

РУ-1249	89,2±1,98*	0,25
Дибунол	75,9±2,76*	3,63
Тролокс	61,9±2,76*	2,41

Примечание. Здесь и далее в табл. 2: * – данные статистически значимы (t) по отношению к контролю ($p \leq 0,01$).

Таблица 2

Влияние соединения РУ-1249 и препаратов сравнения в концентрации 10 мкМ на параметры Fe^{2+} -индуцированной ХЛ липидов и люминол-зависимой ХЛ, $M \pm m$

Шифр вещества	Fe^{2+} -индуцированная ХЛ (I2), отн. ед.	Процент ингибирования	Люминол-зависимая ХЛ (S), отн. ед.	Процент ингибирования
Контроль	20,80±2,03	–	176,12±12,62	–
РУ-1249	4,30±0,40*	79,3	44,84±3,37*	74,5
Дибунол	3,30±0,32*	84,1	75,64±4,81*	61,5
Тролокс	3,28±0,28*	84,2	67,89±4,93*	57,1

Примечание. S – суммарная светимость, I2 – амплитуда медленной вспышки.

Второй моделью, использованной для выяснения механизмов антиоксидантной активности веществ, была система железо(II)-индуцированного окисления люминола с генерацией АФК. Для расчета величины ингибирования был выбран интегральный показатель суммарной светимости S, вычисляемый как площадь под кривой ХЛ. Как видно, соединение РУ-1249 в концентрации 10 мкМ угнетает ХЛ на 74,5 %, превосходя по данному виду активности дибунол (57,1 %) и тролокс (61,5 %).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты, полученные с использованием различных гетерогенных систем окисления, позволяют заключить, что исследуемое

вещество РУ-1249, содержащее в структуре экранированный фенол, обладает выраженной антиоксидантной активностью, что проявляется способностью инактивировать липопероксильные радикалы на стадии обрыва цепи, а также перехватывать гидроксильный радикал и радикалы люминола, образующиеся в модельных системах при железо-индуцируемой ХЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барабой В. А. // Успехи современ. биологии. – 2004. – Т. 124, № 2. – С.157–168.
2. Бурлакова Е. Б., Губарева А. Е., Архипова Г. В. и др. // Вопр. мед. химии. – 1992. – № 2. – С. 17–20.
3. Ершов В. В., Никифоров Г. А., Володькина А. А. Пространственно-затрудненные фенолы. – М., 1972. – 137 с.
4. Косолапов В. А. Антиоксидантные средства: стратегия отбора, перспективы применения: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Волгоград, 2005. – 40 с.
5. Ланкин В. З., Гуревич С. М., Бурлакова Е. Б. // Тр. мос. общества испытателей природы. – М., 1975. – Т. 52. – С. 73–78.
6. Островский О. В. Фармакология антиоксидантов – конденсированных производных бензимидазола: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Волгоград, 1996. – 38 с.
7. Семешко С. Г., Фархутдинов Р. Р. // Клини. лаб. диаг. – 2002. – № 24. – С. 33–34.
8. Спасов А. А., Смирнова Л. А., Иежица И. Н. и др. // Вопр. мед. химии. – 2001. – Т. 47. – С.233–258.
9. Фархутдинов Р. Р., Лиховских В. А. Хемиллюминесцентные методы исследования свободно-радикального окисления в биологии и медицине. – Уфа, 1995. – 110 с.
10. Харфуф М., Сербинова Е. А., Савов В. // Бюлл. эксперим. биол. и медицины. – 1990. – Т. 110, № 11. – С. 480–483.
11. Jeong T. S., Kim J. R., Kim K. S., et al. // Bioorg. Med. Chem. – 2004. – Vol. 12. – P. 4017–4023.
12. Sroka Z. // Z. Naturforsch [C]. – 2005. – Bd. 60. – S. 833–843.

УДК615.326:615.012

МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗРАБОТКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ПРИРОДНОГО ПОЛИМИНЕРАЛА БИШОФИТ

Л. М. Ганичева

Кафедра управления и экономики фармации ВолГМУ

Разработаны составы и технология лекарственных форм бишофита: гранул, суппозитория, пленок. Изучена их стабильность, сроки хранения, предложены рациональные виды упаковок. Проведен расчет себестоимости разработанных препаратов, составлен прогноз их конкурентоспособности на рынке лекарств.

Ключевые слова: бишофит, разработка препаратов, методология.

METHODOLOGICAL ASPECTS OF DEVELOPING DRUGS BASED ON NATURAL MINERAL BISHOFIT

L. M. Ganicheva

Abstract. The author describes development of composition and technology of medicinal forms of bischofit: granules, suppositories and films. Their stability and Hexpiration periods were studied; effective packaging forms are proposed. The cost price and competifiveness of the drug in the market was estimated.

Key words: bischofit, drug development, methodology.

В современных условиях все возрастающей конкуренции на фармацевтическом рынке, а также роста доли импортных лекарственных средств повышаются требования к качеству разработки отечественных лекарственных препаратов и обеспечения им уже на этапе разработки не только технологичности, эффективности и безопасности применения, но и доступности по стоимости, а также достаточного потенциала конкурентоспособности. Такая постановка вопроса требует новых методологических подходов к разработке лекарственных препаратов, так как используемые ранее методологии внимания этим аспектам не уделяли.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Предложить новые методологические подходы разработки лекарственных препаратов с учетом влияния рыночных механизмов обращения лекарственных средств.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В качестве объекта исследования нами выбран природный полиминеральный комплекс бишофит, имеющий в силу своего уникального состава значительные возможности для применения в медицинской практике. В настоящее время на основе бишофита разработан ряд препаратов для наружного применения при лечении заболеваний опорно-двигательной системы и в стоматологической практике: мази, гели, растворы. Показано существенное влияние магния на репаративные процессы при эрозивно-язвенных повреждениях желудочно-кишечного тракта [2, 3]. Вместе с тем выявленный при экспериментальных эрозивно-язвенных повреждениях дисбаланс магния в организме целенаправленно не корректируется ни одним из известных нам препаратов. Этот факт предполагает целесообразность разработки лекарственных препаратов на основе бишофита для энтерального применения.

Предлагаемая методологическая схема разработки лекарственных препаратов включает 3 основных блока исследований:

1. *Маркетинговые исследования.* Задачей данных исследований является оценка конкурентной среды планируемых к разработке препаратов, а также выбор вида лекарственной формы и формирование желательных конкурентных характеристик для разрабатываемого препарата.

2. *Разработка и исследование* лекарственного препарата в заданной лекарственной форме. Задачей данного этапа исследований является обоснование состава, технологии, подтверждение биодоступности и биоэквивалентности разработанного препарата аналогам, выбранным для сравнения.

3. *Стандартизация, экономическая оценка и прогноз конкурентоспособности* разработан-

ного препарата. Исследования этого блока позволяют разработать нормы качества препарата, рассчитать их ожидаемую стоимость, оценить их потенциальную возможность конкурировать на рынке лекарств.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При выполнении исследований первого блока было выявлено, что в настоящее время препараты, содержащие магний на Российском фармацевтическом рынке, представлены тремя фармакотерапевтическими группами: 8.9 "Макро- и микроэлементы", 11.2.1 – "Антиаритмические средства", 11.4.2. – "Антациды и обволакивающие средства". Ассортимент препаратов на Волгоградском региональном рынке ограничен 17 наименованиями и представлен в основном импортными средствами (76,5 %). Наиболее часто приобретаются средства из группы 11.4.2. (алмагель), затем из группы 11.2.1. (панангин, аспаркам), а препараты из группы 8.9. приобретаются значительно реже, причем анализ цен показал, что препараты из последней группы являются наиболее дорогостоящими (например, стоимость "Магне В6", таб. № 50, колеблется от 157,08 до 245,87 р. за 1 упаковку). Темпы роста продаж магний-содержащих препаратов в течение трех исследуемых лет соответствуют общероссийской тенденции роста продаж лекарственных средств, что характеризует рынок данных групп препаратов как стабильный. Ограниченное число отечественных препаратов магния, отсутствие на рынке препаратов для коррекции эрозивно-язвенных повреждений желудочно-кишечного тракта определили наш выбор позиционирования и лекарственных форм для разработки лекарственных препаратов на основе бишофита: в виде пленок (для слизистых ротовой полости); капсул, заполненных гранулами (для перорального применения) и суппозиториями (для ректального применения). При этом мы учитывали, что уровень цен наиболее приобретаемых препаратов составил: для "Алмагеля", сусп. 170 мл – от 31,00 до 35,20 р.; для "Панангина", таб № 50 – от 30,25, до 45,70 р.

При выполнении второго блока исследований основное внимание было уделено разработке рационального состава, последовательности введения бишофита в состав лекарственных форм, технологии и оценке эффективности разработанных препаратов по их влиянию на репаративные процессы в поврежденных слизистых оболочках желудочно-кишечного тракта.

При разработке лекарственных пленок были определены возможности сочетания бишофита и полимерных веществ, образующих пленку. Методом математического планирования было выявлено, что наиболее оптимальной матрицей является раствор МЦ. Однако введение бишофита

существенно снижало адгезивные свойства пленок, поэтому нами были проведены исследования по коррекции этого показателя. Введение в состав пленки натрия альгината, а также определенная последовательность введения бишофита позволили получить лекарственные пленки хорошего качества, обладающие достаточными адгезивными свойствами и содержащими до 12,5 % бишофита в составе пленок.

При разработке твердых капсул, заполненных гранулами, нами была исследована возможность сочетания бишофита с возможными матрицами-носителями, позволяющего сохранить свойство сыпучести и по возможности снизить гигроскопичность гранулированной массы. Исследования показали, что наилучшим веществом-носителем является магнезия карбонат, а в качестве связывающего компонента – раствор натрия карбоксиметилцеллюлозы. Гранулы такого состава позволяют ввести до 53 % бишофита, сохраняя при этом свойство сыпучести, и обеспечить снижение гигроскопичности гранул.

При разработке ректальных суппозиторий бишофита нами учитывалось возможное раздражающее действие препарата на поврежденные слизистые оболочки, поэтому мы поставили задачу создания основы, обладающей смягчающим действием, а также инкорпорирующей раствор электролита в высокой концентрации. В процессе исследования была найдена дифильная основа, которая при определенной последовательности введения компонентов позволяет получить однородные суппозитории, содержащие до 25 % бишофита в своем составе и соответствующие требованиям ГФ XI.

Эффективность разработанных лекарственных препаратов оценивали по их влиянию на репаративные процессы в поврежденных слизистых оболочках желудочно-кишечного тракта. Влияние пленок с бишофитом на острое экссудативное воспаление оценивалось на модели отека слизистой ротовой полости у крыс [2]. Исследование проводили в сравнении с аппликациями полиминерола (аналога по составу и действию) и 10 %-го раствора бишофита, которые наносились на поврежденную слизистую однократно на 60 мин непосредственно после повреждения. Критериями оценки служили степень отека тканей (накопление биожидкостей), а также изменение скорости кровотока (микроциркуляции) в поврежденных участках слизистой ротовой полости. Результаты исследования показали, что воспалительный процесс в тканях слизистой оболочки характеризуется высокой степенью отека – $(85,50 \pm 3,08) \%$ – по отношению к исходному уровню – $(53,16 \pm 3,35) \%$. После применения пленок и раствора 10 %-го бишофита степень отека существенно снизилась и составила $(66,0 \pm 3,58) \%$ и $(67,07 \pm 3,52) \%$ соответственно, что

несколько превышало эффект полиминерола – $(71,0 \pm 4,68) \%$. Скорость кровотока в зоне повреждения слизистой снижалась на $(50,0 \pm 0,86) \%$; на фоне применения пленок и раствора бишофита этот показатель был значительно лучше и составлял $(28,0 \pm 1,12) \%$ и $(36,0 \pm 0,92) \%$ соответственно. Суммарно эффективность пленок бишофита по отношению к препарату сравнения составила более 100 %.

Исследование противоязвенной активности разработанного состава гранул бишофита проводили на моделях ацетатной язвы желудка (по методу Окабе) в сравнении с магнезией карбонатом, магнезией хлоридом, алмагелем, викаиром. Препараты вводили животным перорально в течение 7 дней. Критериями оценки служили площадь язвенного повреждения, процент животных с перфорациями, процент животных с заживлением язвы (табл. 1).

Как видно из приведенных данных, гранулы бишофита обладают некоторым преимуществом по отношению к алмагелю и значительно превосходят эффект викаира и магнезии карбоната. Активность гранул бишофита была исследована также на модели ацетатной язвы 12-перстной кишки и сочетанной язвы желудка и 12-перстной кишки (табл. 2).

Данные показали, что разработанные гранулы эффективны при эрозивно-язвенном повреждении как желудка, так и 12-перстной кишки.

Исследование суппозиторий бишофита проводили на модели ацетатной язвы слизистой ректы, которую воспроизводили аппликацией 15 %-м раствором уксусной кислоты, время экспозиции – 30 с, площадь поражения – 25 мм^2 ($2,5 \text{ мм} \cdot 10 \text{ мм}$). Через сутки после повреждения слизистой прямой кишки и затем ежедневно в течение 6 дней животным вводили ректально размягченную суппозиторную массу в количестве 0,025–0,030 г, содержащую бишофит на различных основах, с помощью приспособления поршневого типа. Контрольная группа лечение не получала.

Таблица 1

Сравнительная характеристика активности противоязвенных препаратов на модели ацетатной язвы у крыс

Препарат, <i>n</i>	Площадь язвенного повреждения, мм^2	Перфорации, % животных	Заживление язвенного дефекта, % животных
Контроль (<i>n</i> = 9)	$17,75 \pm 2,60$	30	0
Гастроцепин (<i>n</i> = 10)	$4,67 \pm 0,67$	0	70
Альмагель (<i>n</i> = 10)	$5,50 \pm 0,43$	20	0
Викаир (<i>n</i> = 10)	$14,80 \pm 0,86$	20	0

(21)

Бишофит (10 %-й р-р)	5,75±0,38	0	55
Р-р MgCl ₂ 10 %-й (n = 10)	10,95±1,48	0	30
Гранулы бишо- фита (n = 10)	5,80±0,50	10	60

Магния карбо- нат (n = 9)	15,31±1,75	44	0
------------------------------	------------	----	---

Таблица 2

Противоязвенная активность гранул бишофита на модели ацетатной язвы у крыс

Модель ацетатной язвы	Группа контроля (без лечения)			Группа, получавшая гранулы бишофита		
	n	Площадь язвенного повреждения, мм ²	Перфора- ции, % жи- вотных	Число живот- ных	Площадь язвенного повреждения, мм ²	Перфора- ции, % жи- вотных
Желудка	8	17,75±2,60	25	10	5,80±0,50*	10
Сочетанная: желудка и 12-перстной кишки	8	13,5±2,21 23,25±4,41	50 75	12	5,41±1,28* 7,60±2,10*	0 25
12-перстной кишки	8	37,88±6,85	75	6	19,33±6,06*	17

* – p<0,05.

Сравнение проводили с группой животных, получавших ректально 0,1 мл 6,25 %-го водного раствора бишофита, что соответствует содержанию бишофита в 0,025–0,030 г суппозиторной массы. Результаты оценивали после 3- и 6-дневного введения препаратов по площади поражения слизистой, а также скорости и степени заживления поврежденной слизистой (табл. 3).

Из данных табл. 3 видно, что после 6 дней лечения суппозитории составов № 1 и 2 проявляют сопоставимое заживляющее действие и имеют преимущества в сравнении с составом № 3 и раствором бишофита 10 %-го (различия достоверны). В группе, получавшей суппозитории на основе состава № 3, после 6 дней введения наблюдалась отечность слизистой и сглаженность складок, что может быть связано с выраженными осмотическими свойствами основы. Учитывая возможность проявления резорбтивного эффекта суппозитория бишофита, нами была проведена оценка их противоязвенной активности на моделях ацетатной язвы желудка у крыс. В исследованиях использовали состав № 2 как наиболее эффективный по предыдущим исследованиям (табл. 4).

Из данных табл. 4 видно, что суппозитории состава № 2 проявляют как локальное (на модели язвы прямой кишки), так и резорбтивное (на модели язвы желудка) заживляющее действие.

В процессе биофармацевтических исследований изучено влияние гранул и суппозитория бишофита на уровень магния в плазме крови и эритроцитов экспериментальных животных. На фоне эрозивно-язвенного повреждения слизистой желудка при введении суппозитория и гранул уровень эритроцитарного магния повышался с 1,50±0,08 до 2,70±0,09 и 2,22±0,10 соответ-

венно.

Выполнение третьего блока исследований показало, что разработанные лекарственные формы бишофита в условиях ускоренного и естественного старения сохраняют свои исходные свойства в течение 3 лет. Были разработаны методики количественной оценки содержания бишофита в препаратах в присутствии вспомогательных веществ, определены нормы качества по основным критериям стандартизации препаратов.

Таблица 3

Оценка заживляющего действия суппозитория бишофита на поврежденные слизистые оболочки ректы в эксперименте у крыс

Препарат	После 3 дней лечения		После 6 дней лечения	
	Площадь, мм ²	Заживление животных, %	Площадь, мм ²	Заживление животных, %
Контроль (б/леч)	34,26±9,03	20	12,26±6,33	30
Р-р бишофи- та 10 %-го	17,11±11,08	50	7,25±4,38	50
Состав № 1	4,75±1,52*	50	2,39±0,75*	60
Состав № 2	7,60±1,48*	40	2,76±0,97*	60
Состав № 3	7,73±1,23*	50	6,68±2,39	50

Таблица 4

Оценка противоязвенной активности суппозитория бишофита в эксперименте на моделях ацетатной язвы желудка и прямой кишки у крыс

Модель	Группа контроля			Ацетатная язва		
	<i>n</i>	Площадь язвы, мм ²	Заживление, %	<i>n</i>	Площадь язвы, мм ²	Заживление, %
Язва желудка	10	45,20±9,0	20	10	7,40±5,3*	80
Язва прямой кишки	10	34,26±9,03	20	10	5,61±1,28	80

* – $p < 0,05$.

Расчеты себестоимости разработанных препаратов по затратному методу (с учетом стоимости сырья, материалов, внутрицеховых и общепроизводственных затрат) позволили оценить разработанные препараты как доступные для широких слоев населения. Расчетная стоимость для производителя составила для гранул бишофита в капсулах № 40 24,56 р., для суппозиторий бишофита № 10 – 47,20 р. (состав № 2) и 63,30 р. (состав № 1); для пленок бишофита № 20 – 43,28 р.

Суммируя результаты проведенных исследований, мы оценили перспективы конкурентоспособности разработанных препаратов по основным составляющим с позиций требований практической медицины, потребителей, возможностей производства.

При этом учитывались следующие основные критерии:

1. Наличие уникального достоинства препаратов магния для коррекции эрозивно-язвенных патологий желудочно-кишечного тракта.

2. Возможность обеспечения как локального, так и резорбтивного противовоспалительного и заживляющего действия препаратов.

3. Обеспечение высокой технологичности за счет рациональности состава и доступности компонентов.

4. Обеспечение высокой биологической доступности и эффективности разработанных препаратов.

5. Обеспечение доступности разработанных препаратов по стоимости.

Оценка разработанных препаратов бишофита по указанным критериям позволяет прогнозировать их способность конкурировать и быть востребованными на российском фармацевтическом рынке.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Предложена методология разработки лекарственных препаратов на основе природного полиминерального комплекса Бишофит, позволяющая оценить перспективы конкурентоспособности и их востребованности на российском фармацевтическом рынке.

2. Разработаны препараты бишофита для лечения эрозивно-язвенных повреждений желудочно-кишечного тракта, обладающие локальным (пленки) и резорбтивным (твердые капсулы, суппозитории) действиями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бишофит. ФСП 42-016018 – 2001.
2. Парамонов Б. А., Чеботарев В. Ю. // Бюлл. эксп. биол. и медиц. – 2002. – Т. 134, № 11. – С. 24–25.
3. Рогова Л. Н. Макро- и микроэлементозы в патогенезе экспериментальных эрозивно-язвенных повреждений желудка и их коррекция: автореф. ... д-ра мед. наук. – Ростов-н/Д, 2001. – 36 с.
4. Спасов А. А. Магний в медицинской практике: монография. – Волгоград, 2000. – 272 с.

УДК 616.36:612.015.32

КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ С НАРУШЕНИЕМ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

Л. И. Родионова, О. О. Басиева

Северо-Осетинская государственная медицинская академия

Проведено исследование по изучению функционального состояния печени у больных СД 1 и 2 типов с помощью клинических, биохимических, инструментальных методов исследования с учетом длительности и степени тяжести заболевания. У больных СД 1 типа в большей степени менялись показатели, характеризующие синдром цитолиза (97,8%) и мезенхимально-воспалительный (80%), при СД 2 типа – показатели синдрома цитолиза (92,3%) и печеночно-клеточной недостаточности (76,9%). Проведенные наблюдения доказывают вовлечение печени в патологический процесс по типу стеатогепатита у больных СД 1 и 2 типов.

Ключевые слова: сахарный диабет, метаболический синдром, неалкогольный стеатогепатит.

CLINICO-FUNCTIONAL CONDITION OF LIVER IN PATIENTS WITH DISTURBANCE OF CARBOHYDRATE EXCHANGE

L. I. Rodionova, O. O. Basieva

Abstract. Evaluation of the functional condition of liver of the patients with the 1-st and 2-nd type diabetes mellitus (DM) of different severity and duration was undertaken using clinical, biochemical and instrumental methods of investigation. The indices characterizing cytolysis syndrome (97,8%) and mesenchymo-inflammatory syndrome (80%), were changed in 1st type DM patients, while in the 2nd type DM patients the indices of cytolysis syndrome (92,3%) and hepa-