

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов В. В. // Веко. — 2003. — Вып. 6. — С. 42—46.
2. Егоров А. Е., Егорова Г. Б. // Клинич. офтальмол. — 2001. — Т. 2. — Вып. 3. — С. 123—124.
3. Килвингтон С. // Вестник оптометрии. — 2005. — Вып. 1. — С. 42—45.
4. Петрович Ю.А., Терехина Н.А. // Вопросы мед. химии. — 1995. — Т. 36. — Вып. 3. — С. 13—18.
5. Справочник офтальмолога — 2002. Контактная коррекция зрения (под ред. Т. Абдуговой, А. А. Киваева, С. Э. Аветисова). — М., 2002. — 362 с.
6. Tang I., Wong D. M., Yee D. J., Harris M. G. // Optom. Vis. Sci. — 1996. — Vol. 73. — № 12. — P. 746—749.

УДК 615.45:615.322:634.11

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ НА ОСНОВЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СУБСТАНЦИЙ ИЗ ПРОМЫШЛЕННЫХ ОТХОДОВ ЯБЛОК

А. В. Симонян, А. А. Саламатов, А. А. Аванесян

Кафедра фармацевтической технологии и биотехнологии ВолГМУ

Разработана технология рациональных лекарственных форм на основе биологически активных субстанций из шрота яблок.

Ключевые слова: шрот яблок, технология, лекарственные формы.

DRUG FORMS ON THE BASIS OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES FROM INDUSTRIAL APPLE WASTE

A. V. Simonyan, A. A. Salamatov, A. A. Avanesyan

Technological schemes of efficient drug forms on the basis of biologically active substances from apple waste are proposed.

Key words: apple waste, technology, drug forms.

Актуальной проблемой современного здравоохранения является разработка технологии высокоэффективных лечебно-профилактических средств, характеризующихся низкой токсичностью и минимальным проявлением побочных действий.

Нами разработана технология комплексной переработки шрота яблок, позволяющая последовательно выделять гидрофильные биологически активные вещества (БАВ) под названием субстанция вилома и сумму три-терпеноидов под названием субстанция помала [4]. Субстанция вилома представляет собой сгущенное водное извлечение, содержащее 15 % сухих веществ, в том числе: 0,53 % суммы аминокислот, 1,75 % фенольных соединений, 2,76 % пектиновых веществ, и характеризуется антирадикальной, гепатопротекторной, желчегонной, гипохолестеринемической и ранозаживляющей активностью в сочетании с низкой токсичностью [5]. При этом нами установлена четкая корреляция между антирадикальной и вышеизложенными видами активности целевого продукта. Субстанция помала обладает гиполипидемическим, противоатеросклеротическим, кардиотоническим, иммуномодулирующим действием [6].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Разработать технологию рациональных лекарственных форм (ЛФ) на основе биологически активных субстанций шрота яблок — вилома и помала.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалами для исследований служат выделенные из шрота яблок субстанции вилома и помала, а также реактивы и вспомогательные вещества (ВВ), отвечающие требованиям соответствующей нормативно-технической документации. Для приготовления ЛФ используются методы растворения и влажного гранулирования. Оценка качества разработанных ЛФ проведена на основании исследования их физико-химических и технологических характеристик по методикам государственной фармакопеи (ГФ XI) [2]. Для количественного определения действующих веществ в приготовленных ЛФ использованы спектрофотометрические методы анализа [1, 3]. Ранозаживляющую активность мази вилома изучали в опытах *in vivo* после термического ожога нелинейных крыс обоих полов под руководством профессора Новочадова В. В. на кафедре патологической анатомии ВолГМУ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Субстанция вилома характеризуется широким спектром фармакологической активности и относится к группе практически нетоксичных веществ. На этом основании нами разработана технология жидкой корригированной ЛФ для внутреннего применения под на-

званием випом. Целевой продукт получен добавлением к субстанции випома сахарозы в соотношении 3:1. Одновременно сахароза является стабилизатором данной ЛФ.

Випом представляет собой жидкость бордового цвета с запахом яблок, кисло-сладкого вкуса, с плотностью 1110 — 1120 кг/м³, значением pH 3,15 ± 0,03, содержанием сухого остатка (36,25 ± 0,33) %, в том числе: аминокислот — (0,402 ± 0,007) % в пересчете на пролин, фенольных соединений — (1,312 ± 0,018) % в пересчете на кислоту феруловую.

Нами установлена высокая биологическая доступность випома в опытах *in vitro*: за 1 час высвобождается 54,5 % фенольных соединений, содержащихся в ЛФ (рис. 1).

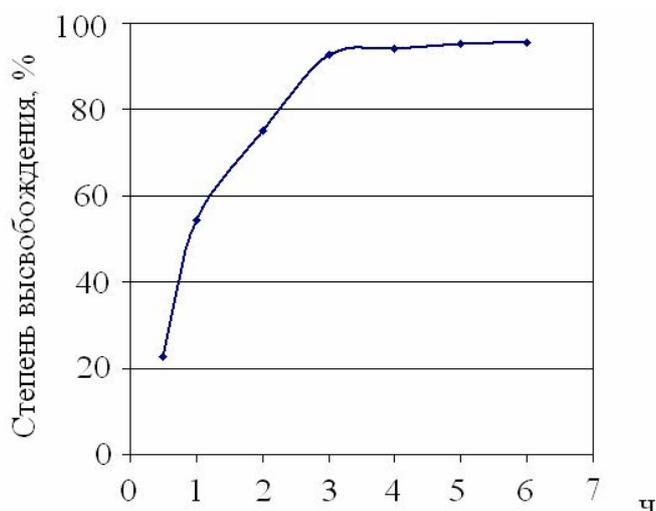


Рис. 1. Кинетическая кривая степени высвобождения фенольных соединений из випома

Для удобства хранения и приема внутрь нами проведены исследования по разработке технологии гранул випома в твердых желатиновых капсулах с крышечками (гранул випома в капсулах). Гранулы випома приготовлены методом влажного гранулирования.

На подготовительном этапе субстанцию випома сушат под вакуумом до порошкообразного состояния и далее готовят гранулы без добавления ВВ с использованием в качестве увлажнителя воды очищенной.

Установлено, что разработанные гранулы випома характеризуются однородным фракционным составом (фракция 0,5 — 1 мм составляет (82,5 ± 0,3) %), оптимальными значениями прочности на истирание (> 98,5 %), растворения — (4 ± 2) мин и имеют отличную сыпучесть — (10,5 ± 0,1 г/с), то есть соответствуют требованиям ГФ XI. Остаточная влажность гранул составляет (11,25 ± 0,10) %, насыпная масса — (726,00 ± 6,53) кг/м³.

Учитывая, что оптимальная терапевтическая доза субстанции випома составляет 25 мг/кг, а насыпная масса гранулята составляет 726 кг/м³, то для упаковки гранул нами выбраны твердые желатиновые капсулы № 00.

Нами установлено, что гранулы випома в капсулах соответствуют требованиям ГФ XI. Так, масса капсул составляет (0,78 ± 0,04) г (отклонения от средней массы отдельных капсул не более 10 %), масса содержимого 1 капсулы составляет (0,66 ± 0,03) г (отклонения от средней массы содержимого отдельных капсул не более 10 %), распадаемость — (15 ± 2) мин (не более 20 мин). Приготовленная ЛФ характеризуется содержанием аминокислот (20,08 ± 0,32) мг, фенольных соединений — (68,02 ± 0,92) мг в 1 капсуле.

Приготовленная жидкая ЛФ випома и гранулы випома в капсулах могут быть рекомендованы для лечения и профилактики заболеваний сердечно-сосудистой и гепатобиллиарной систем.

Согласно литературным данным, существует взаимосвязь между антирадикальной, антиоксидантной активностью фракций БАВ субстанции випома и их противовоспалительным и ранозаживляющим действием. На этом основании нами проведены исследования по разработке мази випома на гидрофильных основах различных составов.

В качестве основ для мази випома нами выбраны: гидрогели 3—8%-й метилцеллюлозы (МЦ), 4—6%-й натрия карбоксимелцеллюлозы (Na-KMЦ), глицерогели указанных компонентов, 7—10 %-е гели поливинола, а также глицерогели аэросила. Для увеличения микробиологической стабильности в состав мазей мы вводили кислоту сорбиновую в количестве до 0,2 %. Поскольку мази наносятся на раневую поверхность, то их готовили в асептических условиях и подвергали стерилизации методом Тиндаля (тиндализации).

Нами установлено, что только мазь випома, приготовленная на основе 6%-го геля МЦ, характеризуется оптимальными тиксотропными свойствами (рис. 2) и стабильностью при хранении — в течение 3 лет при комнатной температуре в защищенном от света месте.

Установлено, что мазь випома содержит (0,521 ± 0,008) % аминокислот в пересчете на пролин и (1,249 ± 0,009) % фенольных соединений в пересчете на кислоту феруловую.

Нами установлена высокая биологическая доступность мази випома в опытах *in vitro*: за 1 ч высвобождается 71,7 % фенольных соединений, содержащихся в ЛФ (рис. 3).

Исследования ранозаживляющей активности мази випома проведены в сравнении с левомеколем — официальным ранозаживляющим средством.

Эффективность заживления ожогов у экспериментальных животных определяли по результатам гистологических, микробиологических исследований, а также по степени уменьшения площади кожного дефекта.

Установлено, что мазь випома обладает выраженной ранозаживляющей активностью, превышающей аналогичный показатель левомеколя.

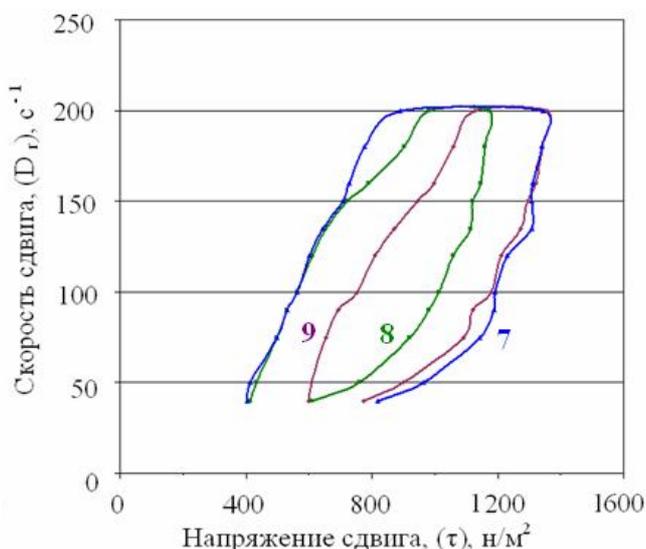
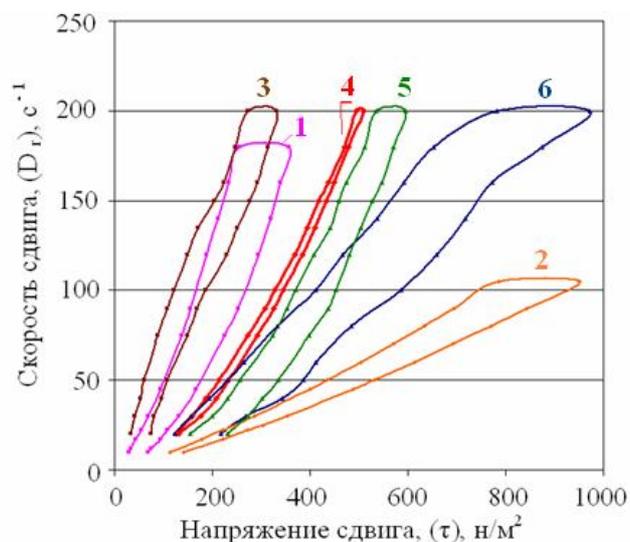


Рис. 2. Реограммы мазей випема различных составов: 1 — на основе 5%-го геля Na-KMЦ с 10 % глицерина; 2 — на основе 6%-го геля Na-KMЦ; 3 — на основе 5%-го геля MЦ; 4 — на основе 6%-го геля MЦ; 5 — на основе 7%-го геля MЦ; 6 — на основе 8%-го геля поливинилола; 7 — на основе 10%-го геля аэросила с 30 % глицерина; 8 — на основе 6%-го геля аэросила; 9 — на основе 6,5%-го геля аэросила с 5 % глицерина

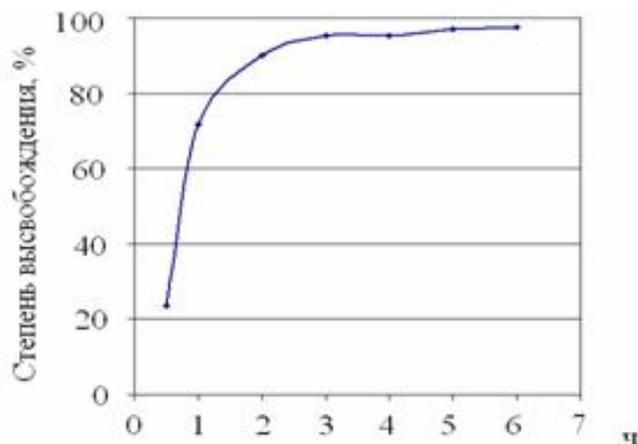


Рис. 3. Кинетическая кривая степени высвобождения фенольных соединений из випема

Использование мази випема ускоряет процессы эпителизации, приводит к значительному уменьшению площади раны уже на 3-и сутки (табл.) и снижению микробной плотности раневой поверхности [5].

Уменьшение площади кожной раны (% от площади ожога)

Серия	Количество животных, n	% от площади ожога:		
		3 сут.	7 сут.	14 сут.
Контроль (без лечения)	12	85,0±7,5	45,8 ± 3,7	36,9 ± 3,2
Мазь випема	12	52,0±4,6	36,0 ± 3,2	25,5 ± 2,2
Левомеколь (препарат сравнения)	12	94,5±8,3	62,1 ± 5,5	26,7 ± 2,3

* $p < 0,05$

Проведенные исследования позволяют утверждать, что мазь випема на основе 6%-го геля MЦ может быть рекомендована в качестве ранозаживляющего средства.

С целью расширения ассортимента потенциальных гипополидеических средств необходимо разработать технологию гранул помала в капсулах.

Учитывая гидрофобную природу субстанции помала, ее низкую прессуемость, мы приготовили гранулы помала методом влажного гранулирования с использованием гидрофильных ВВ: сахарозы, сорбита пищевого, крахмала, натрия альгината, а также пектина и натрия пектината, выделенных нами из шрота яблок.

В качестве увлажнителей нами использована вода очищенная, субстанция випема, а также водные растворы следующих ВВ: крахмала 1—5%-го, пектина яблочного 1—5%-го, натрия пектината 1%-го, поливинилпирридина ПВП 1—3%-го, MЦ 1—3%-го, Na-KMЦ 1%-го, натрия альгината 1—4%-го.

Установлено, что использование в качестве ВВ сахарозы, сорбита, натрия пектината, натрия альгината (1:1 по отношению к субстанции помала) в качестве увлажнителей — воды, 1%-го раствора натрия пектината и субстанции випема способствует получению гранул, которые характеризуются однородным фракционным составом (фракция 0,5—1 мм составляет > 65 %), оптимальными значениями прочности на истирание (> 98 %), распадаемости (< 15 мин) и имеют отличную сыпучесть (> 9,5 г/с), то есть по всем технологическим показателям соответствуют требованиям ГФ XI.

Однако, с практической точки зрения, в технологии гранул помала наиболее рационально использовать сахарозу — наиболее доступное ВВ.

Для удобства хранения, транспортирования и приема внутрь нами упакованы разработанные гранулы помала в твердые желатиновые капсулы с крышечками. Поскольку средняя разовая терапевтическая доза субстанции помала составляет 0,2 г, оптимальное соотношение субстанции помала и сахарозы — 1:1, а насыпная масса гранулята — 566 кг/м³, то для упаковки гранул выбраны капсулы № 00.

Установлено, что гранулы помала в капсулах соответствуют требованиям ГФ XI. Так, масса капсул со-

ставляет ($0,530 \pm 0,030$) г (отклонения от средней массы отдельных капсул не более 10 %), масса содержимого 1 капсулы — ($0,410 \pm 0,030$) г (отклонения от средней массы содержимого отдельных капсул не более 10 %), распадаемость — 16 мин (< 20 мин). Содержание тритерпеновых веществ в 1 капсуле составляет от 0,156 до 0,160 г.

Приготовленная ЛФ может быть рекомендована в комплексной терапии заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Нами исследованы условия и сроки хранения разработанных ЛФ — жидкой ЛФ випома, гранул випома в капсулах, мази випома, гранул помала в капсулах и установлено, что все они стабильны при хранении в сухом, защищенном от света месте при комнатной температуре в течение 3 лет (срок наблюдения).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на основе гидрофильных БАВ шрота яблок разработана жидкая ЛФ и гранулы в капсулах, обладающие желчегонным, гепатопротекторным и гипохолестеринемическим действием, и мазь, обладающая ранозаживляющей активностью.

Далее, на основе суммы тритерпеновых веществ из шрота яблок разработана технология гранул в капсулах — потенциального гипополипидемического средства.

ЛИТЕРАТУРА

1. ВФС 42-2701-96 Терисерп. — 14.07.96.
2. Государственная фармакопея СССР. — XI — изд. — М.: Медицина, 1987. — Вып 1. — 336 с.
3. Использование нингидриновой реакции для количественного определения α -аминокислот в различных объектах: Метод. реком. / Сост. А. В. Симонян, А. А. Саламатов, Ю. С. Покровская и др. — Волгоград, 2007. — 45 с.
4. Симонян А. В., Саламатов А. А., Аванесян А. А. // Фармация — 2007. — Т. 56, № 6. — С. 32—34.
5. Способ получения средства, обладающего гепатопротекторным, желчегонным, гипохолестеринемическим и ранозаживляющим действием: Решение о выдаче патента РФ. — № 2007116676/15(018124) / А. В. Симонян, А. А. Саламатов, А. А. Аванесян и др. Заявлено 02.05.2007 — 12 с.
6. Способ получения средства, обладающего гипохолестеринемическим действием: А.С. 1767739 СССР, МКИ А61 К 35/78. — № 4843660/14 / Э. Т. Оганесян, Ю. К. Василенко, А. В. Симонян. Заявлено 29.06.90.

УДК 616. 379-008.64

РАННИЕ МАРКЕРЫ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1-го ТИПА У ДЕТЕЙ

Т. Л. Настаушева, В. П. Ситникова, М. А. Бобров, С. Т. Андреева

Воронежская государственная медицинская академия имени Н. Н. Бурденко

Проведен анализ качественной и количественной характеристики протеинурии у 186 детей с сахарным диабетом 1-го типа (СД 1) в динамике. Установлено, что патологические типы уропротеинограммы (УПГ) появляются уже у половины детей на 1-м году болезни, среди них тубулярный характер белка мочи присутствовал в 11,76 %. Транзиторная протеинурия возможна на 2-м году заболевания, а микроальбуминурия (МАУ) — на 4-м. Увеличение «патологических» типов УПГ, частоты и количества протеинурии, МАУ наблюдается при стаже СД у детей более 5 лет.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая нефропатия, протеинурия, микроальбуминурия, уропротеинограмма.

EARLY MARKERS OF KIDNEY DISORDERS IN CHILDREN WITH DIABETES MELLITUS I TYPE

T. L. Nastausheva, V. P. Sitnikova, M. A. Bobrov, S. T. Andreeva

This article presents the dynamics of quality and quantity of proteinuria in 186 children with diabetes mellitus. It was defined that pathologic types of uroproteinogram (UPG) appeared in a half of the patients during the 1st year of disease. During this period the tubular type of UPG was defined in 11,76 %. Transitory proteinuria took place in the 2nd year of disease, while microalbuminuria (MAU) — in the 4-th year. Pathologic types of UPG, frequency and extent of proteinuria, MAU were increased after 5 year duration of diabetes mellitus.

Key words: diabetes mellitus, diabetic nephropathy, proteinuria, microalbuminuria, uroproteinogram.

В настоящее время одной из наиболее актуальных проблем как взрослой, так и детской эндокринной патологии является сахарный диабет, с учетом быстрого роста заболеваемости и развития осложнений, приводящих к инвалидизации и укорачивающих жизнь больных [1, 2]. Для пациентов, заболевших диабетом в детском возрасте, эта проблема наиболее

актуальна, так как у детей СД 1 протекает лабильно, с частыми декомпенсациями, что может способствовать более раннему развитию осложнений, в том числе и диабетической нефропатии (ДН) [3, 9]. Поражение почек при СД 1 у взрослых описано многими исследователями [1, 2, 5]. Диагностика ДН часто осуществляется на стадии клинических проявле-