



## ЛИТЕРАТУРА

1. Берхин Е.Б. Методы изучения действия новых химических соединений на функцию почек // Хим. Фарм. Журн.– 1977.– Т.11, № 5.–С. 3-11.
2. Глезер Г.А. Диуретики. Руководство для врачей. – М.: Интербук-бизнес, 2003. – 386 с.
3. Деревянченко Л.И. Новейший справочник лекарственных препаратов.-Белгород: «Книжный клуб «Клуб семейного досуга», 2008.-С.199-207.
4. Доклінічні дослідження лікарських засобів./ За ред. О.В.-Стефанова.-К.: – 2001. – 528 с.
5. Машковский М.Д. Лекарственные средства.-Изд. 15-е, перераб., испр. и доп.-М.: ООО «Издательство Новая волна», 2005. – 1200 с.
6. Сернов Л.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии.-М.: Медицина, 2000.–С.308-328.
7. Сидоров К.К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения // Токсикология новых промышленных химических веществ.–М.: 1973.– Вып. 13.– С.47-60.
8. Энциклопедия лекарств.–12-й вып. / Гл. ред. Г.Л. Вышковский.– РЛС-2005, 2004.– 1440 с.
9. Double-blind, parallel, comparative multicentre study of a new combination of diltiazem and hydrochlorothiazide with individual components in patients with mild or moderate hypertension /Manning G., Joy A., Mathias C.J. et al. // J. Hum. Hypertens. – 2006. – N 7. – P. 443-448.
10. Ciasoa C.P. Diuretics, hypochloremia, and outcome in bronchopulmonary dysplasia patients // Dev.Pharmacol. Ther.– 2005.–№4.-P.212-220.
11. Reversible binding of ethacrynic acid to human serum albumin: difference circular dichroism study / C.Bertucci, B.Nanni, P.Salvadori, C.Broun // Drug Dev.Ind.Pharm.– 2002.– P. 33-38.

**Сведения об авторе:** Николаев В.А., соискатель кафедры фармакотерапии НФаУ

**Адрес для переписки:** Николаев В.А., 61204, г.Харьков., пр. Победы 74-В кв.47 Тел.дом. 8(057)3389318 Тел.раб.8(057)7003634 Тел.моб.8(063)4749839

УДК: 615.453:615.218.3

**О.А. Рубан**

### ВИВЧЕННЯ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ МАЗІ ГЛЮКОРИБІНУ ПРОТИАЛЕРГІЧНОЇ ДІЇ

*Національний фармацевтичний університет, м. Харків.*

**Ключові слова:** мазь, глюкорибін, реологія, фізико-хімічні властивості.

**Ключевые слова:** мазь, глюкорибин, реология, физико-химические свойства.

**Key words:** ointment, glucoribin, reology, physical and chemical indexes .

Проведено дослідження фізико-хімічних властивостей мазі глюкорибіну. Структурно-механічними дослідженнями доведено, що мазь глюкорибіну володіє добрими споживчими властивостями. Показано, що розроблений препарат має помірні осмотичні властивості, які будуть сприяти зменшенню набряку тканин. Встановлено, що за органолептичними, фізико-хімічними показниками (колоїдна стабільність, термостабільність, рН, кислотне число) мазь глюкорибіну відповідає вимогам до даної лікарської форми.

Проведены исследования физико-химических свойств мази глюкорибина. Структурно-механическими исследованиями доказано, что мазь глюкорибина имеет хорошие потребительские свойства. Показано, что разработанный препарат обладает умеренными осмотическими свойствами, которые будут способствовать уменьшению отека тканей. Установлено, что по органолептическим, физико-химическим показателям (колоидная стабильность, термостабильность, рН, кислотное число) мазь глюкорибина отвечает требованиям к данной лекарственной форме.

Research of physical and chemical properties of the ointment of glucoribin is carried out. It is proved with helping of Structurally mechanical researches, that the ointment of glucoribin has good consumer properties. It is shown that the developed medication has moderate osmotic characteristics which will make for in reduction of the diminishing of edema of tissues. It was established physical and chemical indexes (colloid stability, thermostability, pH, acidvalue) the ointment of glucoribin mits the requires to this medical form.

В останній час попит та потреба у лікарських препаратах з рослинної сировини залишаються дуже високими. Це пов'язано з низкою їх переваг: можливість тривалого використання, практична відсутність побічного впливу, «м'яка» терапевтична дія, доступність та нетоксичність [7].

У сучасній медичній практиці для лікування алергічних захворювань використовують препарати синтетичного походження та препарати, що одержані з рослинної сировини. Використання синтетичних препаратів при лікуванні хворих, особливо дітей, з ендокринними порушеннями, нирковою недостатністю, патологіями печінки, порушеним обміном речовин не завжди доцільне. Тому перспективним джерелом протиалергічних препаратів є лікарські рослини. Традиційно рослини та їх компоненти розглядаються як алергени, але багаточисленні експериментальні дослідження свідчать про протилежне – наявність протиалергічної дії у біологічно-активних речовин рослинного походження [8].

Співробітниками кафедри промислової фармації ІПКСФ Національного фармацевтичного університету розроблено склад та технологію мазі для лікування алергодерматозів, до складу якої входить глюкорибін – пептидно-полісахаридний комплекс із листя смородини чорної [3].

За результатами попередніх досліджень за мазеву основу було обрано емульсійну систему першого роду. Відомо, що ці основи вигідно відрізняються від інших, мають багато фармацевтичних факторів при змінні яких можливо отримувати задану активність лікарського препарату. Емульсії при нанесенні на шкіру виявляють охолоджуючу дію, яка особливо показана при алергодерматитах, що супроводжуються свербінням. Стабільність розробленої суспензії забезпечується введенням поверхнево-активної речовини – емульгатора №1 (сплав первинних спиртів фракцій С16- С21 з натрієвими солями сульфоефірів у співвідношенні 30:70). До складу основи також введені гліцерин – як зволожуюча та пом'якшуюча

© О.А. Рубан, 2008

речовина, та поліетиленоксид-400 – для підвищення структурно-механічних та осмотичних властивостей. **МЕТОЮ** нашої **РОБОТИ** стало вивчення фізико-хімічних властивостей мазі глюкокортибону.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ**

Органолептичні та фізико-хімічні показники мазі визначали за методиками Державної фармакопеї України [2].

Осмотичні властивості мазі визначали методом діалізу крізь напівпроникну мембрану. Наважку мазі (10,0 г) рівномірним шаром наносили на поверхню мембрани площею 1808 мм<sup>2</sup>, після чого внутрішній циліндр з досліджуванним зразком мазі вміщували в діалізаційну камеру, в яку заздалегідь наливали розраховану кількість води очищеної.

Виміри маси циліндра проводили через рівні проміжки часу (1 год) до встановлення постійної незмінної маси.

Для визначення термостабільності пробірку з 8-10 г емульсії ставили у термостат з температурою 40-42°C на 1 тиждень, потім у холодильник з температурою 10-12°C на 1 тиждень, після чого витримували протягом 3-х днів при кімнатній температурі. Стабільність визначали візуально – за відсутністю розшарування.

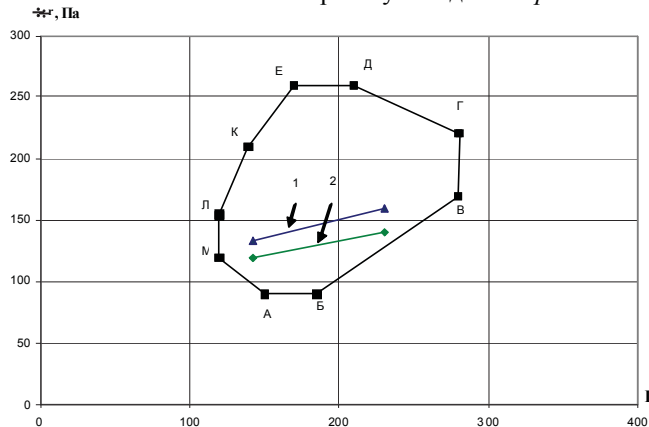
Колоїдну стабільність визначали шляхом нагрівання на водяній бані пробірки з емульсією (температура 42-45°C) на протязі 20 хвилин, після чого пробірки центрифугували протягом 5 хвилин зі швидкістю 6000 об/хв. Стабільність визначали візуально – за відсутністю розшарування.

Структурно-механічні властивості вивчали на ротаційному віскозиметрі «Реотест-2» (Німеччина) з коаксіальними циліндрами за відомою методикою. Обробку результатів досліджень здійснювали за допомогою програмного комплексу «Реологія» [6].

Величину рН визначали потенціометрично (5% водна дисперсія мазі).

**РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

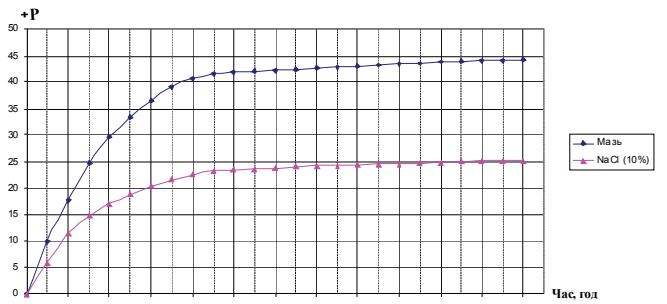
Як відомо, важливим показником споживчих властивостей м'яких лікарських форм є їх структурно-механічні властивості, які впливають на зручність нанесення препарату, екструзію з туб, його біодоступність. Вважається, що задовільні споживчі показники мають мазі, які при температурі 34°C та швидкостях зсуву 125-275с<sup>-1</sup> мають напругу зсуву від 87 до 250 Па [4]. Результати визначення споживчих властивостей мазі глюкокортибону наведено на *рис. 1*.



*Рис. 1.* Обмежені реограми плинну мазі глюкокортибону при температурі 34°C. 1-через 2 с, 2- через 15 с.

Як видно з рисунку, емульсійна мазь глюкокортибону має задовільну здатність до намазування, про що свідчить розташування кривих плинну досліджуваного зразка у межах зони реологічного оптимуму намазування. Намазування препарату на шкіру буде відчуватись як зручний та прийнятний процес, який не буде призводити до подразнень.

У зв'язку з тим, що до складу мазі входять осмотично активні речовини – поліетиленоксид-400, гліцерин, емульгатор №1, нами проведено дослідження осмотичної активності розробленої лікарської форми. Результати досліджень наведено на *рис. 2*.



*Рис. 2.* Осмотичні властивості мазі глюкокортибону та гіпертонічного розчину NaCl.

Встановлено, що мазь глюкокортибону володіє дуже помірними осмотичними властивостями – за 8 годин діалізу поглинається 44 % рідини. Така осмотична активність пояснюється в основному наявністю у складі емульсії ПЕО-400 з просторовою конфігурацією молекул. Молекула ПЕО складається з 10-12 ланок, має зигзагоподібну форму і розподіляється в одній площині. У водному середовищі відбувається деполяризація диполів СН<sub>2</sub>-О і перехід від плоскої форми молекули до просторової. Кожна ланка ПЕО гідратується двома-трьома молекулами води [1]. Незначна кількість ПЕО у складі мазі призводить до підвищення осмотичних властивостей емульсії, але така помірна осмотична активність буде лише сприяти зменшенню набряку, усувати можливе намочання поверхні шкіри та не призведе до порушення водного балансу шкіри.

Органолептичні та фізико-хімічні показники мазі глюкокортибону представлено у *таблиці 1*.

*Таблиця 1*

**Фізико-хімічні властивості мазі глюкокортибону**

№ серії	Органолептичні показники		Фізико-хімічні показники			
	Зовнішній вигляд	Запах	Термостабільність	Колоїдна стабільність	pH	Кислотне число
20407	Однорідна маса світло-коричневого кольору	Слабкий прийнятний	Стабільна	Стабільна	6,3±0,2	6,2±0,1
30407	-«-	-«-	-«-	-«-	6,5±0,1	6,4±0,3
40407	-«-	-«-	-«-	-«-	6,2±0,3	6,1±0,2
50407	-«-	-«-	-«-	-«-	6,1±0,2	6,7±0,1
60407	-«-	-«-	-«-	-«-	6,4±0,2	6,5±0,1

За органолептичними властивостями мазь глюкокортибону – однорідна маса густої консистенції світло-коричневого кольору зі слабким прийнятним запахом.

Значення величини рН впливає на стабільність, ефективність консервантів, міжфазовий розподіл діючої речовини та реологічні характеристики м'яких лікарських



форм [5]. При вивченні рН 5% розчину розробленої мазі встановлено, що водневий показник знаходиться в межах 6,0-7,5 (табл. 1).

Кінетична стабільність емульсії залежить від властивостей колоїдно-міцелярного адсорбційного шару, який утворюється емульгаторами, розміру крапель масляної фази, відносної щільності та в'язкості обох фаз. Тому фізико-хімічну стабільність емульсійних мазей першого роду найбільш об'єктивно характеризує дослідження її стійкості до температурних впливів та центрифугування. Проведені дослідження довели, що всі серії мазі глюкокортибону є колоїдно - та термостабільними.

#### ВИСНОВКИ

1. Структурно-механічними дослідженнями доведено, що мазь глюкокортибону володіє добрими споживчими властивостями (здатність до намазування на шкіру, екструзія з туб).

2. Показано, що розроблений препарат має дуже помірні осмотичні властивості, які будуть сприяти зменшенню набряку тканин.

**Відомості про авторів:** Рубан Олена Анатоліївна. К.ф.н., доцент кафедри промислової фармации Національного фармацевтичного університету, тел. 67-91-51.

3. Встановлено, що за органолептичними, фізико-хімічними показниками (колоїдна стабільність, термо-стабільність, рН, кислотне число) мазь глюкокортибону відповідає вимогам до даної лікарської форми.

#### ЛІТЕРАТУРА.

1. Давтян Л.Д. // Фармацевтичний журнал.-2003.-№3.-С.74-77.
2. Державна фармакопея України/ Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». - 1-е вид. Х.: РІПЕГ, 2001.-556с.
3. Кисличенко В.С. Криворучко Е.В. // Вестник проблем современной медицины.-1996.-№3.-С.10-19.
4. Лятунов А.Н., Воловик Н.В. // Фармаком.-2001.-№2.-С.52-61.
5. Перцев И.М., Котенко А.М., Чуешов О.В., Халева Е.Л. Фармацевтические и биологические аспекты мазей // Под ред. проф. И.М.Перцева.-Х.:Изд-во НФаУ: Золотые страницы,2003.-288с.
6. Рубан О.А., Смеляков К.С., Глух С.В. // Фармацевтичний журнал.-2008.-№1.-С.70-72.
7. Andres C. Ndiaye A., Thonas A. et al. // Drug. And Ind. Pharm.-1995.-Vol.21, № 16.-P.1875-1885.
8. Allergy Principles and Practice. : /Ed. By E.Middleton Jr. : 2 Vol.- St. Louis etc. : The C.V. Mosby Company, 1988.-P.891-929.

УДК 615.011:547.857.4

*А.В. Таран*

### ИССЛЕДОВАНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ И ДИУРЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ 4-СУЛЬФАМОИЛ-N- ФЕНИЛАНТРАНИЛОВОЙ КИСЛОТЫ И ИХ МЕТИЛОВЫХ ЭФИРОВ

*Национальный фармацевтический университет, Харьков*

**Ключові слова:** 4-сульфамойл-N- фенілантранілової кислоти і їх метилові ефіри, гостра токсичність, діуретична активність.

**Ключевые слова:** 4-сульфамойл-N- фенілантранілової кислоти и их метиловые эфиры, острая токсичность, диуретическая активность.

**Key words:** 4-sulfamoil-N-fenilantranilovoyi acid and methyl ethers, akute toksicity, diuretic aktyviti.

Проведено експериментальне дослідження впливу на функцію нирок 17 вперше синтезованих сполук у ряду 4-сульфамойл-N-фенілантранілової кислоти та їх метилових ефірів. В експериментах на щурах встановлено, що досліджувані сполуки збільшували діурез за 4 години спостереження на 12,5-55,2% ( $p < 0,05$ ). Найбільшу активність виявила сполука №6 - 4-сульфамойл-N-4'-метоксифенілантранілової кислоти, яка збільшувала діурез на 55,2% ( $p < 0,05$ ). Похідні 4-сульфамойл-N-фенілантранілової кислоти та їх метилові ефіри є перспективними групами речовин для подальшого проведення синтезу та фармакологічного дослідження з метою створення на їх основі лікарських препаратів які володіють діуретичною активністю.

Проведено експериментальное исследование влияния на функцию почек 17 впервые синтезированных соединений в ряду 4-сульфамойл-N-фенілантранілової кислоти и их метиловых эфиров. В экспериментах на крысах установлено, что исследуемые соединения увеличивали диурез за 4 часа наблюдения на 12,5-55,2%. Наибольшую активность проявило соединение №6 - 4-сульфамойл-N-4'-метоксифенілантранілової кислоти, которое увеличивает диурез на 55,2% ( $p < 0,05$ ). Производные 4-сульфамойл-N- фенілантранілової кислоти и их метиловые эфиры являются перспективными группами веществ для дальнейшего проведения синтеза и фармакологического скрининга с целью создания на их основе лекарственных препаратов обладающих диуретической активностью.

An experimental study of the impact on kidney function 17 first synthesized compounds in a number of 4-sulfamoil-N-fenilantranilovoyi acid and methyl esters. In experiments on rats found that the compounds studied increased diuresis for 4 hours of observation at 12,5-55,2% ( $p < 0,05$ ). The greatest activity detected composite number 6 - 4-sulfamoil-N-4'-metoksyfenilantranilovoyi acid, which increased diuresis at 55,2% ( $p < 0,05$ ). Derivatives of 4-sulfamoil-N-fenilantranilovoyi acid and metylovi aired groups are promising materials for further development of the synthesis and pharmacological research with the aim of building on the basis of drugs having diuretic activity.

**В** настоящее время важной проблемой клинической медицины является фармакологическая коррекция регуляции баланса натрия и воды в организме. При сердечной недостаточности накопления жидкости чаще наблюдается в интерстициальном пространстве нижних конечностей. У больных артериальной гипертензией применяется комбинированная фармакотерапия, которая чаще включает использование диуретических средств [4, 5, 8, 13].

Активное участие в реализации диуретического эффек-

та производных N- фенілантранілової кислоти связано с их специфическим действием на поч-ки, что обеспечивает торможение реабсорбции ионов натрия в почечных канальцах и сопровождается уменьшением реабсорбции воды. Тиазидные диуретики действуют главным образом на кортикальный сегмент нефрона и вызывают усиленное выделение ионов натрия и калия. Антигипертензивный эффект частично связан с выведением солей и уменьшением объема циркулирующей плазмы, а также