

З М І С Т

НООФАРМАЦІЯ

<i>Бабський А.А.</i> Неоекономічні відносини в умовах обмеженого державного фінансування системи охорони здоров'я та фармації в Україні з емерджентних та ноетичних позицій. Повідомлення II	3
--	---

МЕНЕДЖМЕНТ, МАРКЕТИНГ ТА ЛОГІСТИКА У ФАРМАЦІЇ

<i>Пестун І.В., Мнушко З.М.</i> Маркетингові дослідження в управлінні маркетингом фармацевтичних оптових підприємств	12
<i>Сагайдак-Нікітюк Р.В.</i> Методика вибору місця розташування регіонального логістичного центру з переробки відходів фармацевтичної галузі	17
<i>Мендрік О.А., Заліська О.М.</i> Аналіз даних доказової медицини про інноваційні лікарські засоби для лікування поріазу	22
<i>Бойко А.І.</i> Аналіз динаміки фармацевтичного ринку інсулінів та їх аналогів в Україні на початку ХХІ століття	26
<i>Садова Д.Т., Гром О.Л.</i> Економіко-статистичне моделювання та прогнозування динаміки захворюваності на активні форми туберкульозу у містах і районах Львівської області	33
<i>Слободянюк М.М., Івченко А.В., Скрильова Н.М.</i> Позиціонування противиразкових лікарських препаратів групи омепразолу на українському ринку	37
<i>Левицька О.Р., Громовик Б.П., Корнієнко О.М., Герасимчук Я.В.</i> Дослідження ринку тест-систем для визначення вагітності	42
<i>Городецька І.Я., Корнієнко О.М.</i> Позиціонування дієтичних добавок, функціональних харчових продуктів та харчових продуктів для спеціального дієтичного споживання як однієї з груп товарів аптечного асортименту	48

АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ОСВІТИ

<i>Гриценко О.М., Тернова О.М., Бабський А.А., Пономаренко М.С.</i> Концепція біоетичного виховання, професійної підготовки та безперервного навчання провізорів та фармацевтів з питань етики і деонтології	54
--	----

ПРАВОВЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ

<i>Шаповалов В.В., Шаповалова В.О., Малініна Н.Г.</i> Судова фармація як складова частина системи державного контролю за виявленням та усуненням причин та умов, які сприяють порушенням, пов'язаним із незаконним обігом прекурсорів	61
<i>Гала Л.О., Волох Д.С.</i> Проблеми гармонізації фармацевтичного законодавства України до вимог належної аптечної практики	66

ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

<i>Гриценко І.С., Зубков В.О., Подольський І.М.</i> Синтез, фізико-хімічні властивості та анти-мікробна активність нових 4-ариламіно-2-метилхінолінів	70
<i>Смоляр М.М., Абрамянц М.Г., Ютілов Ю.М., Семенов М.С., Тюрєнков І.М.</i> Синтез і біологічна активність N ₁ -, N ₅ -алкіл(арил)заміщених 2-азаспінацеаміну	75



Т.С.ТОДОСІЙЧУК, канд. техн. наук, доц., О.В.ПОКАС, канд. мед. наук, ст.н.с.,
О.І.ПОЛІЩУК, д-р мед. наук, ст.н.с., В.Д.КОНОВАЛЮК

Національний технічний університет України «КПІ» МОН України,
ДУ «Інституту епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського»,
Інститут хімії високомолекулярних сполук НАН України

АСПЕКТИ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ІММОБІЛІЗОВАНОГО ФЕРМЕНТНОГО ПРЕПАРАТУ «ЦИТОРЕЦИФЕН-М»

Ключові слова: іммобілізовані ферменти, бактеріостатична концентрація, анти-септичний засіб, мікробні тест-культури

На світовому ринку існують десятки лікарських форм препаратів, що містять ферменти з протимікробною дією. Більшість з них створено на основі тваринних ензимів — трипсину та хімотрипсину. Частина іммобілізованих ферментних препаратів, однак, у загальному обсязі є незначною.

Сьогодні в Україні практично відсутні повідомлення про іммобілізовані протимікробні ферментні препарати поверхневого застосування, що використовують у медичній практиці, але інтенсивні розробки в цьому напрямі ведуться [1–5]. Препарати, що застосовують для лікування інфекційних ран, відносяться до антибіотиків (мікроцид, левоміцетин) та антисептиків різної хімічної природи (хлоргексидину біглюконат, перекис водню, фурацилін, діоксидин). Зазначені речовини мають традиційні вади: розвиток антибіотикорезистентності штамів-збудників запальних процесів, нетривалість дії, обмежені терміни зберігання після порушення герметичності упаковки, слабка дегідратуюча дія та ін.

Одним із шляхів вирішення таких проблем є створення протимікробних препаратів на основі ензимів. До таких належить поліферментний препарат «Циторецифен» та його іммобілізований аналог «Циторецифен-М», що розроблені на кафедрі промислової біотехнології НТУУ «КПІ». [6] На основі токсико-гігієнічних досліджень попередньо було встановлено, що мікробний штам-продуцент ферментного препарату «Циторецифен» *Streptomyces recifensis var. lyticus* 2435/М відноситься до невірулентних, нетоксичних та малотоксичних, а отже до непатогенних для теплокровних тварин. На підставі даного факту потенційними сферами застосування препарату були визначені побутові, косметичні та медичні антисептичні засоби. Тому метою даної роботи було дослідження протимікробної активності нативного та іммобілізованого препаратів «Циторецифен», а також визначення бактеріостатичної концентрації останнього для встановлення перспектив його медичного застосування.

Експериментальна частина

У роботі використовували поліферментний препарат «Циторецифен» мікробного походження та іммобілізований препарат «Циторецифен-М», отриманий шляхом адсорбційної іммобілізації циторецифену на аеросилі марки «Силікс А-300». Використовували два варіанти іммобілізованого препарату «Циторецифен-М», отримані з використанням контактного та ліофільного способів висушування.

Циторецифен є бактеріолітичним ферментним комплексом, що синтезується мікробним штамом-продуцентом *Streptomyces recifensis var. lyticus* IMB Ac-5001 та містить глікозидази, мурамідази, протеїнази та протеази.

Електронне дослідження зразків іммобілізованого препарату «Циторецифен-М» проводили на скануючому електронному мікроскопі фірми «GEOL GSM-6060».

Після фіксації на предметному столі зразки покривали золотом у файнкоутері в режимі пульсуючого постійного струму. Напругу на електронній гарматі зазначено на рисунку.

Літичну (бактеріолітичну) активність ферментних препаратів визначали турбідиметричним методом [7] за здатністю до лізису суспензій тест-культур та виражали в од/мл.

Кількісне визначення бактеріостатичної концентрації досліджуваних зразків ферментних препаратів проводили за методом Голда при вирощуванні тест-культур на м'ясо-пептонному бульйоні з вмістом іммобілізованого циторецифену-М. Після інкубації зразки у відповідному розведенні висівали на чашки Петрі з м'ясо-пептонним агаром та підраховували кількість життєздатних клітин.

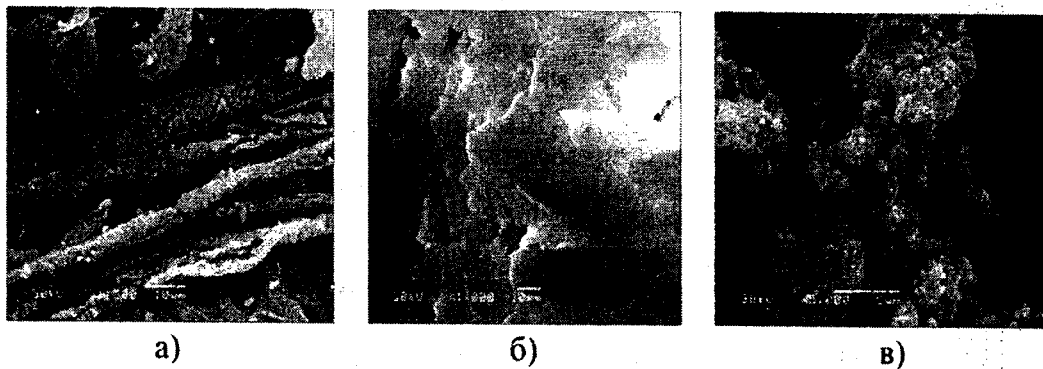
Для визначення бактеріостатичної концентрації іммобілізованого ферментного препарату використовували музейні (*Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923) та клінічні штами тест-культур (*Pseudomonas aeruginosa* № 222, *Escherichia coli* №4, *Staphylococcus aureus* № 260) з музею ДУ «Інституту епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського».

На першому етапі роботи аналізували фізичні характеристики нативного та отриманих зразків іммобілізованого ферментного препарату «Циторецифен-М», що були висушені контактним та ліофільним способами. Зразки сухих препаратів відрізнялися візуально за фізичними характеристиками: ліофілізований зразок мав вигляд легкого пористого порошку, а зразок, висушений контактним способом, навпаки, — твєдих гранул різного діаметра.

Дослідження мікроструктури висушених зразків іммобілізованого циторецифену-М та нативного циторецифену за допомогою електронного скануючого мікроскопа показало суттєві відмінності (рисунок).

Так, ліофілізований зразок нативного циторецифену (рисунок, а) є неоднорідним за структурою, за якою ідентифікуються лінії сублимаційного процесу. Іммобілізовані препарати, висушені різними способами, відрізняються за фізичними характеристиками. Крім видимих відмінностей структури — однорідна, при ліофільному висушуванні, та комкувата або гранульована, при контактному сушінні, можна відмітити й іншу особливість. Оскільки зразки препаратів перед мікроскопіюванням вкриваються шаром золота, то яскраво білий колір зразка на рисунку, б, свідчить, що він не був повністю вкритий через надзвичайну пористість матеріалу, а відповідно через велику поверхню контакту. Препарат, висушений контактним способом (рисунок, в), навпаки характеризується підвищеною щільністю та неоднорідністю структури.

Узагальнюючи дані мікроскопічного аналізу зразків препаратів, висушених різними способами, очевидно, що ліофілізований препарат має однорідну струк-



а)

б)

в)

Мікроскопічне дослідження зразків:

а — нативний циторецифен; б — іммобілізований циторецифен-М, ліофільний спосіб сушіння; в — іммобілізований циторецифен-М, контактний спосіб сушіння

туру та велику поверх-
твність, однак вірогід-
впливів.

Для з'ясування д-
препаратів у рідкому
ції суспензії тест-кул-
циторецифену з кон-
розрахунку такої сам-

Таблиця 1

Порівняльна характеристика

Іммобілізований циторецифен
Іммобілізований циторецифен-М
Нативний циторецифен
Аеросил (носії)
Контроль (клітинна суспензія)

Наведені в табл.
вищою в межах 10—15
тивного препарату у в-
симальна літична акти-
стафілокока і не зміни-
іммобілізований препа-
через 60 хв відсоток д-
активності препарату
носія (аеросилу), що
ції при підвищеній те-
тест-культури.

Схожий процес с-
ту, висушеного кон-
більш тривалий про-
цьому максимальний
гається через 75 хв, м-
препарату. Встановл-
іммобілізованого пре-
що передбачають біль-
мийні засоби з антисс-
ваного циторецифену
(косметичний) антис-
і вищу адсорбуючу зд-
Слід відмітити,
менту) в суспензії кл-
впродовж досліджува-
зованого циторецифе-

Зазначений у по-
нативного циторециф-
логічних рідин органі-
як потенційно ефект-
теріостатичну актив-
«Циторецифен-М» від-
ставниками типової м-

туру та велику поверхню контакту. Останнє може визначати його підвищену активність, однак вірогідно нижчу стабільність при зберіганні внаслідок зовнішніх впливів.

Для з'ясування даного факту визначали літичну активність досліджуваних препаратів у рідкому реакційному середовищі та виражали її у відсотках деградації суспензії тест-культури (*S. aureus*) у часі. Використовували розчин нативного циторецифену з концентрацією 40 мг/мл, а зразки іммобілізованих препаратів — з розрахунку такої самої кількості ферменту у висушених препаратах.

Таблиця 1

Порівняльна характеристика літичної активності ферментних препаратів

Зразок	Рівень деградації тест-культури (<i>S. aureus</i>), %					
	15 хв	30 хв	45 хв	60 хв	75 хв	90 хв
Іммобілізований циторецифен-М (ліофільне сушіння)	20	25	30	35	35	35
Іммобілізований циторецифен-М (контактне сушіння)	10	10	20	25	33	33
Нативний циторецифен	20	30	30	30	30	30
Аеросил (носій)	0	0	0	0	0	0
Контроль (клітинна суспензія)	0	1	3	3	3	3

Наведені в табл. 1 дані свідчать, що активність іммобілізованих препаратів є вищою в межах 10–15 % та виявляється з іншою динамікою. При застосуванні нативного препарату у використаній концентрації через 30 хв виявляється його максимальна літична активність, що призводить до деградації 30 % клітинної суспензії стафілокока і не змінюється впродовж досліджуваного періоду. Ліофілізований іммобілізований препарат руйнує клітини тест-культури дещо повільніше, однак через 60 хв відсоток деградації сягає максимуму (35 %). Більш повільний вияв активності препарату, очевидно, пов'язаний з процесом вивільнення ферменту з носія (аеросилу), що у свою чергу сприяє збереженню ферменту впродовж реакції при підвищеній температурі та призводить до збільшення відсотку деградації тест-культури.

Схожий процес спостерігається і при застосуванні іммобілізованого препарату, висушеного контактним способом. Однак фізичний стан препарату зумовлює більш тривалий процес розчинення його гранул та вивільнення ферменту. При цьому максимальний рівень деградації клітин стафілокока (33 %), що спостерігається через 75 хв, менше відрізняється від такого самого показника нативного препарату. Встановлена закономірність вияву літичної активності даного зразка іммобілізованого препарату зумовлює доцільність його застосування у процесах, що передбачають більш високу температуру та повільну дію ферменту (наприклад, мийні засоби з антисептичним ефектом тощо). Зразок ліофілізованого іммобілізованого циторецифену-М доцільніше використовувати як поверхневий медичний (косметичний) антисептик, оскільки він має більшу поверхню контакту, а також і вищу адсорбуючу здатність.

Слід відмітити, що внесення лише аеросилу (носія іммобілізованого ферменту) в суспензію клітин тест-культури не призводить до деградації стафілокока впродовж досліджуваного періоду, а отже, підвищена літична активність іммобілізованого циторецифену зумовлена саме стабілізацією молекули ферменту.

Зазначений у попередніх дослідженнях широкий спектр протимікробної дії нативного циторецифену [8] та відсутність інгібуючого впливу на фермент біологічних рідин організму є підставами для розгляду іммобілізованого препарату як потенційно ефективного медичного засобу. Тому надалі встановлювали бактеріостатичну активність та ефективні концентрації іммобілізованого препарату «Циторецифен-М» відносно музейних та клінічних штамів тест-культур, що є представниками типової мікрофлори запальних процесів поверхневої локалізації.

Дані, наведені в табл. 2, свідчать, що ефективні бактеріостатичні концентрації препарату відносно використаних тест-культур перебувають в діапазоні 6–25 мг/мл, що дає можливість знизити кількість життєздатних клітин у середньому до 5 %. Найбільш стійким до дії препарату виявився клінічний штам *E. coli* (20 % виживання), найменш стійкими – штами *P. aeruginosa* (1–2 % виживання). Вища активність препарату визначається відносно музейних штамів, однак така різниця змінюється в різних діапазонах концентрацій та є не такою значною. Так, у концентрації 12, 5 мг/мл ефективність препарату щодо *P. aeruginosa* та *S. aureus* є однаковою (1 % та 10 % виживання відповідно); різниця активності щодо зазначених культур відмічається при концентраціях препарату 6,25 мг/мл та 25 мг/мл. У той же час очевидна мінімальна різниця в ефективності препарату відносно музейного та клінічного штамів стафілокока.

Таблиця 2

Результати дослідження бактеріостатичної активності іммобілізованого препарату «Циторецифен-М»

Концентрація препарату у реакційній суміші, мг/мл	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , % виживання		<i>Escherichia coli</i> , % виживання		<i>Staphylococcus aureus</i> , % виживання	
	ATCC 27853 (музейний)	№ 222 (клінічний)	ATCC 25922 (музейний)	№4 (клінічний)	ATCC 25923 (музейний)	№ 260 (клінічний)
75	100	200	10	100	100	100
50	10	20	1	100	10	100
25	10	2	5	20	5	10
12,5	1	2	10	20	10	10
6,25	5	20	50	20	100	100
3,1	50	10	50	100	100	100
Контроль	100	100	100	100	100	100

Наведені в табл. 2 результати свідчать також, що бактеріостатична активність препарату підвищується із збільшенням його концентрації лише в діапазоні 6–25 мг/мл, а при подальшому її підвищенні до 50–75 мг/мл ефективність препарату практично не визначається. Така закономірність є очікуваною, оскільки із підвищенням концентрації препарату в інкубаційній суміші одночасно підвищується також концентрація аеросилу (носія ферменту). Останнє призводить до підвищення густини суміші, а отже, зниження дифузійних процесів та, очевидно, до екранування та стабілізації самих клітин тест-культур. Тому визначені закономірності дають змогу визначити ефективну бактеріостатичну концентрацію циторецифену-М у діапазоні 6–20 мг/мл, а саме в середньому для всіх досліджуваних тест-культур – 10 мг/мл.

Таким чином, результати проведеного дослідження дають можливість розглядати циторецифен-М як потенційний медичний антисептик поверхневої дії, що поєднує в собі здатність пригнічувати грам-позитивну та грам-негативну мікрофлору та адсорбувати ранові екsudати. Наявність у ферментному препараті протеолітичних ензимів сприятиме прискоренню очищення рани від некротизованих тканин та її загоєнню.

Висновки

1. Встановлено діапазон ефективної бактеріостатичної концентрації іммобілізованого ферментного препарату «Циторецифен-М» (6–20 мг/мл) та відсутність суттєвої різниці активності препарату відносно клінічних та музейних штамів тест-культур.

2. Показано, що досліджуваний іммобілізований ферментний препарат порівняно з нативним виявляє підвищену на 10–15 % літичну активність та змінену динаміку її прояву, що визначає його перспективи як антисептика поверхневої дії медичного або косметичного призначення.

1. Геращенко І.І., Шинкаренко О.В. Пат. України, МПК С 12Н 1/00. Автореф. дис. ... канд. техн. наук. – Київ, 2006. – № 4. – С. 12–13.
2. Григор'єва М.А., Мокрицька Т.В. Пат. України, МПК С 12Н 1/00. Автореф. дис. ... канд. техн. наук. – Київ, 2006. – № 4. – С. 12–13.
3. Крупська Т.В., Баранова О.В. Пат. України, МПК С 12Н 1/00. Автореф. дис. ... канд. техн. наук. – Київ, 2006. – № 4. – С. 12–13.
4. Мішина Л.Г., Герасименко О.В. Пат. України, МПК С 12Н 1/00. Автореф. дис. ... канд. техн. наук. – Київ, 2006. – № 4. – С. 12–13.
5. Пат. України, МПК С 12Н 1/00. Автореф. дис. ... канд. техн. наук. – Київ, 2006. – № 4. – С. 12–13.
6. Палова І.Н., Жук Т.С. Пат. України, МПК С 12Н 1/00. Автореф. дис. ... канд. техн. наук. – Київ, 2006. – № 4. – С. 398–404.
7. Тодосійчук Т.С. Пат. України, МПК С 12Н 1/00. Автореф. дис. ... канд. техн. наук. – Київ, 2006. – № 4. – С. 398–404.
8. Тодосійчук Т.С. Пат. України, МПК С 12Н 1/00. Автореф. дис. ... канд. техн. наук. – Київ, 2006. – № 4. – С. 398–404.

Т.С.Тодосійчук, Е.В.

АСПЕКТИ МЕДИЦИНСЬКОГО ФЕРМЕНТНОГО ПРЕПАРАТУ «ЦИТОРЕЦИФЕН-М»

Ключевые слова: иммобилизирующее средство, ферментный препарат

Проведено дослідження бактеріостатичної активності іммобілізованого ферментного препарату «Циторецифен-М» відносно використаних тест-культур, які є аналогами клінічних та музейних штамів мікроорганізмів. Встановлено, що ефективність препарату порівняно з нативним виявляє підвищену на 10–15 % літичну активність та змінену динаміку її прояву, що визначає його перспективи як антисептика поверхневої дії медичного або косметичного призначення.

Установлено, що ефективність препарату порівняно з нативним виявляє підвищену на 10–15 % літичну активність та змінену динаміку її прояву, що визначає його перспективи як антисептика поверхневої дії медичного або косметичного призначення.

Т.С.Тодосійчук, Е.В.

ASPECTS OF MEDICAL FERMENT PREPARATION «CYTORECIFFEN-M»

Key words: immobilizing enzyme preparation

SUMMARY

There are carried out studies of bacteriostatic activity of immobilized enzyme preparation *Cytorecifen-M* relative to used test-cultures, which are analogs of clinical and museum strains of microorganisms.

It is established, that efficiency of the preparation compared with native one shows an increase of 10–15% in lytic activity and a change in its dynamics, which determines its prospects as a surface disinfectant of medical or cosmetic purpose.

The received results show that efficiency of the preparation compared with native one shows an increase of 10–15% in lytic activity and a change in its dynamics, which determines its prospects as a surface disinfectant of medical or cosmetic purpose.

●

1. *Геращенко И.И., Штатко Е.И., Бондарчук О.И. и др.* // Мед. химия. — 2003. — Т.7, № 8. — 153–167.
2. *Грядских Д.А.* Синтез композиционных аффинных сорбентов с магнитными свойствами и их технологическое использование при изготовлении чумных иммунобиологических препаратов: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. — Ставрополь, 2004. — 20 с.
3. *Григор'єва М.А., Москаленко Н.В., Тодосійчук Т.С.* // Укр. журн. мед. техніки і технології. — К., 2006. — № 4. — С. 12–20.
4. *Крупська Т.В., Барвінченко В.М., Касперський В.О. та ін.* // Фармац. журн. — 2006. — № 2. — С. 59–63.
5. *Мишина Л.Г., Геращенко І.І., Осолодченко Т.П. та ін.* // Там же. — 2006. — № 1. — С. 74–78.
6. Пат. Україна, МПК С 12 N 1/00, А 61К 35/00. Спосіб одержання гідролітичного ферментного препарату Циторецифен-М / *Тодосійчук Т.С., Григор'єва М.А., Полищук Н.В.*: заявник *Тодосійчук Т.С.*, патентовласник. — № 31448; заявл. 30.11.07, опубл. 10.04.2008, Бюл. № 7.
7. *Павлова И.Н., Жолнер Л.Г., Захарова И.Я. и др.* // Микробиология. — 1988. — Т. 57, № 3. — С. 398–404.
8. *Тодосійчук Т.С.* Розробка технології гідролітичного ферментного препарату циторецифен: Автореф. дис. ... канд. техн. наук. — К., 2000. — 25 с.

Надійшла до редакції 16.07.2009.

Т.С.Тодосійчук, Е.В.Покас, Е.І.Полищук, В.Д.Коновалюк

АСПЕКТЫ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ИММОБИЛИЗИРОВАННОГО ФЕРМЕНТНОГО ПРЕПАРАТА «ЦИТОРЕЦИФЕН-М»

Ключевые слова: иммобилизованные ферменты, бактериостатическая концентрация, антисептическое средство, микробные тест-культуры

Проведены исследования бактериолитической и бактериостатической активности иммобилизованного ферментного препарата «Циторецифен-М» по отношению к микробным культурам, которые являются представителями типичной микрофлоры воспалительных процессов поверхностной локализации.

Установлено, что эффективная бактериостатическая концентрация исследуемого препарата по отношению к музейным и клиническим штаммам патогенов находится в диапазоне 6–20 мг/мл, а бактериолитическая активность иммобилизованного препарата превышает активность нативного аналога на 10–15 % и проявляется с различной динамикой.

Полученные результаты дают возможность рассматривать исследуемый препарат как потенциально эффективный медицинский антисептик поверхностного действия при создании соответствующей готовой формы и установлении характеристик безвредности.

T.S.Todosiychuk, E.V.Pokas, E.I.Polischuk, V.D.Konovalyuk

ASPECTS OF MEDICAL APPLICATION OF IMMOBILIZING ENZYME PREPARATION «CYTORECI-FEN-M»

Key words: immobilizing enzymes, bacteriostatic concentration, antiseptic means, microbial test-culture

SUMMARY

There are carried out the researches of bacteriolytic and bacteriostatic activity of immobilizing enzyme preparation Cytorecifen-M in relation to microbial cultures which are representatives of typical microflora of inflammatory processes of superficial localization.

It is established, that effective bacteriostatic concentration of an investigated preparation in relation to museum and clinical pathogen strains is in a range of 6–20 mg/ml, and bacteriolytic activity of immobilizing preparation exceeds of activity native analogue on 10–15 % and is shown with various dynamics.

The received results allow considering an investigated preparation as potentially effective medical antiseptics of superficial action after creation of the corresponding ready form and an establishment of characteristics of harmlessness.