

*Тернопільський державний медичний університет
імені І.Я. Горбачевського
Національний фармацевтичний університет*

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЧАСОПИС

Науково-практичний журнал

3(19)/2011

*Ternopil State Medical University
named after I.Ya. Horbachevsky
National Pharmaceutical University*

PHARMACEUTICAL REVIEW

Scientific-practical journal

- ◆ Синтез біологічно активних сполук
- ◆ Фітохімічні дослідження
- ◆ Фармацевтична технологія, біофармація, гомеопатія
- ◆ Аналіз лікарських препаратів
- ◆ Інформаційні та інноваційні технології в фармації
- ◆ Фармацевтичний менеджмент, маркетинг та логістика
- ◆ Організація роботи аптечних підприємств
- ◆ Економіка аптечних і фармацевтичних підприємств
- ◆ Фармакологічні дослідження біологічно активних речовин
- ◆ Фармакокінетика і фармакодинаміка лікарських засобів
- ◆ Фармакоекономіка
- ◆ Нутриціологія
- ◆ Фармацевтичне законодавство
- ◆ Ветеринарна фармація
- ◆ Фармацевтична освіта
- ◆ Історія фармації
- ◆ Хроніка подій
- ◆ Обмін досвідом

- ◆ Synthesis of biologically active compounds
- ◆ Phytochemical researches
- ◆ Pharmaceutical technology, biopharmacy, homeopathy
- ◆ Analysis of drugs
- ◆ Informational and innovational technologies in pharmacy
- ◆ Pharmaceutical management, marketing and logistics
- ◆ Organization of pharmaceutical structures' work
- ◆ Economics of pharmaceutical structures
- ◆ Pharmacological researches of biologically active substances
- ◆ Pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs
- ◆ Pharmacoeconomics
- ◆ Nutritiology
- ◆ Pharmaceutical legislation
- ◆ Veterinary pharmacy
- ◆ Pharmaceutical education
- ◆ History of pharmacy
- ◆ Chronics of events
- ◆ Exchange of experience

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЧАСОПИС PHARMACEUTICAL REVIEW

*Науково-практичний журнал
Scientific-practical journal*

Заснований у 2006 році
Founded in 2006

*Свідоцтво про державну реєстрацію
друкованого засобу масової інформації
Зареєстровано Міністерством юстиції України
Серія КВ №13308–2192 П
Certificate of State Registration of printed mass media
Registered by Ministry of Juridice of Ukraine
Series KV №13308–2192 П
Журнал “Фармацевтичний часопис” затверджений
постановою Президії ВАК України від 01.07.2010р.
№1-05/5 (фармацевтичні науки)
Засновники Тернопільський державний медичний
університет імені І. Я. Горбачевського,
Національний фармацевтичний університет, Харків
Founders Ternopil State Medical University named
after I. Ya. Horbachevsky, National Pharmaceutical
University, Kharkiv*

**Передплатний індекс: 98601
Subscription index: 98601**

Адреса редакції:

Журнал “Фармацевтичний часопис”
Майдан Волі, 1 м. Тернопіль, 46001 УКРАЇНА

Editorial office address:

Journal “Pharmaceutical review”
Maidan Voli, 1 Ternopil, 46001 UKRAINE

Тел. (0352) 52-72-22, 52-05-18

Факс (0352) 52-80-09

<http://www.tdmu.edu.te.ua/farmchas/index.php>

Рекомендовано до видання вченою радою Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського (протокол № 4 від 27 вересня 2011 р.) та вченою радою Національного фармацевтичного університету (протокол № 2 від 30 вересня 2011 р.).

Відповідальність за зміст, достовірність і орфографію рекламних матеріалів несе рекламодавець. Редакція не несе відповідальності за достовірність фактів, власних імен та іншої інформації, використаної в публікаціях. При передруці або відтворенні повністю чи частково матеріалів журналу “Фармацевтичний часопис” посилення на журнал обов'язкове.

©Науково-практичний журнал “Фармацевтичний часопис”,
2011

©Scientific-practical journal: “Pharmaceutical review”, 2011

ЗМІСТ

СИНТЕЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК

Д. Я. Гаврилюк, Л. М. Мосула, О. М. Грабоус,
О. М. Василенко, Р. Б. Лесик (Львів, Тернопіль,
Київ)

СИНТЕЗ ТА ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНА
АКТИВНІСТЬ 5-ЕТОКСИ (АРИЛАМІНО)
МЕТИЛІДЕН-2-ТІОКСО-4-ТІАЗОЛІДИНОНІВ ІЗ
БЕНЗТІАЗОЛЬНИМ ФРАГМЕНТОМ В 3
ПОЛОЖЕННІ

ФІТОХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

С. М. Марчишин, Т. С. Бердей, О. Л. Демидяк
(Тернопіль)

МІКРОСКОПІЧНИЙ АНАЛІЗ ТРАВИ ЧОРНО-
БРИВЦІВ РОЗЛОГИХ (TAGETES PATULA L.)

А. М. Рудник, Н. В. Бородіна, В. М. Ковальов,
Н. О. Волкова (Харків)

СТАНДАРТИЗАЦІЯ ЛИСТЯ ТОПОЛІ
КИТАЙСЬКОЇ

С. М. Марчишин, Л. М. Сіра, Н. В. Красуля,
О. Б. Калущка, Г. І. Островська (Тернопіль,
Харків)

АНАТОМІЧНА БУДОВА ТРАВИ ХАМЕРІЮ
ВУЗЬКОЛИСТОГО (CHAMERION
ANGUSTIFOLIUM (L.) HOLUB)

С. А. Козира, М. А. Кулагіна, О. В. Радько,
Ю. Ю. Малиновський (Харків)

ВИЗНАЧЕННЯ КОМПОНЕНТНОГО СКЛАДУ
ЕФІРНОЇ ОЛІЇ У СИРОВИНІ GEUM URBANUM L.

О. І. Нещерет, В. С. Кисличенко,
Т. В. Опрошанська (Харків)

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ АНАТОМІЧНОЇ
БУДОВИ ТРАВИ ДЕЯКИХ ВИДІВ CENTAUREA

ФАРМАЦЕВТИЧНА ТЕХНОЛОГІЯ, БІОФАРМАЦІЯ, ГОМЕОПАТІЯ

О. І. Онишків, Т. А. Грошовий (Тернопіль)
ВИБІР ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН З МЕТОЮ
ОТРИМАННЯ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВІ
ФІТОЕКСТРАКТУ КОРИ ОСИКИ

О. А. Мельник, Т. А. Грошовий, А. П. Левицький
(Одеса, Тернопіль)

ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ДОПОМІЖНИХ
РЕЧОВИН З МЕТОЮ СТВОРЕННЯ ТАБЛЕТОК
ЕКСТРАКТУ З НАСІННЯ СОНЯШНИКА
МЕТОДОМ ПРЯМОГО ПРЕСУВАННЯ

CONTENTS

SYNTHESIS OF BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS

D. Ya. Havrylyuk, L. M. Mosula, O. M. Hrabous,
O. M. Vasylenko R. B. Lesyk (Lviv, Ternopil, Kyiv)
6 SYNTHESIS AND ANTITUBERCULOSIS ACTIVITY
OF 5-ETHOXY(ARYLAMINO)METHYLIDENE-2-
THIOXO-4-THIAZOLIDINONES WITH
BENZOTHIAZOLE FRAGMENT IN 3RD POSITION

PHYTOCHEMICAL RESEARCHES

S. M. Marchyshyn, T. S. Berdey, O. L. Demydyak
(Ternopil)

12 MICROSCOPIC ANALYSIS OF ANNUAL
MARIGOLD HERB (TAGETES PATULA L.)

A. M. Rudnik, N. V. Borodina, V. M. Kovalyov,
N. O. Volkova (Kharkiv)

19 STANDARDIZATION OF LEAVES OF CHINESE
POPLAR

S. M. Marchyshyn, L. M. Sira, N. V. Krasulia,
O. B. Kalushka, H. I. Ostrovska (Ternopil, Kharkiv)

24 ANATOMICAL STRUCTURE OF NARROW-
LEAVED CHAMERON HERB (CHAMERION
ANGUSTI FOLIUM (L) HOLUB)

S. A. Kozyra, M. A. Kulahina, O. V. Radko,
Yu. Yu. Malynovskyi (Kharkiv)

29 THE DETERMINATION OF COMPONENT
COMPOUND OF ESSENTIAL OILS IN A ROW
MATERIAL OF GEUM URBANUM L.

O. I. Neshcheret, V. S. Kyslychenko,
T. V. Oproshanska (Kharkiv)

34 COMPARATIVE ANALYSIS OF ANATOMIC
STRUCTURE OF HERB OF SOME GENUS OF
CENTAUREA

PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY, BIOPHARMACY, HOMEOPATHY

O. I. Onyshkiv, T. A. Hroshovi (Ternopil)
38 CHOICE OF EXCIPIENTS FOR PURPOSE OF
CREATION OF TABLETS BASED ON
PHYTOEXTRACTS ASPEN BARK

O. A. Melnyk, T. A. Hroshovi, A. P. Levytskyi
(Odessa, Ternopil)

43 COMPARATIVE ASSESSMENT OF SUBSIDIARY
SUBSTANCES, WITH THE PURPOSE OF CREATING
SUNFLOWER SEED EXTRACTION TABLETS, BY
USING DIRECT PRESSING METHODS

Г. Р. Козир, З. В. Шкільник, О. О. Баєв,
М. М. Васенда (Тернопіль)
ТЕХНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ВИГОТОВЛЕННЯ
НАСТОЙКИ З ТРАВИ КРАСОЛІ ВЕЛИКОЇ

І. Д. Дмитрієвська, О. Д. Немятих (Харків,
Луганськ)
ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ КІЛЬКІСНИХ
ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ФАКТОРІВ НА
ВЛАСТИВОСТІ ТАБЛЕТОК АРОНІЇ, ОТРИМАНИХ
МЕТОДОМ ПРЯМОГО ПРЕСУВАННЯ

Н. І. Філімонова, Д. А. Спиридонов (Харків)
ВИВЧЕННЯ РЕОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ
ГІДРОФІЛЬНОЇ МАЗІ З ЕКСТРАКТОМ
БРУНЬОК ТОПОЛІ

І. О. Ведерникова, Є. Я. Левітін, А. О. Коваль
(Харків)
ДОСЛІДЖЕННЯ ТЕПЛОФІЗИЧНИХ
ВЛАСТИВОСТЕЙ МАГНІТНОЇ РІДИНИ ДЛЯ
КРІОТЕРАПІЇ

АНАЛІЗ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

О. І. Єзерська, Т. Г. Калинюк, Л. В. Вронська
(Львів, Тернопіль)
ВИЗНАЧЕННЯ ВМІСТУ СУМИ ФЛАВОНОЇДІВ В
ЕКСТРАКТАХ ПРИЙМОЧОК ЗІ СТОВПЧИКАМИ
КУКУРУДЗИ

Л. В. Вронська (Тернопіль)
РОЗРОБКА І ВАЛІДАЦІЯ ПОТЕНЦІОМЕТРИЧНОЇ
МЕТОДИКИ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ СУМИ
ОРГАНІЧНИХ КИСЛОТ У НАСТОЙЦІ ВАЛЕРІАНИ

ІНФОРМАЦІЙНІ ТА ІННОВАЦІЙНІ ТЕХНОЛОГІЇ В ФАРМАЦІЇ

І. Г. Мудрак, О. М. Заліська (Вінниця, Львів)
АНАЛІЗ ДИНАМІКИ ДОКАЗОВИХ ДАНИХ ПРО
ЛІКАРСЬКІ РОСЛИННІ ЗАСОБИ У БАЗІ
КОКРАНА

А. А. Лендяк (Львів)
ІНФОРМАТИЗАЦІЯ МОНІТОРИНГУ
ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ФАРМАКОТЕРАПІЇ
ОСТЕОПОРОЗУ

А. І. Бойко (Львів)
ТРАНСФОРМАЦІЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ
ІНФОРМАЦІЇ У ФАРМАЦЕВТИЧНІ ЗНАННЯ ТА
КОМП'ЮТЕРНИХ БАЗ ДАНИХ У БАЗИ ЗНАНЬ
НА ПРИКЛАДІ СТВОРЕННЯ ЕКСПЕРТНИХ
СИСТЕМ ІЗ ВЗАЄМОДІЇ ЛІКАРСЬКИХ
ЗАСОБІВ, ЩО ФУНКЦІОНУЮТЬ НА ОСНОВІ
МЕТОДІВ ДОКАЗОВОЇ ФАРМАЦІЇ

H. R. Kozyr, Z. V. Shkilnyk, O. O. Bayev,
M. M. Vasenda (Ternopil)
49 TECHNOLOGICAL ASPECTS OF PRODUCTION OF
TINCTURE FROM TROPEOLUM MAJUS HERB

I. D. Dmytriyevska, O. D. Nemyatykh (Kharkiv,
Luhansk)
52 RESEARCH OF QUANTITATIVE
PHARMACEUTICAL FACTORS INFLUENCE ON
PROPERTIES OF ARONIA TABLETS,
MANUFACTURED BY DIRECT COMPRESSING

N. I. Filimonova, D. A. Spirydonov (Kharkiv)
57 STUDYING OF RHEOLOGICAL PROPERTIES OF
HIDROPHIL OINTMENT WITH THE EXTRACT OF
KIDNEYS OF THE POPLAR

I. O. Vedernykova, Ye. Ya. Levitin, A. O. Koval
(Kharkiv)
60 RESEARCH OF THERMOPHYSICAL
PROPERTIES OF MAGNETIC LIQUID FOR
CRYOTHERAPY

ANALYSIS OF DRUGS

O. I. Yezerska, T. H. Kalynyuk, L. V. Vronskia (Lviv,
Ternopil)
65 THE DETERMINATION OF FLAVONOIDS SUM IN
ZEAE MAYDIS STYLI CUM STIGMATIS EXTRACTS

L. V. Vronska (Ternopil)
69 DEVELOPMENT AND VALIDATION OF
POTENTIOMETRIC METHOD FOR QUANTITATIVE
DETERMINATION OF ORGANIC ACIDS AMOUNT
IN VALERIAN TINCTURE

INFORMATIONAL AND INNOVATIONAL TECHNOLOGIES IN PHARMACY

I. H. Mudrak, O. M. Zaliska (Vinnytsa, Lviv)
75 ANALYSIS OF EVIDENTIAL INFORMATION
ABOUT HERBAL MEDICINES IN COCHRANE
DATABASE

A. A. Lendiak (Lviv)
79 INFORMATIZATION OF THE MONITORING OF
OSTEOPOROSIS' PHARMACOTHERAPY
MAINTAINCE

A. I. Boyko (Lviv)
83 TRANSFORMATION OF THE PHARMACEUTICAL
INFORMATION IN PHARMACEUTICAL
KNOWLEDGE AND COMPUTER DATABASES IN
KNOWLEDGE BASES ON THE EXAMPLE OF
CREATION OF EXPERT SYSTEMS ON
INTERACTION OF MEDICINES WHICH FUNCTION
ON THE BASIS OF METHODS OF EVIDENCE
PHARMACY

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ МЕНЕДЖМЕНТ, МАРКЕТИНГ ТА ЛОГІСТИКА

- І. Я. Городецька, П. К. Стадницький (Львів)
ЗАСТОСУВАННЯ ЕЛЕМЕНТІВ ЛОГІСТИЧНОГО
УПРАВЛІННЯ ДЛЯ ВДОСКОНАЛЕННЯ РОБОТИ
АПТЕЧНОЇ МЕРЕЖІ **90**
- Г. М. Коріневська, О. В. Тригубчак (Тернопіль)
МАРКЕТИНГОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ РИНКУ
АНТИГІПЕРТЕНЗИВНИХ ПРЕПАРАТІВ **94**

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН

- Л. І. Шульга, О. А. Щербак, Л. М. Малощтан,
О. Ф. Пімінов (Харків)
ВИВЧЕННЯ МЕМБРАНОСТАБІЛІЗУВАЛЬНОЇ
АКТИВНОСТІ РОСЛИННОГО ЛІКАРСЬКОГО
ЗАСОБУ **99**
- В. І. Корнієнко, Б. А. Самура, М. І. Романенко,
О. О. Мартинюк (Харків, Запоріжжя)
ДОСЛІДЖЕННЯ ЗАЛЕЖНОСТІ
АНТИГІПОКСИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ВІД ХІМІЧНОЇ
СТРУКТУРИ У РЯДУ АМОНІЄВИХ СОЛЕЙ N-(3-
МЕТИЛ-7-β-МЕТОКСИЕТИЛКСАНТИНІЛ-8-)
АМІНООЦТОВОЇ КИСЛОТИ **102**
- Л. В. Савченкова, С. І. Янкович (Луганськ)
ПОГЛИБЛЕНЕ ВИВЧЕННЯ ЦЕНТРАЛЬНОГО
КОМПОНЕНТА ЗНЕБОЛЮВАЛЬНОЇ ДІЇ
РЕЧОВИНИ ВО-60 **106**

ФАРМАЦЕВТИЧНА ОПІКА

- К. І. Дорикевич (Львів)
ПРОФІЛАКТИКА ВЗАЄМОДІЙ ГОРМОНАЛЬНИХ
КОНТРАЦЕПТИВІВ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ
ЗАСОБАМИ **112**

ОГЛЯДИ

- О. В. Тригубчак, М. Б. Демчук, В. П. Марценюк,
І. І. Басакіна, І. Д. Дмитрієвська, В. М. Коваль,
Н. О. Зарівна, Т. А. Грошовий (Тернопіль, Київ,
Вінниця)
СУЧАСНИЙ СТАН СТВОРЕННЯ,
ВИРОБНИЦТВА ТА ДОСЛІДЖЕННЯ
ТАБЛЕТОВАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ **116**

ЮВІЛЕЇ

- ДО 80-РІЧЧЯ ВИДАТНОГО ФАРМАКОГНОСТА,
ПЕДАГОГА І НАУКОВЦЯ
ЛЮБОВІ ЯКІВНИ ЛАДНОЇ-РОГОВСЬКОЇ **122**

PHARMACEUTICAL MANAGEMENT, MARKETING AND LOGISTICS

- I. Ya. Horodetska, P. K. Stadnytskyi (Lviv)
USE OF ELEMENTS OF LOGISTICS
MANAGEMENT FOR IMPROVEMENT OF WORK
OF PHARMACY NETWORK
- H. M. Korinevska, O. V. Tryhubchak (Ternopil)
MARKETING RESEARCH OF ANTIHYPERTENSIVE
MEDICINES MARKET

PHARMACOLOGICAL RESEARCHES OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES

- L. I. Shulha, O. A. Shcherbak, L. M. Maloshtan,
O. F. Piminov (Kyiv, Kharkiv)
THE STUDY OF MEMBRANE STABILIZING
ACTIVITY OF THE HERBAL MEDICINE
- V. I. Korniyenko, B. A. Samura, M. I. Romanenko,
O. O. Martyniuk (Kharkiv, Zaporizhzhia)
RESEARCH OF ANTIHYPOXIC ACTIVITY
DEPENDENCE BY THE CHEMICAL STRUCTURE
IN THE ROW OF AMMONIUM SALTS OF N-(3-
METYL-7-β-METHOXYAETHYLXANTHINYL-8-)
AMINOACETIC ACID
- L. V. Savchenkova., S. I. Yankovych (Luhansk)
PROFOUND STUDY OF THE CENTRAL
COMPONENT OF THE ANALGESIC STATIC
ACTION OF SUBSTANCE BO-60

PHARMACEUTICAL CARE

- K. I. Dorykevych (Lviv)
THE ANALYSIS AND PHARMACEUTICAL CARE OF
NEW CONTRACEPTIVE METHODOLOGIES

REVIEWS

- O. V. Tryhubchak, M. B. Demchuk,
V. P. Martsenyuk, I. I. Basakina, I. D. Dmytriyevska,
V. M. Koval, N. O. Zarivna, T. A. Hroshovy (Ternopil,
Kyiv, Vinnytsia)
MODERN STATE OF CREATION, PRODUCTION
AND RESEARCH OF DRUGS

JUBILEES

- TO THE 80TH BIRTHDAY OF OUTSTANDING,
PHARMACOGNIST, PEDAGOGUE AND
SCIENTIST LIUBOV YAKIVNA LADNOYA-
ROHOVSKA

Рекомендована д-м фармац. наук, проф. І. А. Мазуром

УДК 615.012.1:547.789.1

СИНТЕЗ ТА ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНА АКТИВНІСТЬ 5-ЕТОКСИ (АРИЛАМІНО) МЕТИЛІДЕН-2-ТІОКСО-4-ТІАЗОЛІДИНОНІВ ІЗ БЕНЗТІАЗОЛЬНИМ ФРАГМЕНТОМ В 3 ПОЛОЖЕННІ

©Д. Я. Гаврилюк, Л. М. Мосула¹, О. М. Грабоус, О. М. Василенко²,
Р. Б. Лесик

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

¹*Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського*

²*Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України*

Резюме: на основі послідовних реакцій 3-(бензтіазол-2-іламіно)-2-тіоксо-4-тіазолідону та 4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл-2-(2-оксобензотіазол-3-іл)-ацетаміду з ортоетилформіатом та ароматичними амінами запропоновано метод синтезу 5-ариламінометиліденпохідних роданіну з бензтіазольним фрагментом в 3 положенні тіазолідинового циклу. Структура синтезованих сполук підтверджена методом ЯМР спектроскопії. Вивчення протитуберкульозної активності дозволило встановити високу туберкулостатичну дію N-бензтіазол-2-іл-N-[5-(4-метилфеніл)амінометиліден-2-тіоксо-4-оксотіазолідин-3-іл]-ацетаміду, який відібрано для подальших *in vivo* досліджень.

Ключові слова: синтез, 5-ариламінометиліден-4-тіазолідиони, протитуберкульозна активність.

Вступ. Систематичне вивчення гетерилзаміщених 4-тіазолідинонів свідчать про перспективу пошуку нових високоактивних сполук серед зазначеного класу похідних як потенційних протипухлинних, антимікробних, противірусних, протипаразитарних агентів [1, 2, 5, 6, 8, 11–14]. Особливий фармакологічний інтерес викликають неконденсовані системи, що містять тіазолідиновий та бензтіазольний фрагменти [3, 4, 7, 10]. Поєднання двох наведених молекулярних «каркасів» (так званих «привілейованих структур» у сучасній медичній хімії) дозволило нам ідентифікувати сполуки-хіти з широким спектром фармакологічної активності, причому аналіз зв'язку «структура-активність» засвідчив критичний вплив будови замісника в 5 положенні 4-тіазолідинового циклу на прояв протипухлинної [7, 10] та протитуберкульозної [3, 7] активностей. Продовжуючи розвиток тематики 5-заміщених 4-тіазолідинонів, ми здійснили спрямований синтез 5-етокси(ариламіно)метиліден-2-тіоксо-4-тіазолідинонів із бензтіазольним фрагментом в 3 положенні для фармакологічного скринінгу на протитуберкульозну активність.

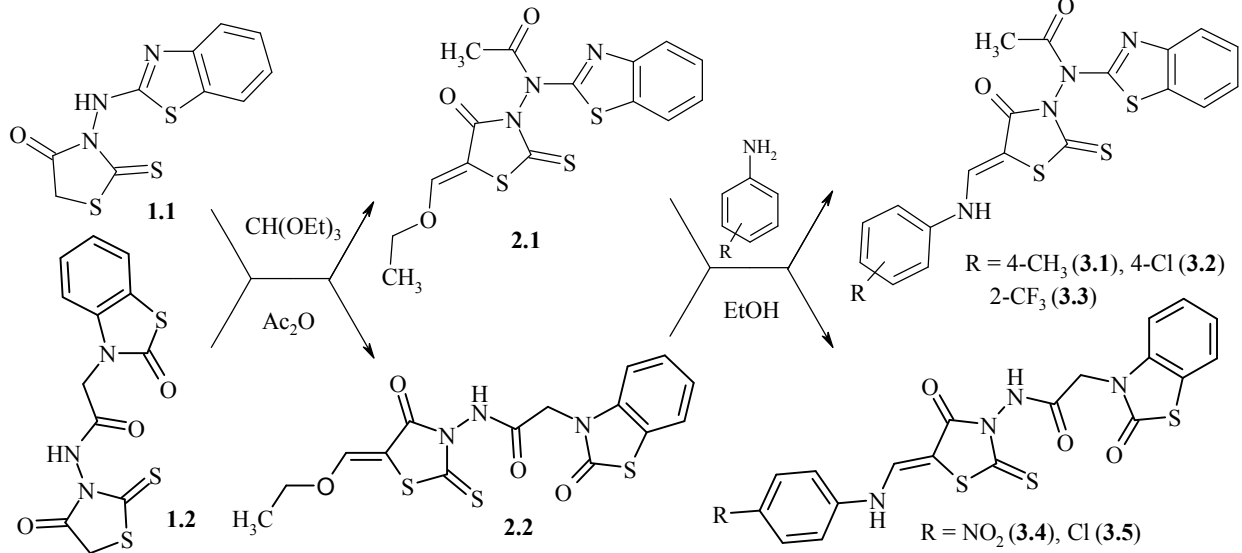
Методи дослідження. Синтетична частина досліджень полягала у структурній модифікації по 5 положенню роданінового циклу 3-(бензтіазол-2-іламіно)-2-тіоксо-4-тіазолідону та 2-(2-оксобензотіазол-3-іл)-N-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин)-ацетаміду, одержаних за відомими методиками [3, 7, 10]. Структуру синтезованих сполук підтверджено методами ¹H та ¹³C-ЯМР спектроскопії.

Спектри ПМР знімали на приладі Varian Gemini 300 та ¹³C ЯМР на приладі Varian Mercury-400, розчинник DMSO-D₆, стандарт – тетраметилсилан. Дані елементного аналізу на вміст нітрогену і сульфору відповідають вирахуванню (±0,3 %). Протитуберкульозну активність вивчали методом високоефективного біологічного скринінгу згідно з міжнародною науковою програмою TAACF (Tuberculosis Antimicrobial Acquisition and Coordinating Facility) Національного інституту алергічних та інфекційних хвороб [15]. *In vitro* дослідження проведено стосовно *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv (ATCC 27294) у середовищі BACTEC 12B із використанням барвника Alamar Blue Assay - MABA [9]. Сполуку вивчали у десяти дворазових розведеннях від 100 до 0,19 мкг/мл. Інгібуючу концентрацію (IC), що викликає пригнічення росту культури штаму *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv на 50% та 90%, розраховували як найнижчу концентрацію сполуки, яка призводить до зменшення флуоресценції на 50% та 90% відносно контролю [9, 15].

Результати й обговорення. Лабільність атомів в положенні 5 молекули роданіну зумовлює взаємодію останнього з ортоєфірами карбонових кислот. Так, 3-карбоксиметилроданін реагує з ортоетилформіатом у середовищі оцтового ангідриду з утворенням 3-карбоксиметил-5-етоксиметиліденроданіну як проміжного реагенту для реакцій з первинними і вторинними амінами у спирті з утворенням 5-заміщених

амінометиліденпохідних 3-карбоксиметилроданіну [2]. Ми апробували в умовах зазначеної реакції 3-(бензтіазол-2-іламіно)-2-тіоксо-4-тіазолідон **1.1** та 2-(2-оксобензтіазол-3-іл)-*N*-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин)ацетамід **1.2**. При нагріванні зазначених вихідних сполук з ортоетилформіатом у середовищі оцтового ангідриду відбувається конденсація за положенням 5 роданінового циклу. Необхідно відзначити, що для сполуки **1.1**

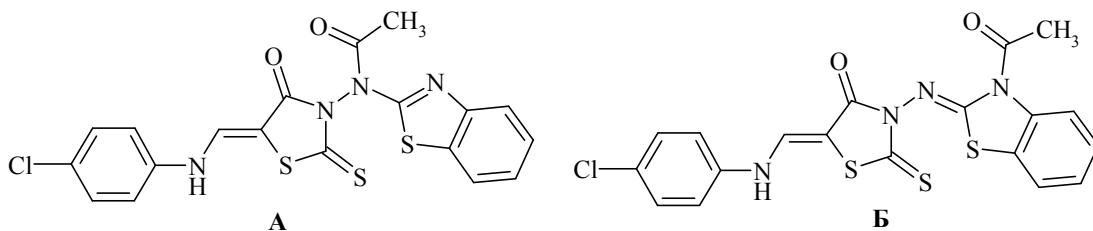
спостерігається одночасне ацетилювання екзоциклічного атома нітрогену гідразинної таутомерної форми [10]. *N*-(бензтіазол-2-іл)-*N*-(5-етоксиметиліден-2-тіоксо-4-оксотіазолідин-3-іл)-ацетамід **2.1** та *N*-(5-етоксиметиліден-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(2-оксобензотіазол-3-іл)-ацетамід **2.2** при взаємодії з ароматичними амінами в середовищі етанолу утворюють 5-ариламінометиліденпохідні **3.1-3.5** за схемою:



Структура синтезованих сполук підтверджена спектрами ПМР. Так, для 5-ариламінометиліденпохідних *N*-(бензтіазол-2-іл)-*N*-(2-тіоксо-4-оксотіазолідин-3-іл)-ацетамідів **3.1-3.3** проходження реакції ацетилювання підтверджено характерним трьохпротонним синглетом ацетоксигрупи при 2,53 м.ч., а амінометиліденовий фрагмент утворює 2 уширені синглети при ~8.30 та ~10.90 м.ч. В спектрі ПМР *N*-(5-етоксиметиліден-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(2-оксобензотіазол-3-іл)-ацетаміду (**2.2**) характеристичним є сигнали етоксиметиліденового

фрагмента в положенні 5 у вигляді триплета і квартета при 1,33 м.ч. і 4,45 м.ч. і однопротонного синглету при 8,31 м.ч. Проходження реакції амінолізу (сполука **3.5**) підтверджено характерними субспектром амінометиліденової групи у вигляді синглету при 8,31 м.ч. та уширеного синглету при 10,57 м.ч.

Важливо вказати, що для 5-заміщених похідних роданіну **3.1-3.3** можливе утворення двох продуктів **A** і **B** (на прикладі **3.2**) за рахунок прототропної гідразино-гідразонної таутомерії вихідної речовини **1.1**.



У наведених альтернативних формулах **A** і **B** розміщення протонів є практично ідентичним, тому аналіз спектру на ядрах ^1H не може чітко характеризувати будову сполуки. З метою встановлення структури похідного **3.2**, а також достовірного трактування наведених вище реакцій, додатково до спектра ПМР проведено спектральне дослідження на ядрах ^{13}C

та інтерпретацію гетероядерної кореляції ^1H - ^{13}C через один хімічний зв'язок (метод HMQC) та через 2-3 хімічних зв'язки (метод HMBC) (рис. 1). У таблиці 1 наведені координати крос-пиків, виявлених у відповідних дво-вимірних спектрах.

Фрагмент COCH_3 не дає жодних кореляцій з іншими фрагментами молекули, що можна роз-

Таблиця 1. Результати інтерпретації гетероядерної кореляції ^1H - ^{13}C сполуки **3.2**

^1H , δ	^1H , δ (м.ч.)		^{13}C , δ (м.ч.)	
	COSY	NOESY	HMQC	HMBC
7,42	-	-	130,19, 119,69	130,19, 119,69, 129,20, 139,29
10,58	8,34	8,34	-	139,21
8,34	10,58	10,58	139,21	139,29, 91,14, 162,75
2,23	-	-	21,51	171,26
8,04	7,36	7,36	122,72	127,28, 147,74
7,36	8,04, 7,44	8,04, 7,44	125,35	122,23, 133,47
7,44	7,36, 7,72	7,36, 7,72	127,28	122,72, 147,74
7,72	7,44	7,44	122,23	125,35, 133,47

глядати як один з аргументів на користь структури **A**. У випадку реалізації структури **B** правдоподібною є взаємодія протонів COCH_3 - C^{4b}H через простір, що в спектрах NOESY проявляється у вигляді крос-піка. Проте такого крос-піка у спектрі не спостерігається.

Основним аргументом на користь структури **A** є певна картина сигналів протонів і карбонів бензтіазолу. Так, при симуляціях спектрів у випадку структури **A** набір протонів (4-5-6-7) 7,90, 7,40, 7,20, 7,80, а у випадку **B** – 7,50, 7,20, 7,40, 6,70, причому в експерименті – 7,72, 7,44, 7,36, 8,04. Необхідно відзначити, що різниця сигналів 4 і 7 у випадку **A** становить 0,1 м.ч., у випадку **B** – 0,8 м.ч., а в експерименті – 0,32 м.ч. Аналогічно сигнали атомів карбону для структури **A** (3а-4-

5-6-7-7а) 151-117-125-122-117-130, для **B** – 138-115-127-129-127-130 і в експерименті 147,74-122,23-127,28-125,35-122,72-133,47. Різниця 4-7 у випадку **A** 0 м.ч., **B** 10 м.ч., в експерименті – 0,49 м.ч. Таким чином, на основі аналізу літературних і експериментальних даних можна трактувати, що хімічні зміщення протонів C^{4b}H і C^{7b}H , а також атомів карбону C^{4b} і C^{7b} в бензтіазольному фрагменті є значно ближчими до структури **A** і суттєво відрізняються від аналогічних показників для гіпотетичної структури **B**. Віднесення сигналів і кореляції НМВС, які підтверджують ацетилювання екзоциклічного атома Нітрогену сполуки **1.1** у гідразинній формі в реакції з ортоетилформіатом у середовищі оцтового ангідриду, наведені на рисунку 1.

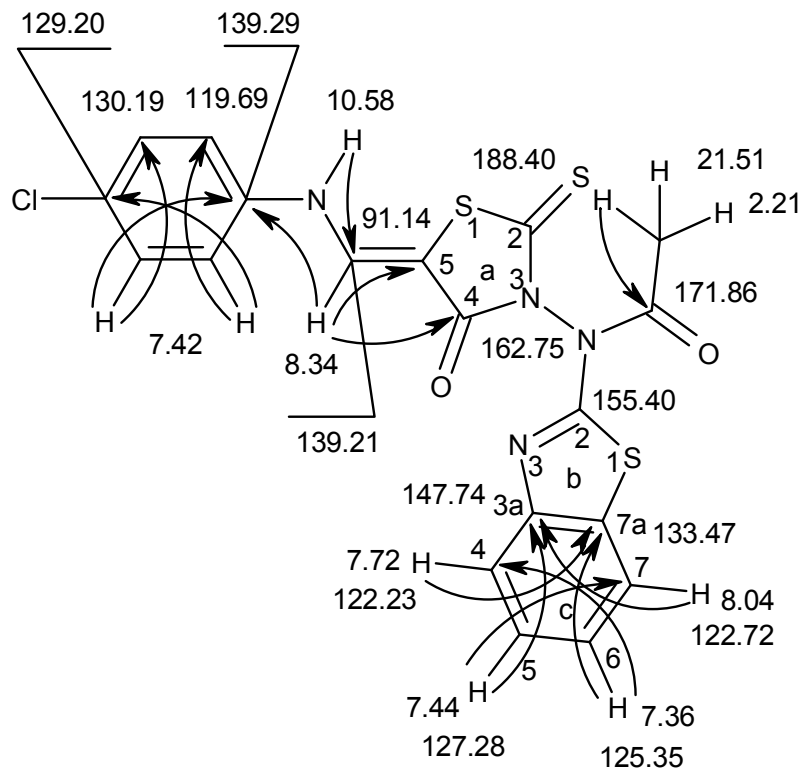


Рис. 1. Інтерпретація гетероядерної кореляції ^1H - ^{13}C сполуки **3.2**.

Попередні дослідження протитуберкульозної активності *N*-(5-іліден-2-тіоксо-4-тіазолідон-3-іл)-2-(2-оксобензтіазол-3-іл)ацетамідів показали, що зазначені сполуки проявляють в основному помірну чи не суттєву туберкулостатичну дію, причому величина ефекту залежить від характеру 5-ариліденового фрагмента [3, 7]. Продовжуючи розвиток даної тематики, здійснено скринінг протитуберкульозної активності сполуки **3.1**. На першому етапі тестування сполуки проводили у десяти дворазових розведеннях від 100 до 0,19 мкг/мл. Мінімальні інгібуючі концентрації IC₉₀ та IC₅₀ розраховували як найнижчу концентрацію сполуки, що призводить до зменшення флуоресценції відносно контролю на 90% та 50% відповідно. Ці значення одержано з дозозалежної кривої (кривої залежності ефекту від дози), використовуючи програму побудови кривих по точках (згладжування кривих). За результатами претестування для сполуки **3.1** встановлено мінімальні інгібуючі концентрації IC₉₀ та IC₅₀ на рівні 0,87 мкг/мл та 0,767 мкг/мл, відповідно. Згідно з критеріями активності програми ТААСФ сполуки, для яких IC₉₀ становить ≤ 10 мкг/мл, трактуються як активні і підлягають II етапу дослідження. Тому для сполуки **3.1** проводили визначення цитотоксичності до клітин ссавців (CC₅₀) на VERO клітинах, а також розраховано індекс селективності (SI) впливу на мікобактерії туберкульозу. Після експозиції сполуки протягом 72 год життєздатність клітин оцінювали з використанням CellTiter 96® реагента (виробник Promega) у нерадіоактивному досліді проліферації клітин (МТТ). Розрахунок цитотоксичності проведено на основі кривої залежності ефекту від дози, як CC₅₀ з використанням програми побудови кривих по точках [15]. За результатами II етапу програми ТААСФ *N*-бензтіазол-2-іл-*N*-[5-(4-метилфеніл)амінометиліден-2-тіоксо-4-оксотіазолідин-3-іл]-ацетамід **3.1** (CC₅₀ > 40 мкг/мл), індекс селективності якого є співмірним з ізоніазидом (SI > 45,97, ізоніазид > 40), відібрано для поглибленого *in vivo* дослідження.

Експериментальна хімічна частина

Синтез *N*-(бензтіазол-2-іл)-*N*-(5-етоксиметиліден-2-тіоксо-4-оксотіазолідин-3-іл)-ацетаміду **2.1.** Суміш 3,0 г 3-(бензтіазол-2-іламіно)-2-тіоксо-4-тіазолідону **1.1**, 8 мл ортоформіату і 12 мл оцтового ангідриду обережно нагрівають до початку реакції і потім кип'ятять протягом 1 год. Відганяють розчинник, залишок розчиняють у 50 мл гарячого пропанолу. Після охолодження одержаного розчину відфільтровують продукт реакції. Вихід 79%, Т.пл. 144-146°C.

Синтез *N*-(5-етоксиметиліден-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(2-оксобензотіазол-3-іл)-ацетаміду **2.2.** Суміш 3,5 г 2-(2-ок-

собензтіазол-3-іл)-*N*-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин)ацетаміду (**1.2**) і 8 мл ортоформіату в 12 мл оцтового ангідриду обережно нагрівають до початку реакції і потім кип'ятять протягом 1 год. Осад, що утворився при охолодженні, відфільтровують, промивають оцтовою кислотою, водою, спиртом. Перекристалізують з оцтової кислоти. Вихід 78%, Т.пл. 150-152°C. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 1,32т (3H, CH₃), 4,46кв (2H, OCH₂), 5,25с (2H, CH₂), 7,04д, 7,23т, 7,35т, 7,66д (4H, C₆H₄), 8,31с (CH).

Загальна методика синтезу *N*-бензтіазол-2-іл-*N*-(5-ариламінометиліден-2-тіоксо-4-оксотіазолідин-3-іл)-ацетамідів (3.1-3.3**) та *N*-(5-ариламінометиліден-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(2-оксобензотіазол-3-іл)-ацетамідів (**3.4-3.5**).** Суміш 0,005 моль *N*-бензтіазол-2-іл-*N*-(5-етоксиметиліден-2-тіоксо-4-оксотіазолідин-3-іл)-ацетаміду **2.1** чи *N*-(5-етоксиметиліден-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(2-оксобензотіазол-3-іл)-ацетаміду **2.2** та 0,005 моль відповідного ароматичного аміну кип'ятять в 10 мл етанолу протягом 1 год. Після охолодження розчину продукт відфільтровують та перекристалізують із суміші ДМФА-етанол (1:2).

N-бензтіазол-2-іл-*N*-[5-(4-метилфеніл)амінометиліден-2-тіоксо-4-оксотіазолідин-3-іл]-ацетамід (**3.1**). Вихід 77%. Т.пл. 226-228 °С. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2,25с (3H, CH₃), 2,54с (3H, COCH₃), 7,23д, 7,32д (4H, 4-Me-C₆H₄, J = 7,7 Гц); 7,39м, 7,46м (4H, C₆H₄), 8,32шс (1H, CH), 10,92шс (1H, NH).

N-бензтіазол-2-іл-*N*-[5-(4-хлорофеніл)амінометиліден-2-тіоксо-4-оксотіазолідин-3-іл]-ацетамід (**3.2**). Вихід 70%. Т.топл. 208-210 °С. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2,53с (3H, COCH₃), 7,39м, 7,41м (4H, C₆H₄); 7,73д, 8,03д (4H, 4-Cl-C₆H₄, J = 7,1 Гц), 8,34шс (1H, CH), 10,85шс (1H, NH).

N-бензтіазол-2-іл-*N*-[5-(2-трифторометилфеніл)амінометиліден-2-тіоксо-4-оксотіазолідин-3-іл]-ацетамід (**3.3**). Вихід 67%. Т.пл. 144-146 °С. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2,53с (3H, COCH₃), 7,41м, 7,71-7,84м, 8,05шс (8H, C₆H₄, 2-CF₃-C₆H₄), 8,76шс (1H, CH), 10,75шс (1H, NH).

N-[5-(4-нітрофеніл)амінометиліден-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл]-2-(2-оксобензотіазол-3-іл)-ацетамідів (**3.4**). Вихід 65%. Т.пл. 141-142 °С.

N-[5-(4-хлорофеніл)амінометиліден-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл]-2-(2-оксобензотіазол-3-іл)-ацетамідів (**3.4**). Вихід 69%. Т.пл. 212-214 °С. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 7,17м, 7,47т, (4H, C₆H₄); 7,59д, 7,68д (4H, 4-Cl-C₆H₄, J = 8,3 Гц), 8,31шс (1H, CH), 10,57шс (1H, NH), 11,52 шс (1H, NHCO).

Висновки. Запропоновано метод синтезу 5-ариламінометиліденпохідних роданіну з бензтіазольним фрагментом в 3 положенні тіазолідинового циклу, який ґрунтується на послідовних реакціях 3-(бензтіазол-2-іламіно)-2-тіоксо-

4-тіазолідону та 4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл-2-(2-оксобензотіазол-3-іл)-ацетаміду з ортоетилформіатом та ароматичними амінами.

На основі спектральних досліджень на ядрах ^1H і ^{13}C з інтерпретацією гетероядерної кореляції ^1H - ^{13}C показано, що 3-(бензтіазол-2-іламіно)-2-тіоксо-4-тіазолідон при введенні в реакційну систему оцтового ангідриду зазнає ацилюван-

ня за екзоциклічним атомом нітрогену у своїй гідразинній таутомерній формі.

Вивчення протитуберкульозної активності дозволило встановити значну туберкулостатичну дію *N*-бензтіазол-2-іл-*N*-[5-(4-метилфеніл)амінометиліден-2-тіоксо-4-оксотіазолідин-3-іл]-ацетаміду (**3.1**), який відібрано для поглибленого *in vivo* дослідження.

Література

1. Вивчення антимікробної активності та молекулярне моделювання похідних тіазолідину з піразолобензоксазиновим фрагментом в молекулі як потенційних інгібіторів MurB ферменту / [Зіменковський Б. С., Гаврилюк Д. Я., Лесик Р. Б., Куцик Р. В., Атаманюк Д. В.] // Фармацевтичний журнал. – 2006. – № 6. – С. 41–48.
2. Зіменковський Б. С. 4-Тіазолідони. Хімія, фізіологічна дія, перспективи / Б. С. Зіменковський, Р. Б. Лесик. – Вінниця: Нова книга, 2004. – 106 с.
3. Мосула Л. М. Синтез та дослідження протитуберкульозної активності 5-ариліден-3-(бензтіазол-2-іламіно)-2-тіоксо-4-тіазолідонів / Л. М. Мосула, Р. Б. Лесик // Фармацевтичний журнал. – 2008. – № 1. – С. 56–61.
4. Патент на корисну модель №32670 Україна. С07D 277/00. 2-{2-[3-(Бензтіазол-2-іламіно)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-5-іліденметил]-4-хлорфенокси}-*N*-(4-метоксифеніл)-ацетамід, що виявляє протипухлинну активність / Мосула Л.М., Зіменковський Б.С., Лесик Р.Б., Гаврилюк Д.Я. Заявл. 11.01.2008. Опубл. 26.05.2008. Бюл. № 10.
5. Синтез та вивчення противірусної активності тіазолонів з піразолоновим фрагментом в молекулах [Гаврилюк Д. Я., Зіменковський Б. С., Василенко О. М., Лесик Р. Б.] // Журнал органічної та фармацевтичної хімії – 2009. – Т. 7, № 1 (25). – С. 57–61.
6. Синтез та вивчення протиракової активності 4-(2,4-тіазолідиндіон-5-ацетоксид)бензиліденгідрозонів бензотіазол-2-тіоацетатних кислот / [Гаврилюк Д. Я., Лесик Р. Б., Зіменковський Б. С., Пачовський В. Ю.] // Фармацевтичний журнал. – 2006. – № 2. – С. 53–58.
7. Синтез і попередня оцінка фармакологічного потенціалу похідних роданіну з бензтіазольним фрагментом в молекулах / [Мосула Л. М., Гаврилюк Д. Я., Казьмірчук Г. В., Лесик Р. Б.] // Фармацевтичний жур-

нал. – 2009. – № 1. – С. 54 – 60.

8. Chaudhari B. R. Synthesis of some 2-imino-*N*-(6'-substituted benzothiazol-2'-yl)-4-thiazolidinones and their bis-derivatives as antibacterial agents / B. R. Chaudhari, D. B. Shinde, M. S. Shingare // Asian Journal of Chemistry. – 1995. – Vol. 7, № 4. – P. 832–836.

9. Collins L. A. Microplate alamar blue assay versus BACTEC 460 system for high-throughput screening of compounds against *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium avium* / L. A. Collins, S. G. Franzblau // Antimicrob. Agents Chemother. – 1997. – Vol. 41, № 5. – P. 1004–1009.

10. Synthesis and anticancer activity evaluation of 4-thiazolidinones containing benzothiazole moiety / D. Havrylyuk, L. Mosula, B. Zimenkovsky [et al.]. // Eur. J. Med. Chem. – 2010. – Vol. 45, Iss. 11. – P. 5012–5021.

11. Synthesis of novel thiazolone-based compounds containing pyrazoline moiety and evaluation of their anticancer activity / D. Havrylyuk, B. Zimenkovsky, O. Vasylenko [et al.]. // Eur. J. Med. Chem. – 2009. – Vol. 44, Iss. 4. – P. 1396–1404.

12. Lesyk R. 4-Thiazolidones: Centenarian History, Current Status and Perspectives for Modern Organic and Medicinal Chemistry / R. Lesyk // Curr. Org. Chem. – 2004. – Vol. 8, № 16. – P. 1547–1578.

13. Synthesis of three classes of rhodacyanine dyes and evaluation of their *in vitro* and *in vivo* antimalarial activity / K. Pudhom, K. Kassai, H. Terauchi [et al.]. // Bioorganic and Medicinal Chemistry. – 2006. – Vol. 14. – P. 8550–8563.

14. Synthesis of new thiazolythiazolidinylbenzothiazoles and thiazolyazetidinybenzothiazoles as potential insecticidal, antifungal, and antibacterial agents / T. Singh, V. K. Srivastava, K. K. Saxena [et al.]. // Arch. Pharm. Chem. Life Sci. – 2006. – Vol. 339. – P. 466–472.

15. www.taacf.org.

СИНТЕЗ И ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНАЯ АКТИВНОСТЬ 5-ЭТОКСИ(АРИЛАМИНО)МЕТИЛИДЕН-2-ТІОКСО-4-ТІАЗОЛИДИНОНОВ С БЕНЗТІАЗОЛЬНЫМ ФРАГМЕНТОМ В 3 ПОЛОЖЕНИИ

Д. Я. Гаврилюк, Л. М. Мосула¹, О. М. Грабоус, О. М. Василенко², Р. Б. Лесык

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

¹Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

²Институт биоорганической химии и нефтехимии НАН Украины

Резюме: на основе последовательных реакций 3-(бензтіазол-2-іламіно)-2-тіоксо-4-тіазолідона или 4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл-2-(2-оксобензотіазол-3-іл)-ацетаміда с ортоэтилформіатом и ароматическими

аминами предложен метод синтеза 5-ариламинометиленпроизводных роданина с бензтиазольным фрагментом в 3 положении тиазолидинового цикла. Структура синтезированных веществ подтверждена спектрами ЯМР. Изучение противотуберкулезной активности позволило установить высокое туберкулостатическое действие *N*-бензтиазол-2-ил-*N*-[5-(4-метилфенил)аминометилен-2-тиоксо-4-оксотиазолидин-3-ил]-ацетамида, который отобран для дальнейших *in vivo* исследований.

Ключевые слова: синтез, 5-ариламинометилен-4-тиазолидиноны, противотуберкулезная активность.

SYNTHESIS AND ANTITUBERCULOSIS ACTIVITY OF 5-ETHOXY(ARYLAMINO)METHYLIDENE-2-THIOXO-4-THIAZOLIDINONES WITH BENZOTHAZOLE FRAGMENT IN 3RD POSITION

D. Ya. Havrylyuk, L. M. Mosula¹, O. M. Hrabous, O. M. Vasylenko², R. B. Lesyk

Lviv National Medical University by Danylo Halytskyi

¹*Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky*

²*Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry, National Academy of Science of Ukraine*

Summary: the method of synthesis of 5-arylaminomethylidene rhodanine derivatives with benzothiazole fragment in the 3rd position of thiazolidine cycle was proposed based on the consecutive reactions of 3-(benzothiazole-2-ylamino)-2-thioxo-4-thiazolidones and 4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl-2-(2-oxobenzothiazol-3-yl)acetamide with triethylorthoformate and aromatic amines. The structures of synthesized compounds were confirmed using the methods of ¹H and ¹³C NMR spectroscopy. Study of antituberculosis activity allowed us to identify the high tuberculostatic effect of *N*-benzothiazol-2-yl-*N*-[5-(*p*-tolylaminomethylidene)-4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl]-acetamide that was selected for further *in vivo* study.

Key words: synthesis, 5-arylaminomethylidene-4-thiazolidinones, antituberculosis activity.

Рекомендована д-м фармац. наук, проф. В. М. Ковальовим

УДК 578:615.32

МІКРОСКОПІЧНИЙ АНАЛІЗ ТРАВИ ЧОРНОБРИВЦІВ РОЗЛОГИХ (TAGETES PATULA L.)

© **С. М. Марчишин, Т. С. Бердей, О. Л. Демидяк**

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Резюме: проведено дослідження анатомічної будови листків, стебел та суцвіть чорнобривців розлогих. Для ідентифікації даної сировини встановлено основні мікроскопічні ознаки.

Ключові слова: чорнобривці розлогі, анатомічна будова, трава.

Вступ. Чорнобривці розлогі або французькі (*Tagetes patula* L.) – вид однорічної трав'янистої рослини роду Чорнобривці. Стебла прямостоячі, висотою 30-80 см, сильно розгалужені біля основи. Листки невеликі, перисторозсічені, з лінійноланцетними частками, по краю пилчасті, темно-зелені, розміщені почергово або супротивно, зазвичай, з бурими залозками, що просвічуються. Суцвіття – кошики, діаметром 4-6 см, поодинокі або у щитках, розміщених на кінцях стебел, чашеподібні, різноманітні за формою, на довгих квітконосах. Ніжки під ними здуті, порожністі. Крайові квітки в кошику язичкові, жовті, оранжеві, лимонні, бурувато-коричневі або темно-червоні, бархатисті, часто двоколірні, з різним співвідношенням названих відтінків; серединні – трубчасті – жовті або оранжеві. В усіх частинах рослини міститься ефірна олія, тому вона має приємний запах. У дикому вигляді зростає у Мексиці та Нікарагуа. В культурі з початку XVI століття [2, 5, 10].

Надземну частину рослини у період цвітіння здавна застосовують як пряність, а квітки – як інсектицид та лікарський засіб. Із лікувальною метою використовують квіткові кошики. У народній медицині водний настій квіткових кошиків застосовують як сечогінний, жовчогінний, потогінний та протиглистний засіб [5, 7]. В ароматерапії використовують ефірну олію, одержану гідродистиляцією з квітучої надземної частини рослини. Внутрішньо її приймають як діуретичний засіб при нирковокам'яній хворобі [1, 2, 4, 6].

Мета роботи – вивчити анатомічну будову трави чорнобривців розлогих та встановити основні мікроскопічні діагностичні ознаки даного виду.

Методи дослідження. Для анатомічних досліджень використовували свіжу і фіксовану у суміші гліцерин-спирт-вода (1:1:1) рослинну сировину. Дослідження проводили за загально-

відомими методами [3, 8, 9] з використанням мікроскопів МБУ-6 та люмінесцентного. Мікрофотознімки зроблені фотокамерою D-580 ZOOM /C-460 ZOOM /X-400. Проведено дослідження верхньої і нижньої сторони сегментів перисторозсічених серединних і верхівкових стеблових листків, головної жилки (рахісу) та листової піхви, стебла, суцвіття (листочків обгортки, чашолистка, пелюстки, зав'язі).

Результати й обговорення. Листок. Сегменти листка. З поверхні базисні клітини нижньої й верхньої епідерми (рис. 1) зі звивистими, надто тонкими і ледь помітними оболонками. Епідермальний шар щільно з'єднаний з підстелеючим шаром хлоренхіми і не відділяється або лише місцями відділяється від нього.

По краю пластинки епідермальні клітини утворюють сосочки, вкриті складчастою кутикулою (рис. 1). Продихові комплекси аномоцитного типу, найчастіше з 4 оточуючими базисними клітинами. Пари замикаючих клітин видовжено-овальні, з широко відкритою, поздовжньо витягнутою щілиною і великими хлоропластами. Зрідка вздовж жилок та при основі сегментів видно однорядні, членисті, незграбні, прості волоски (рис. 2). Вони дещо піднесені над поверхнею завдяки наявності багатоклітинної підставки, іноді скупчені по декілька, складаються із мертвих тонкостінних клітин-члеників, які часто перекручуються, спадаються і обламуються.

На поверхневих препаратах добре просвічуються великі кулясті схізо-лізогенні вмістища мезофілу з жовто-коричневим секретом (рис. 3). Їх розподіл по всій площі листової пластинки більш чи менш рівномірний. Часто верхній сегмент пластинки несе на кінчику вмістище характерної будови (рис. 3, 4). Провідні пучки жилок складаються, головним чином, зі спіральних й драбинчастих судин, які подекуди супроводжуються членистими молочниками (рис. 3) з оранжево-коричневим латексом.

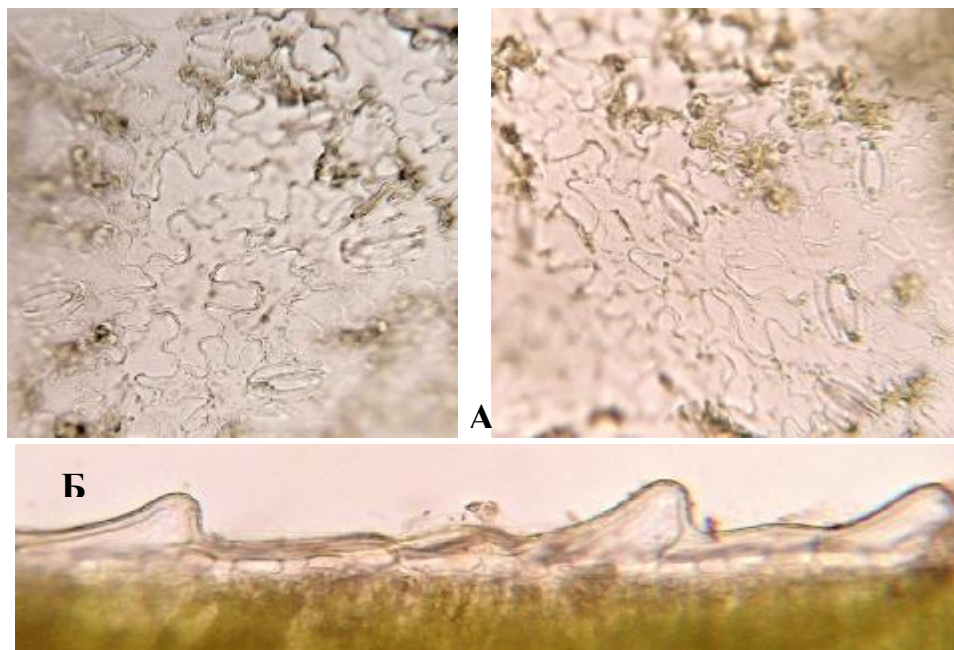


Рис. 1. Епідерма сегментів листка з фрагментами хлоренхіми мезофілу (А – вид пластинки з поверхні, Б – край листка).

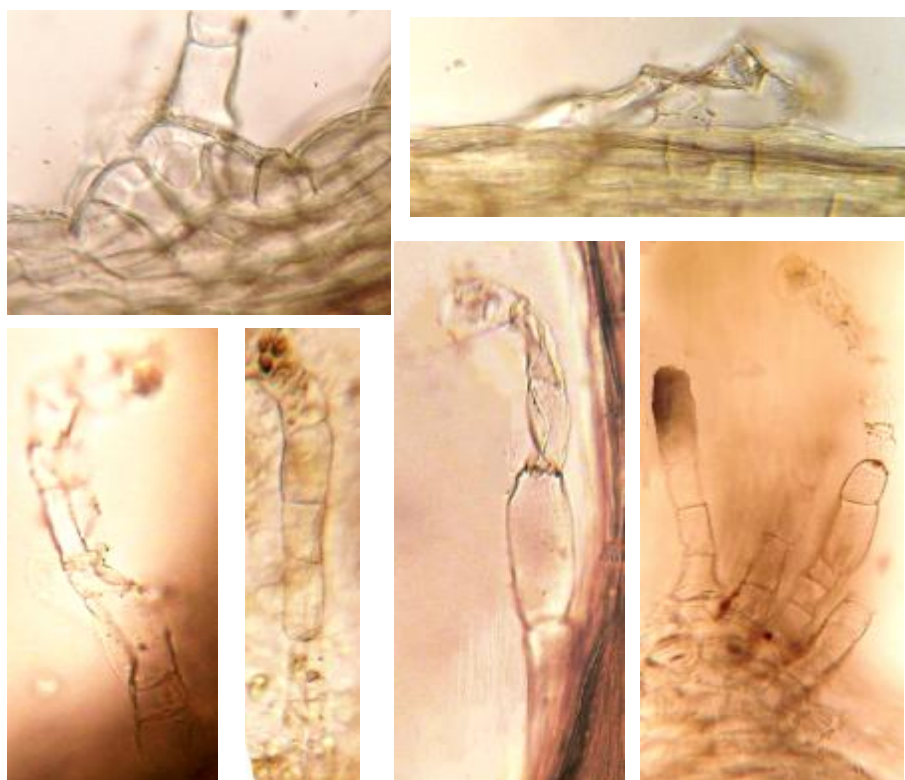


Рис. 2. Прості волоски листової пластинки.

Верхівка листових сегментів найчастіше увінчана пучком зрослих видовжених, тупуватих виростів епідерми з потовщеними оболонками і шаром кутикули (рис. 4).

Головна жилка і рахіс листка вкриті, як і лис-

ткова пластинка, тонкою епідермою зі штрихувато-складчастою кутикулою.

Епідермальні клітини прозенхімні, косо зрізані, з тонкими і пористими бічними стінками. Продири великі, видовжено-овальні, зустрічаються

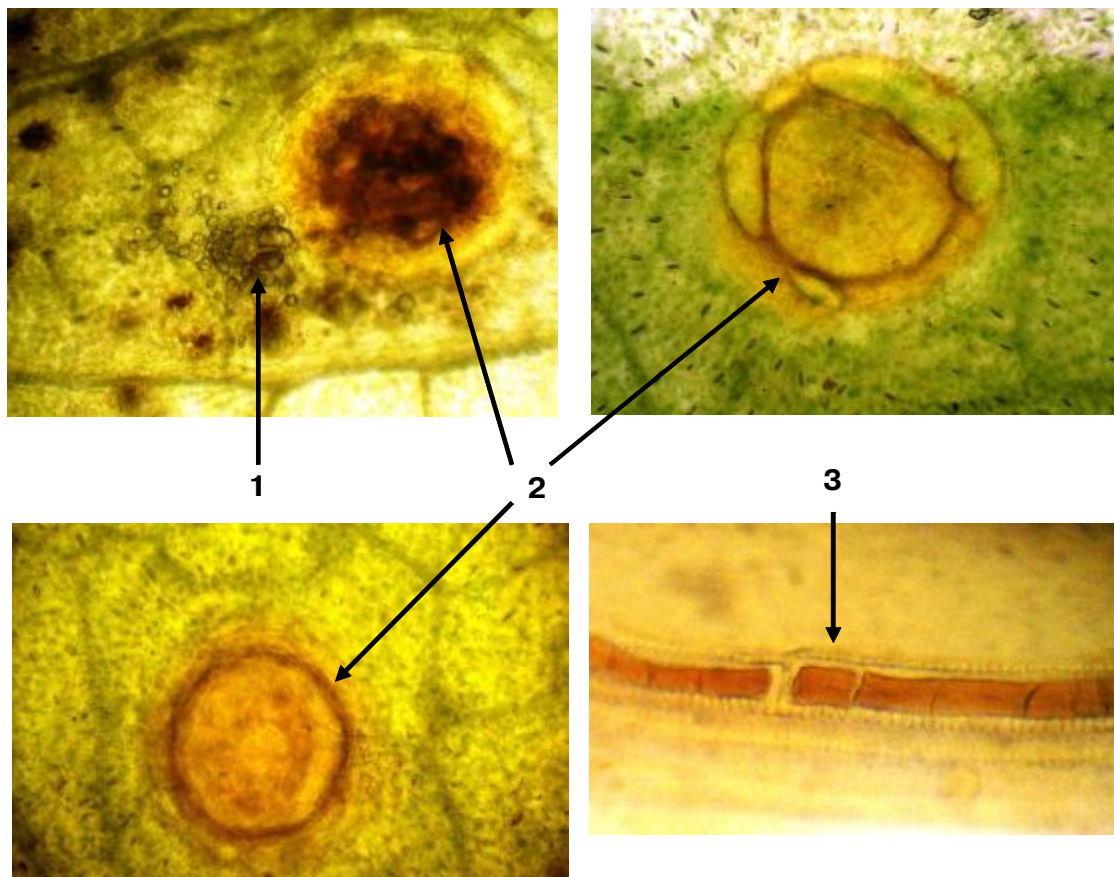


Рис. 3. Секреторні структури листової пластинки: 1 – кристалічні включення; 2 – секреторні вмістища; 3 – молочники.



Рис. 4. Кінчик сегмента листової пластинки.

зрідка. Основа рахісу переходить у піхву, яка в обрисі має овально-реберчасту форму і майже однорідну губчасту паренхіму.

Судинно-волокнисті провідні пучки піхви листка колатерального типу, мають флоемні і ксилемні волокнисті тяжі (рис. 5). Найчастіше пучків

8-9: в центрі – два зближених, у виступах, по боках від центральних – по два пучочки, по краях по одому чи парі маленьких пучочків. Ксиле-



Рис. 5. Судинно-волокнистий пучок піхви листка: 1 – склеренхіма; 2 – провідна флоема; 3 – ксилема.

му складають 7–9-шарові промені кільчастих, спіральних та кільчато-спіральних судин.

Стебло. Стебло циліндричне, у верхній і середній зоні – виповнене, із 7–9 невиразними, заокругленими ребрами, двома вушкоподібними відростками і жолобком між ними (рис. 6, 7).

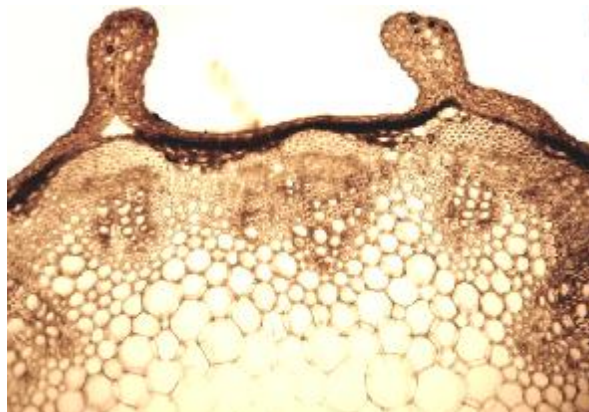
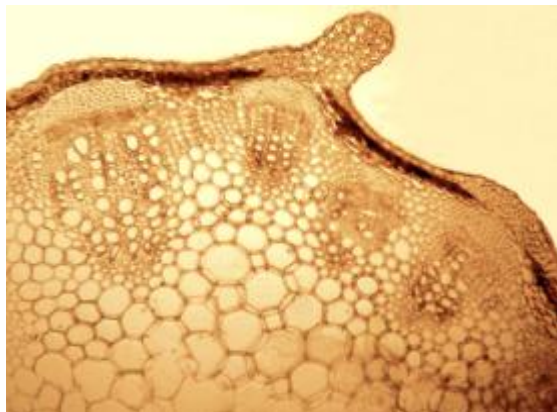


Рис. 6. Фрагменти загального вигляду будови стебла.



Рис. 7. Епідерма і простий волосок стебла: (А – вигляд з поверхні, Б – поперечний зріз).

Первинна кора стебел вузька, нерівномірна за складом (рис. 8): міжреберні ділянки представлені 1–3 шарами хлоренхіми та великочітинною ендодермою; невиразні ребра виповнені 4–6-шаровою кутовою коленхімою, хлоренхіма відсутня, а вушкоподібні виступи укріплені тяжем склеренхіми і масивом кутової коленхіми, яка частково руйнується на межі з деформованою ендодермою (рис. 8).

У центральному циліндрі велику площу займає серцевина. Колатеральних провідних пучків близько 20, з них основні, відкриті пучки більшого розміру. Міжпучковий камбій функціонує обмежено, утворюючи декілька невеличких додаткових пучків і багат шарову міжпучкову скле-

ренхіму (рис. 9). Флоема пучків складається із «шапки» товстостінної склеренхіми і 7–9-шарів тонкостінних провідних елементів й паренхіми.

Камбій у деяких пучках (рис. 10.) добре виражений, багат шаровий. Розміщення судин і запасуючої паренхіми ксилеми променисте (рис. 9, 10). Діаметр судин приблизно однаковий, потовщення спіральні й драбинчасті, перфорації прості. Між провідними пучками і у перимедулярній частині розвинуті клеренхімні волокна і склерифікована паренхіма, яка поступово переходить у крупноклітинну, тонкостінну серцевинну паренхіму (рис. 10). З часом у центральній частині клітини серцевини руйнуються.

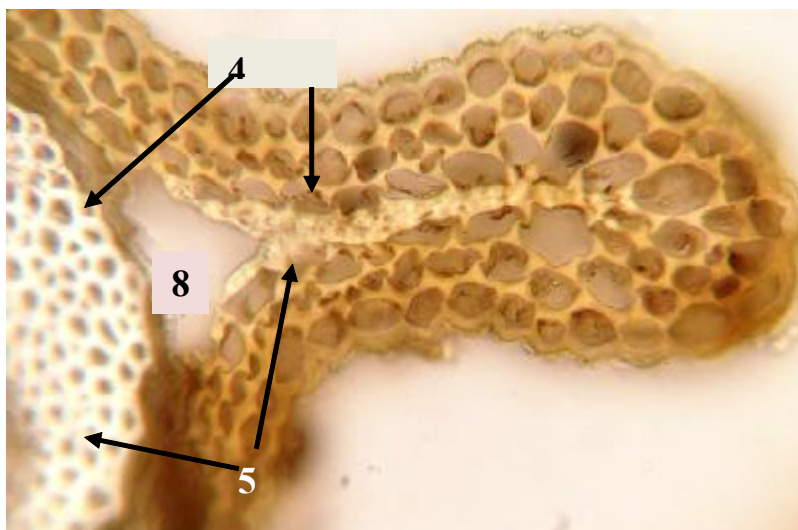
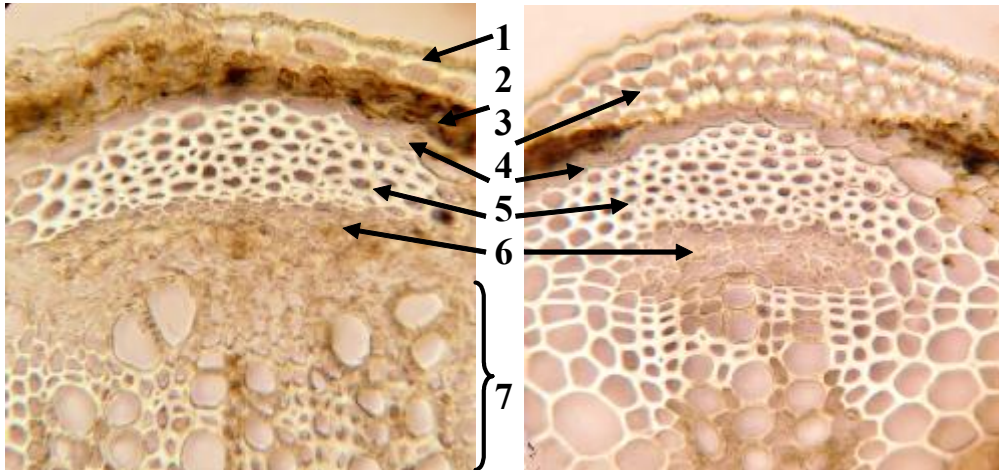


Рис. 8. Фрагменти поперечних зрізів стебла: А – ділянка між реберцями, Б – опуклі ребра, В – гострі «вушкоподібні» ребра: 1 – епідерма, 2 – хлоренхіма, 3 – коленхіма, 4 – ендодерма, 5 – склеренхіма центрального циліндра, 6 – провідна флоема, 7 – ксилема, 8 – порожнина.

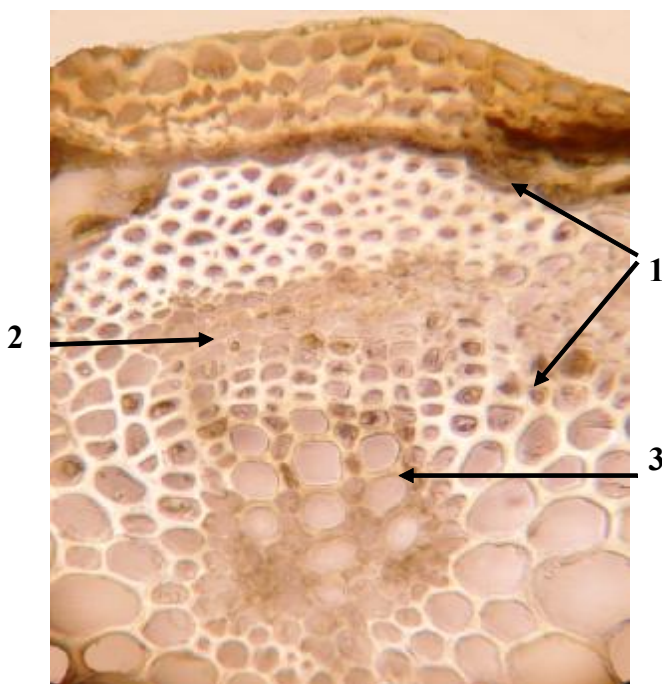


Рис. 9. Колатеральний провідний пучок стебла: 1 – склеренхіма флоемна і міжпучкова; 2 – провідна флоема, 3 – судини і паренхіма ксилеми.

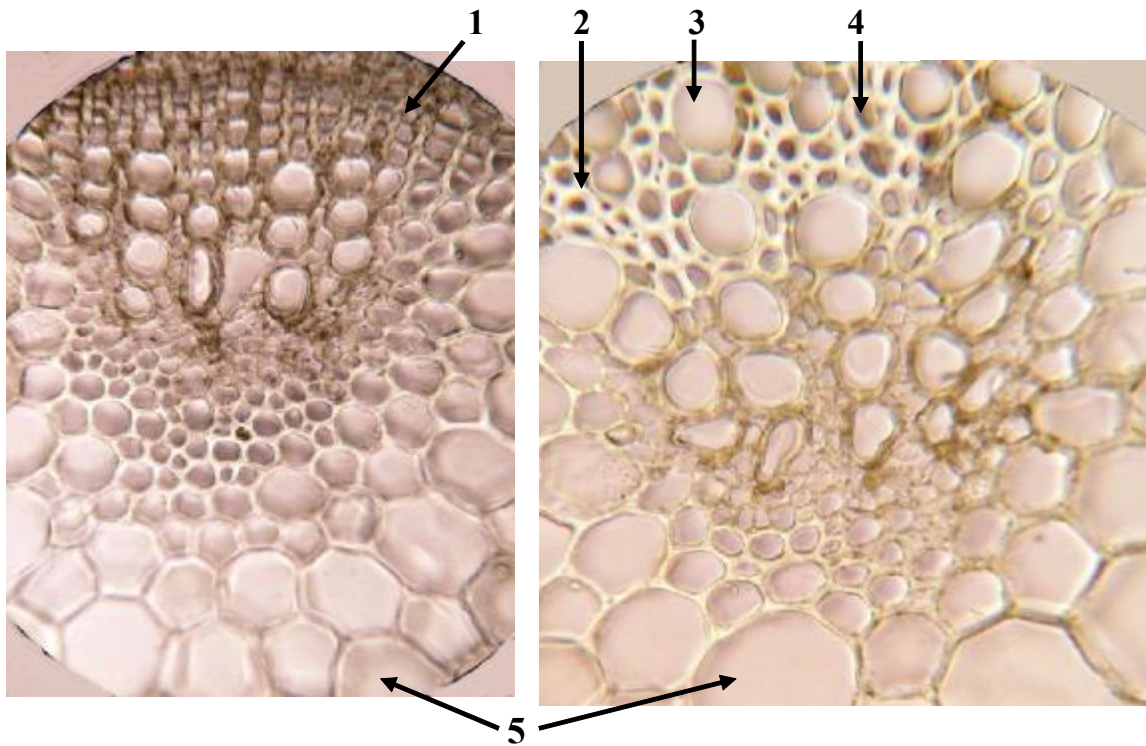


Рис. 10. Фрагменти провідних пучків: 1 – пучковий камбій, 2 – ксилемні волокна, 3 – судини, 4 – ксилемна паренхіма, 5 – серцевинна паренхіма.

Суцвіття. Листочки обгортки не опушені, вкриті епідермою з кутасто-звивистими, нерівномірно потовщеними оболонками (рис. 11, А). Прорихів менше, ніж в епідермі листків.

Пелюстки язичкової квітки мають сосочкоподібну епідерму (рис. 11,Б), серед якої вирізня-

ються безбарвні і яскраво забарвлені ділянки.

Чашолистки редуковані до лусок, що складаються лише з верхньої і нижньої епідерми і на верхівці загострено-пилчасті (рис. 11,В).

Зав'язь захищена епідермою, що складається із грубих, кристалоподібних клітин (рис. 12). Під епідермою виразно вирізняються секреторні трубчасті структури, що нагадують молочники (рис. 12), з яскраво-оранжевим вмістом.

Таким чином, у результаті проведення мікроскопічного аналізу трави чорнобривців розло-

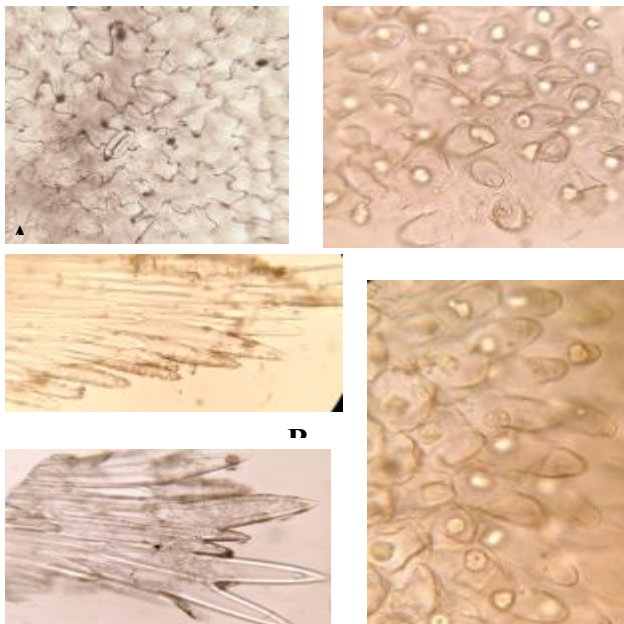


Рис. 11. Епідерма частин кошика: А – листків обгортки, Б – пелюстки, В – чашолистіків.

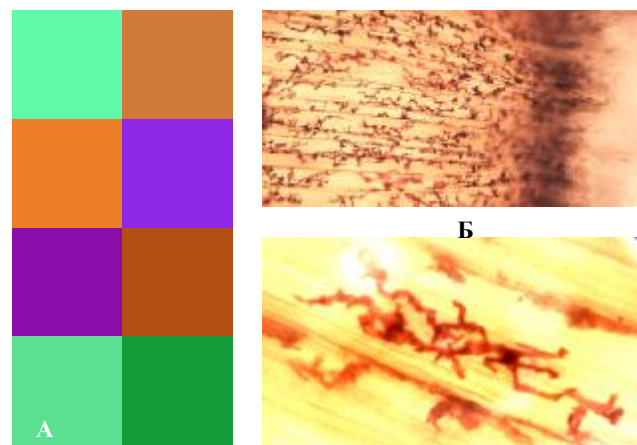


Рис. 11. Зав'язь язичкової квітки: А – епідерма, Б – паренхіма із молочниками.

гих нами встановлено її основні анатомічні діагностичні ознаки:

– **листок**: продихові комплекси аномоцитного типу, замикаючі клітини вузько-елеїтичні з хлоропластами, вмістища схізо-лізогенного типу, є кристалічні включення кальцію оксалату, молочники, які супроводжують жилки листків;

– **стебло**: циліндричне, з заокругленими ребрами, двома вушкоподібними відростками і жолобком між ними; колатеральні судинно-волокнисті пучки з тонкостінною і дрібноклітинною

флоемою, які оточені склеренхімою, та 7-9-шарові промені судин ксилеми;

– **суцвіття**: листочки обгортки не опушені, незначна кількість продихів; пелюстки язичкових квіток мають сосочкоподібну епідерму; чашолистки редуковані до лусок.

Висновок. Встановлено основні діагностичні анатомічні ознаки листка, стебла та суцвіття чорнобривців розлогих, які будуть використані при розробці проекту методів контролю якості (МКЯ) на нову лікарську рослину сировину «Чорнобривців трава».

Література

1. Ароматерапия. Эфирные масла [Электронный ресурс] // Бархатцы. – Режим доступа к инф.: <http://aromatherapy.org.ua>
2. Ароматерапия. Эфирные масла [Электронный ресурс] // Бархатцы. – Режим доступа к инф.: <http://fortunita.info/aroma/barh.htm>
3. Бавтуто Г. А. Практикум по анатомии растений: учеб. пособие / Г. А. Бавтуто, Л. М. Ерей. – Мн.: Новое издание, 2002. – 464 с.
4. Бархатцы. Свойство эфирного масла [Электронный ресурс] // Бархатцы. – Режим доступа к инф.: <http://biosvet.com.ua>
5. Технологія вирощування лікарських рослин і використання їх у медичній та ветеринарній практиці: навчальний посібник / В. Г. Біленко, В. І. Лушпа, Б. Є. Якубенко, Д. С. Волох. – К.: Арістей, 2007. – С. 508-512.

6. Лечебные травы. Лекарственные растения Сибири [Электронный ресурс] // Бархатцы отклоненные, лечение бархатцами, описание и свойства бархатцев, применение бархатцев. – Режим доступа к инф.: <http://www.lechebnye-travy.ru/barhatcy.php>
7. Маквикар Д. Новая книга трав; пер. с англ. – М.: БММ АО, 2005. – С. 248-249.
8. Справочник по ботанической микротехнике. Основы и методы / [Р. П. Барыкина, Т. Д. Веселова, А. Г. Девятовы и др.]. – М.: Изд-во МГУ, 2004. – 312 с.
9. Фурст Г. П. Методы анатомо-гистохимического исследования растительных тканей / Г. П. Фурст. – М.: Наука, 1979. – 154 с.
10. Энциклопедия выращивания. Бархатцы отклоненные [Электронный ресурс] // Бархатцы. – Режим доступа к инф.: <http://eatmo.ru>

МИКРОСКОПИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ТРАВЫ БАРХАТЦЕВ ОТКЛОНЕННЫХ (TAGETES PATULA L.)

С. М. Марчишин, Т. С. Бердей, О. Л. Демьдяк

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

Резюме: проведено изучение анатомического строения листьев, стебля и соцветий бархатцев отклонённых. Для идентификации данного сырья установлены его основные микроскопические признаки.

Ключевые слова: бархатцы отклонённые, анатомическое строение, трава.

MICROSCOPIC ANALYSIS OF ANNUAL MARIGOLD HERB (TAGETES PATULA L.)

S. M. Marchyshyn, T. S. Berdey, O. L. Demydyak

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Summary: anatomic research of annual marigold herb (leaves, stem and flowers) was conducted. Main anatomical features for identification of mentioned crude drugs were determined.

Key words: annual marigold, anatomical structure, herb.

Рекомендована д-м фармац. наук, проф. Л. С. Фірою

УДК 615.07 : 582.623.2 : 615.322 : 581.4 : 581.8

СТАНДАРТИЗАЦІЯ ЛИСТЯ ТОПОЛІ КИТАЙСЬКОЇ

© А. М. Рудник, Н. В. Бородіна, В. М. Ковальов, Н. О. Волкова

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: встановлені основні морфолого-анатомічні діагностичні ознаки листя тополі китайської. Визначенні числові показники сировини: вміст домішок, втрата в масі при висушуванні не більше 12%, загальна зола не більше 10%, зола не розчинна у кислоті хлористоводневій не більше 3%. Запропоновані методи ідентифікації і визначення вмісту діючих речовин: вміст суми флавоноїдів не менше 2%, суми гідроксикоричних кислот не менше 3%.

Ключові слова: тополя китайська, *Populus simonii* Carr., листя, анатомічна, морфологічна будова, ідентифікація, числові показники.

Вступ. Тополя китайська – *Populus simonii* Carr. дерево з родини Вербові (*Salicaceae*), яке широко культивується в Україні і використовується здебільшого у зеленому будівництві. Рослина надзвичайно швидко росте (особливо молоді пагони) і може культивуватись виключно для одержання лікарської сировини (бруньки, листя, кора). Фармакологічні дослідження, проведенні у Національному фармацевтичному університеті, показали, що екстракти отримані з листя тополі китайської, проявляють виражені протизапальні, анальгетичні, діуретичні, антимікробні властивості [3] і сировина є перспективною для створення нових лікарських засобів.

Для розширення номенклатури лікарської рослинної сировини, з достатньою сировинною базою в Україні, ми вважали за доцільне стандартизувати листя тополі китайської. Тому метою нашої роботи стало встановлення основних параметрів стандартизації листя тополі китайської.

Методи дослідження. Об'єктом дослідження було листя тополі китайської, яке заготовляли у травні – вересні 2009 р. у ботанічному саду Харківського національного університету ім. В. Н. Каразіна з молодих та старих гілок. Мікропрепарати готували зі свіжозібраної, фіксованої спирто – водно – гліцериновою сумішшю (1:1:1) та висушеної сировини за загальноприйнятими методами [1, 2, 4]. Як просвітлюючу рідину використовували розчин хлоралгідрату та 3% розчин лугу. Зрізи робили лезом від руки, мікропрепарати досліджували під мікроскопом "Гранум", результати фіксували фотоапаратом Canon Power Shot A610 та камерою Digital Camera DCE-2.

Для проведення якісних *реакцій ідентифікації* БАР використовували екстракт із листя, приготований для визначення вмісту флавоноїдів. Наявність фенольних сполук підтверджували при додаванні до розчину 2-3 крапель розчину

заліза III хлориду, флавоноїдів за ціанідиновою реакцією за Бріантом.

Визначення *втрати в масі при висушуванні* проводили за методикою, наведеною у ДФУ 2001, п. 2.2.32., 1 г здрібноної на порошок сировини (ДФУ 2001 п. 2.9.12) поміщали у зважений бюкс, попередньо висушений до постійної маси і сушили у сушильній шафі при температурі $(105 \pm 2)^\circ\text{C}$ протягом 2 год до постійної маси. Охолоджували в ексікаторі над силікагелем безводним і зважували.

Визначення *загальної золи* проводили за методикою ДФУ 2001, п. 2.4.16, *золи нерозчинної в кислоті хлористоводневій* за ДФУ 2008, п. 2.8.

Визначення *вмісту суми гідроксикоричних кислот*: 2,5 г (точну наважку) подрібноної до розміру часток, що проходять крізь сито № 2000, сировини поміщали в колбу місткістю 250 мл і додавали 60 мл 20% спирту етилового. Колбу приєднували до зворотного холодильника і нагрівали на киплячій водяній бані протягом 15 хвилин. Екстракцію проводили ще двічі. Екстракти об'єднували і після охолодження фільтрували крізь паперовий фільтр. Витяг кількісно переносили в мірну колбу місткістю 250 мл і доводили об'єм розчину до мітки (розчин В). У мірну колбу місткістю 50 мл вносили 1 мл розчину В і доводили розчин до мітки 20 % спиртом етиловим. Оптичну густину отриманого розчину вимірювали при довжині хвилі 327 нм. Розчин порівняння – 20 % спирт етиловий. Вміст суми гідроксикоричних кислот у перерахунку на хлорогенову кислоту і абсолютно сухий екстракт обчислювали за формулою:

$$X = \frac{A_1 \cdot 200 \cdot 50 \cdot 100}{E_{1\text{cm}}^{1\%} \cdot a_1 \cdot 1 \cdot (100 - W)},$$

де A_1 – оптична густина досліджуваного розчину; a_1 – наважка екстракту, г; $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ – питомий

показник поглинання хлорогенової кислоти (531); W – втрата у масі при висушуванні, %.

Визначення *вмісту суми флавоноїдів*: 1 г (точну наважку) сировини, подрібненої до розміру часток, що проходять крізь сито № 2000, поміщали у колбу зі шліфом місткістю 100 мл, додавали 30 мл 70% спирту етилового. Колбу зважували (з похибкою $\pm 0,01$ г), приєднували до зворотного холодильника і нагрівали на водяній бані протягом 2 год, періодично збовтуючи. Після охолодження доповнювали втрату у масі 70 % спиртом етиловим до попередньої маси, настоювали протягом 1 год, фільтрували крізь сухий паперовий фільтр в суху колбу (розчин А).

У мірну колбу на 25 мл вміщували 1 мл розчину А, 1 мл 2% спиртового розчину алюмінію хлориду, 1-2 краплі розведеної кислоти оцтової і доводили об'єм розчину 96% спиртом етиловим до мітки. Через 60 хв вимірювали оптичну густину розчину на спектрофотометрі при довжині 410 нм у кюветі з товщиною шару 10 мм. Як роз-

чин порівняння використовували розчин, що складався з 2 мл розчину А, 1-2 крапель розведеної кислоти оцтової доведений 96% спиртом етиловим до мітки у мірній колбі місткістю 25 мл. Вміст суми флавоноїдів, у перерахунку на рутин і абсолютно сухий екстракт, обчислювали за формулою:

$$X = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot 30 \cdot 100}{A_0 \cdot a \cdot (100 - W)},$$

де A_1 – оптична густина досліджуваного розчину; A_0 – оптична густина розчину ДСЗ рутину, a – маса екстракту, г; a_0 – маса ДСЗ рутину, г; W – втрата в масі при висушуванні, г.

Результати й обговорення. Для листя тополі китайської характерний листовий поліморфізм залежно від віку рослини (рис. 1). У таблиці 1 наведені морфологічні відмінності листків молодих (видовжених) і старих (вкорочених) гілок тополі китайської.

Таблиця 1. Морфологічні відмінності листків тополі китайської

Ознака	Листки видовжених гілок	Листки вкорочених гілок
Форма листової пластинки	Ромбічно-еліптична, яйцеподібна	Зворотно-яйцеподібна, ромбічно-еліптична, еліптична
Розмір листової пластинки	Найширша у середній частині, завдовжки 10 – 20 см, завширшки 7 – 13 см	Найширша у верхній або середній частині, завдовжки 6 – 8 см, завширшки 3 – 5 см
Форма основи	Клиноподібна, іноді округла або серцеподібна	Гостроклиноподібна
Форма верхівки	Короткозагострена, загострена	Короткозагострена з клиноподібною верхівкою
Форма краю листової пластинки	Дрібнозубчато-пилчастий, верхівка зубчиків бура	Дрібнозубчато-пилчастий
Колір і поверхня листової пластинки	Зверху – блискуча, зелена знизу – біляво-зелена, матова	Зверху – блискуча, шкіряста, ясно-зелена; знизу – біляво-сірувато-зелена, матова з жовтими смолистими смужками
Колір і розміри черешка	Короткочерешкові, черешок і центральна жилка зверху червоні	Довгочерешкові, черешок і центральна жилка зверху іноді червонуваті



Рис. 1. Листковий поліморфізм тополі китайської.

Для листя встановленні такі *морфологічні діагностичні ознаки*: цільні або частково здрібнені прості, черешкові листки від зворотно-яйцеподібної до ромбічно-еліптичної форми, завдовжки 6–12 см, завширшки 3–8 см, з гостроклиноподібною іноді округлою основою та короткозагостреною клиноподібною верхівкою, дрібнозубчато-пилчастим краєм та перистосітчастим жилкуванням. Верхня сторона листової пластинки шкіряста, блискуча, ясно-зеленого кольору з червонуватими жилками, нижня сторона матова, біляво-сірувато-зелена, з виступаючими жилками та жовтими смоляними смугами або краплями. Черешок 2–5 см, циліндричний, на верхній стороні з рівчаком, голий, блискучий, червоний. На смак гіркуваті; запах своєрідний, посилюється при зволоженні.

Мікроскопічний аналіз листя тополі китайської показав, що клітини верхньої епідерми багатокутні (4 – 7-кутні), з гладкою, добре помітною кутикулою, стінки клітин прямі, чоткоподібнопотовщені. Вздовж великих жилок розміщені виступаючі, овальні прориси паразитного типу, замикаючі

клітини човникоподібної форми, внутрішні стінки потовщені, продихова щілина веретеноподібна (рис. 2, А). Клітини над жилками видовжені, прямокутної форми, упорядковані рядами. По краю листової пластинки та над жилками (рис. 2, А, Б) розміщені численні трихоми.

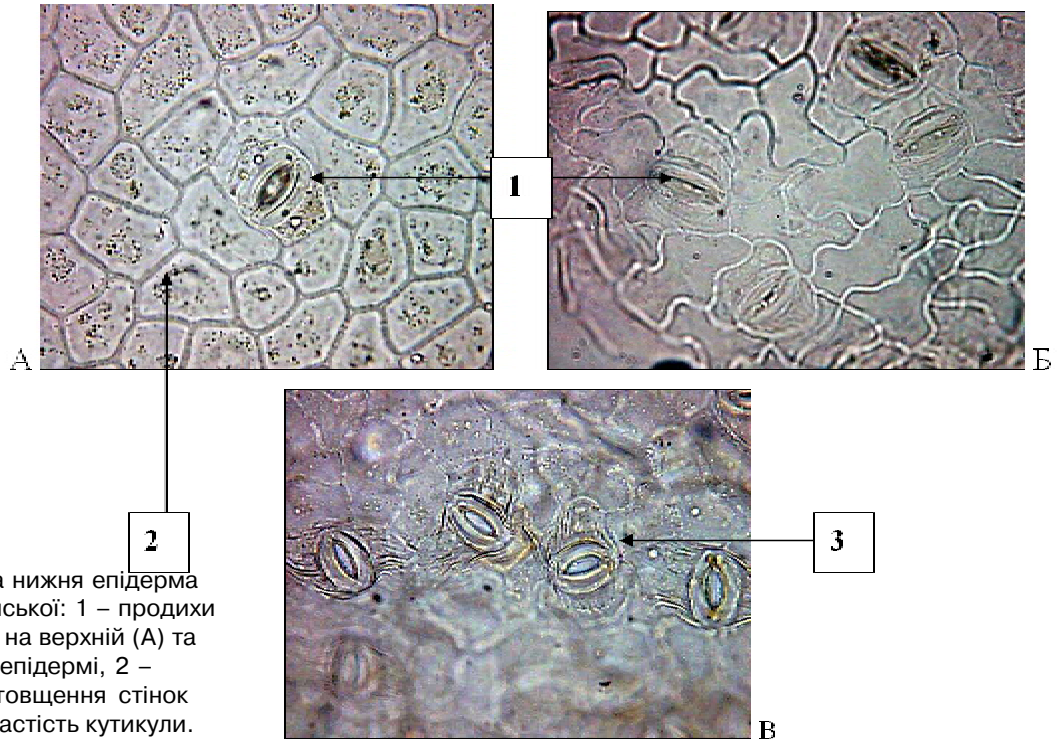


Рис. 2. Верхня та нижня епідерма листка тополі китайської: 1 – прориси паразитного типу на верхній (А) та нижній (Б, В) епідермі, 2 – чоткоподібне потовщення стінок клітин, 3 – складчастість кутикули.

Трихоми прості, одноклітинні, гостроконусоподібні, розширені біля основи (зовні нагадують цвяхи), стінки рівномірно потовщені, з гладкою поверхнею (рис. 3, В). У місці прикріплення трихоми оточені розеткою з 6 – 8 епідермаль-

них клітин. Часто трихоми по краю листової пластинки обламані (рис. 3, Г).

Нижня епідерма представлена звивистостінними клітинами з рівномірно потовщеними стінками, без трихом з численними виступаючи-

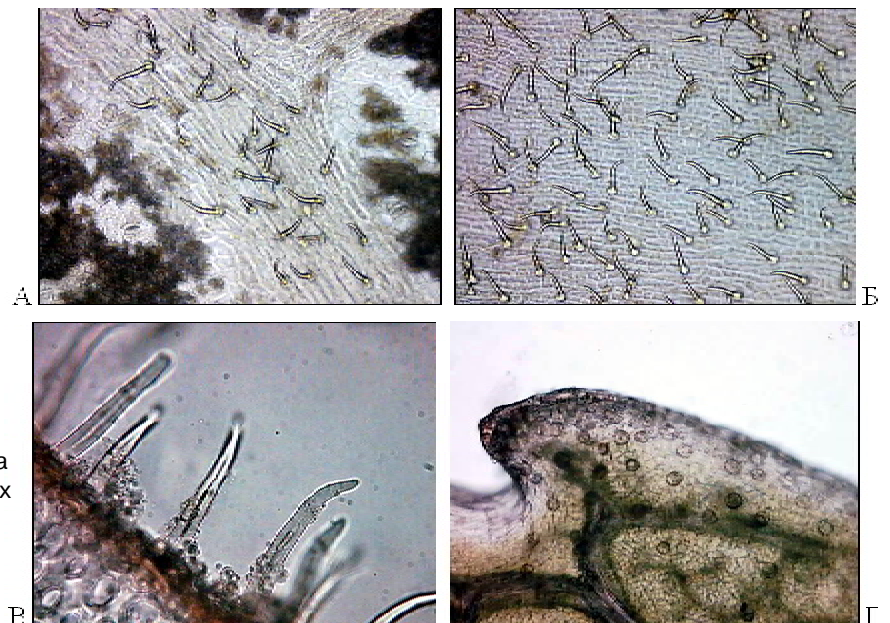


Рис. 3. Трихоми листка тополі китайської: А, Б – прості волоски на центральній (Б) та бічних (А) жилках верхньої епідерми; В – прості товстостінні волоски; Г – край листової пластинки, місця прикріплення волосків.

ми, овальними продихами парацитного типу, різного розміру (рис. 2, Б). Кутикула діаметрально-протилежно-прилеглих до продиху клітин має добре помітну променево складчатість. Продихи часто розміщені ланцюгом по 3 – 6 штук (рис. 2, В).

Листкова пластинка дорзовентрального типу будови. Мезофіл листка складається з дворядної палисадної паренхіми, клітини її вузькі, короткі, щільно зімкнені. Губчаста паренхіма

дрібноклітинна з невеликими міжклітинниками, складає шість-сім рядів. У мезофілі знаходяться багаточисельні клітини з друзами оксалату кальцію.

Від стебла до трикутно-овальної основи потовщеної листкової подушечки листа тополі китайської входять три великі, майже рівні концентричні провідні пучки, розміщені по прямій. Середній – овальної форми, бічні майже округлі (рис. 4, А).

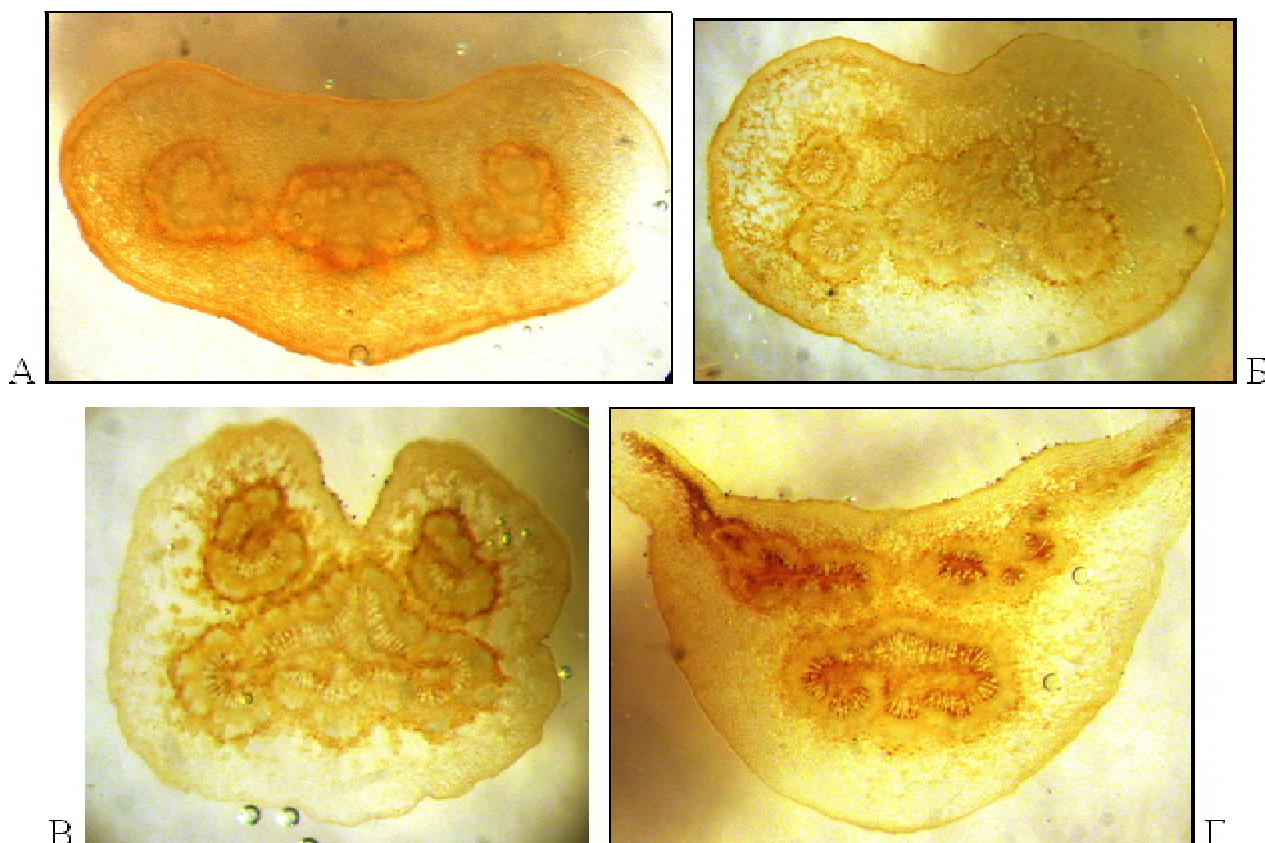


Рис. 4. Будова черешка листка тополі китайської: А – в місці прикріплення до гілочки; Б – 1/4 від місця прикріплення черешка; В – середина черешка; Г – при входженні у листкову пластинку.

У міру переходу до основного черешка вони починають швидко ділитися на дрібніші: середній на 3 – 4, бічні – на два, що розміщуються один над іншим, при чому верхній провідний пучок менший, черешок стає овальної форми з борозенкою зверху (рис. 4, Б). Така будова черешка зберігається до 1/4 його довжини. Потім середній провідний пучок об'єднується з нижніми бічними, набуваючи трикутно-овальної форми, а верхні розташовуються ближче до верхньої частини черешка. Черешок набуває округлої форми з глибокою борозенкою у верхній частині (рис. 4, В). При переході у листкову пластинку верхні пучки діляться на 3 – 4 більш дрібних, а нижній набуває овальної форми (рис. 4, Г). Черешок вкритий прямоствінною, комбінованою прямокутно-бага-

тогранною епідермою з чоткоподібно потовщеними стінками клітин, продихи не виявлено.

При переході в листкову пластинку провідні пучки черешка розташовуються по колу, утворюючи багатопучкову центральну жилку. Провідні пучки центральної і бічних жилок колатеральні. Під епідермою центральної жилки спостерігається 4 – 5 шарів кутової коленхіми. Клітини основної паренхіми великі, округлої форми з чисельними друзами. Ксилема в них променево, серцевинні промені однорядні, їх клітини заповнені брунатним вмістом. Флоема потужна, дрібноклітинна. Склеренхіма, яка прилягає до флоєми, також чисельна, супроводжується кристалоносною обкладкою, клітини якої дрібні, щільно прилягаючі, заповнені брунатним

вмістом. Бічні жилки дрібні, провідні елементи в них малочислені, але вони оточені склеренхімою і повністю кристалоносною обкладкою.

При проведенні якісних ревакцій з розчином заліза III хлориду спиртові екстракти з листя давали брудно-зелене забарвлення при додаванні реактиву, що вказує на наявність фенольних сполук. Продукт ціанідинової реакції, за яким ідентифікували наявність флавоноїдів, мав рожеве забарвлення, а при додаванні октанолу органічний та водний шар забарвлювались приблизно однаково.

Встановлені такі числові показники: почорнілих і побурілих листків не більше 5%, інших частин рослини (гілочок та ін.) не більше 3%, інших сторонніх домішок не більше 2%. Втрата в масі при висушуванні не більше 12%, загальної золи не більше 10%, золи нерозчинної в

хлористоводневій кислоті не більше 3%. Суми флавоноїдів у перерахунку на рутин не менше 2%, а суми гідроксикоричних кислот у перерахунку на хлорогенову кислоту не менше 3%.

Висновки. 1. Вперше проведено вивчення анатомічної будови листя тополі китайської. Встановлені основні морфолого-анатомічні діагностичні ознаки сировини.

2. Запропоновані методи ідентифікації БАР сировини. Вперше встановлені числові показники: втрата в масі при висушуванні, вміст загальної і нерозчинної в кислоті хлористоводневій золи та параметри доброякісності сировини: вміст суми флавоноїдів і гідроксикоричних кислот та домішок.

3. Результати проведенних досліджень використанні при розробці проекту МКЯ "Листя тополі китайської".

Література

1. Атлас по анатомии растений (растительная клетка, ткани, органы) / А. Г. Сербин, Л. С. Карамазова, В. П. Руденко, Т. Н. Гонтовая. – Х. : Колорит, 2006. – 86 с.
2. Практикум по фармакогнозии : учеб. пособие для студентов / В. Н. Ковалев, Н. В. Попова, В. С. Кисличенко и др. – Х. : Изд-во НФаУ; Золотые страницы, 2003. – 512 с.
3. Рудник А. М. Фармакогностичне дослідження баль-

замічних тополь флори України : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня. канд. фарм. наук : спец. 15.00.02 "Фармацевтична хімія та фармакогнозія" / А. М. Рудник. – Х., 2011. – 20 с.

4. Самылина И. А. Фармакогнозия : атлас : в 3 т. / И. А. Самылина, О. Г. Аносова. – М. : Геотар-медиа. – 2007. Т. 1 – 192 с. ; Т. 2. – 384 с

СТАНДАРТИЗАЦІЯ ЛИСТЬЕВ ТОПОЛЯ КИТАЙСЬКОГО

А. М. Рудник, Н. В. Бородин, В. Н. Ковалев, Н. А. Волкова

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: установленны основные морфолого-анатомические диагностические признаки листьев тополя китайского. Определены числовые показатели сырья: содержание примесей, потеря в массе при высушивании не больше 12%, общая зола не больше 10%, зола не растворимая в кислоте хлористоводородной не больше 3%. Предложены методы идентификации и определения содержания действующих веществ в сырье: суммы флавоноидов не меньше 2%, суммы гидроксикоричных кислот не меньше 3%.

Ключевые слова: тополь китайский, *Populus simonii* Carr, листья, анатомическое, морфологическое строение, идентификация, числовые показатели.

STANDARDIZATION OF LEAVES OF CHINESE POPLAR

A. M. Rudnik, N. V. Borodina, V. M. Kovalyov, N. O. Volkova

National Pharmaceutical University, Kharkiv

Summary: main morphological-anatomical diagnostic features of Chinese poplar leaves were established. There were determined the numerical indices of raw material: the amount of impurities, the loss in weight under drying not more than 12%, total ash not more than 10%, ash insoluble in hydrochloric acid not more than 3%. There were presented the methods for identification and content of active substances: amount of flavonoids not less than 2%, amount of hydroxycinnamic acids not less than 3%.

Key words: Chinese poplar, *Populus simonii* Carr., leaves, anatomical, morphological structure, identification, numerical indices.

АНАТОМІЧНА БУДОВА ТРАВИ ХАМЕРІЮ ВУЗЬКОЛИСТОГО (CHAMERION ANGUSTIFOLIUM (L.) HOLUB)

© С. М. Марчишин, Л. М. Сіра, Н. В. Красуля, О. Б. Калушка, Г. І. Островська

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: проведено вивчення анатомічної будови трави (листіків і стебла) хамерію вузьколистого. Встановлено основні мікроскопічні діагностичні ознаки досліджуваної сировини.**Ключові слова:** хамерій вузьколистий, трава, анатомічна будова.

Вступ. Хамерій вузьколистий (*Chamerion angustifolium* (L.) Holub) – багаторічна трав'яниста рослина родини Кипрейні (*Onagraceae*) з товстим повзучим кореневищем і густою мережею товстих горизонтальних коренів. Стебло пряmostояче, заввишки 100-200 см, просте або трохи розгалужене, голе. Листки чергові, сидячі довжиною 4-12 см, цілісні, лінійно-ланцетні, залозисто-зубчасті, загострені. Зверху листки темно-зелені, з полиском, зісподу – сизо-зелені, з густою мережею добре помітних бічних жилок, які відходять від головної майже під прямим кутом. Квітки двостатеві, неправильні, у кінцевих багатоквіткових гронах 10-40 (45) см завдовжки. Пелюсток – чотири, горизонтально розхилені, блідо-рожеві, при основі звужені в нігтик. Плід – стручкоподібна, пухнаста, чотиригранна коробочка. Насіння голе, дрібне, вгорі з довгими, тонкими, білими волосками, які жовтіють від тривалого зберігання [3, 7, 8].

Хамерій вузьколистий у народній медицині використовують при запальних захворюваннях дихальних шляхів, зокрема ангіні, бронхіті, пневмонії, онкологічних захворюваннях, при виразковій хворобі шлунка та дванадцятипалої кишки, захворюваннях стравоходу. Настої та відвари з рослини мають виражену протизапальну, в'яжучу, обволікуючу, знеболювальну, дещо кровоспинну, противірусну (до збудника грипу, вірусного гепатиту В) і протипухлинну дію [2, 4, 5].

У наукових джерелах недостатньо інформації про фармакогностичне дослідження хамерію вузьколистого, тому вивчення даної рослини сьогодні є актуальним.

Мета роботи – дослідження анатомічної будови трави (стебла і листків) хамерію вузьколистого та встановлення основних діагностичних ознак рослини.

Методи дослідження. Анатомічну будову вегетативних органів та їх частин аналізували

на поперечних зрізах, відпрепарованій епідермі та препаратах з поверхні [1, 6]. Використовували мікроскоп МС 10 (окуляри X5, X10, об'єктиви X10, X40). Мікрофотографії зроблені фотокамерою Samsung PL50. Досліджено поверхневі мікропрепарати різних частин листової пластинки, епідерма з поверхні, поперечні зрізи листової пластинки, головної жилки та черешка, поперечні зрізи стебла та епідерма з поверхні. Встановлено сукупність мікроскопічних діагностичних ознак листка і стебла.

Результати й обговорення. Листок. Епідерма нижньої й верхньої сторін пластинки відрізняється за кількома ознаками. Для нижньої епідерми (рис. 1) характерно: базисні клітини лопатеві, оболонки звивисті, тонкі, місцями дещо потовщені, пористі. Епідерма основи листової пластинки більш кутинізована, з чітко вираженими складочками кутикули. Продиховий апарат аноцитного типу, замикаючі клітини найчастіше оточені 4-6 епідермальними клітинами. Епідерма над жилками без продихів, де-не-де зустрічаються прості волоски. Вони одноклітинні, тонкі, циліндричні, більш чи менш зігнуті, звивисті. Для верхньої епідерми характерно: базисні клітини багатокутні, оболонки прямі або ледь звивисті, пористі, продихи і трихоми відсутні. По краю листової пластинки спостерігаються сосочкові епідермальні клітини, зі складчастою кутикулою.

Анатомічна будова пластинки майже ізолатеральна, мезофіл 5-7-шаровий, більш-менш однорідний, змішаного типу, з обрідними хлоропластами. Бічні жилки супроводжують великі ідіобласти з пачками голчастих кристалів кальцію оксалату – рафідів (рис.1).

Головна жилка (рис. 2) несе один великий центральний колатеральний провідний пучком у формі півмісяця. На поперечних зрізах виступи жилки рельєфні: з нижньої сторони пластин-

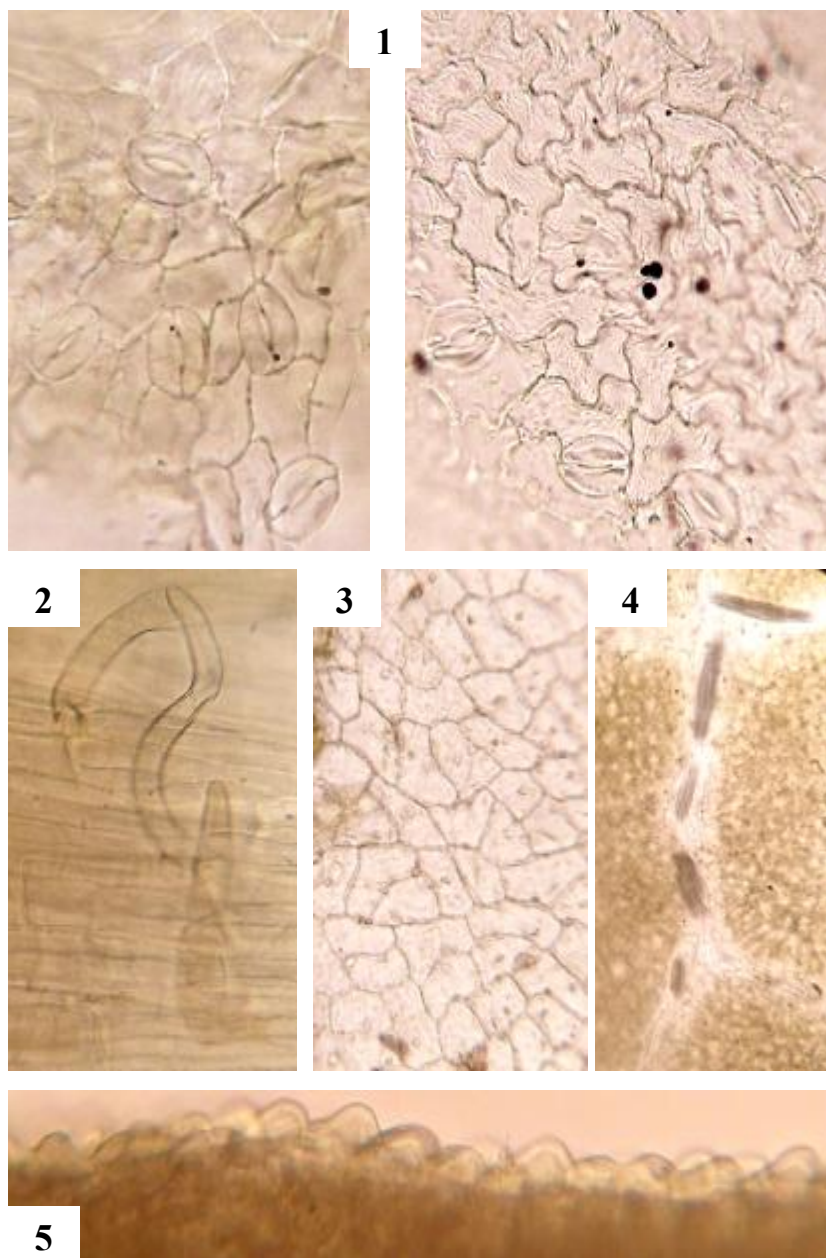


Рис. 1. Мікропрепарати листкової пластинки: 1 – нижня епідерма верхівки й основи листкової пластинки, 2 – прості одноклітинні волоски нижньої епідерми над жилками, 3 – верхня епідерма, 4 – ідіобласти з рафідами вздовж жилок (вид з поверхні листка), 5 – сосочкоподібні клітини епідерми по краю пластинки.

ки виступ більший, килуватий, з верхньої – невеликий, сферичний. Товщина шарів ксилеми втричі більша за флоему. Судини здебільшого спіральні, розміщені променисто. Епідерма з малочисельними простими вузькими, тонкостінними волосками. Черешок густоопушений, за будовою подібний до головної жилки (рис. 3).

Стебло. Анатомічна будова безпучкова (рис. 3). Вузли однолакунні. Первинну кору складає 2-4-шарова кутова та пухка коленхіма, яка поступово переходить у коленхіматозну паренхіму з хлоропластами. Ендодерма великоклітинна. Під нею розташовані переривчаті ділянки помірно потовщеної перициклічної склеренхіми. Провідна флоема дрібноклітин-

на, складає широке кільце. Судини первинної ксилеми великого діаметра, згруповані по декілька, пористі. У вторинній ксилемі переважають трахеїди і механічні волокна, чітко виділяються одно-дворядні серцевинні промені. Судини здебільшого середнього діаметра, з вестурними порами та простою перфорацією, внутрішні потовщення спіральні й драбинчасті. Із серцевиною межує більш чи менш виразна, частково облітерована інтраксиллярна флоема. В центральній частині серцевини паренхіма зруйнована, а у перимедулярній зоні серед її залишків трапляються великі округлі ідіобласти з тонкими оболонками і безбарвним вмістом (рис. 4).

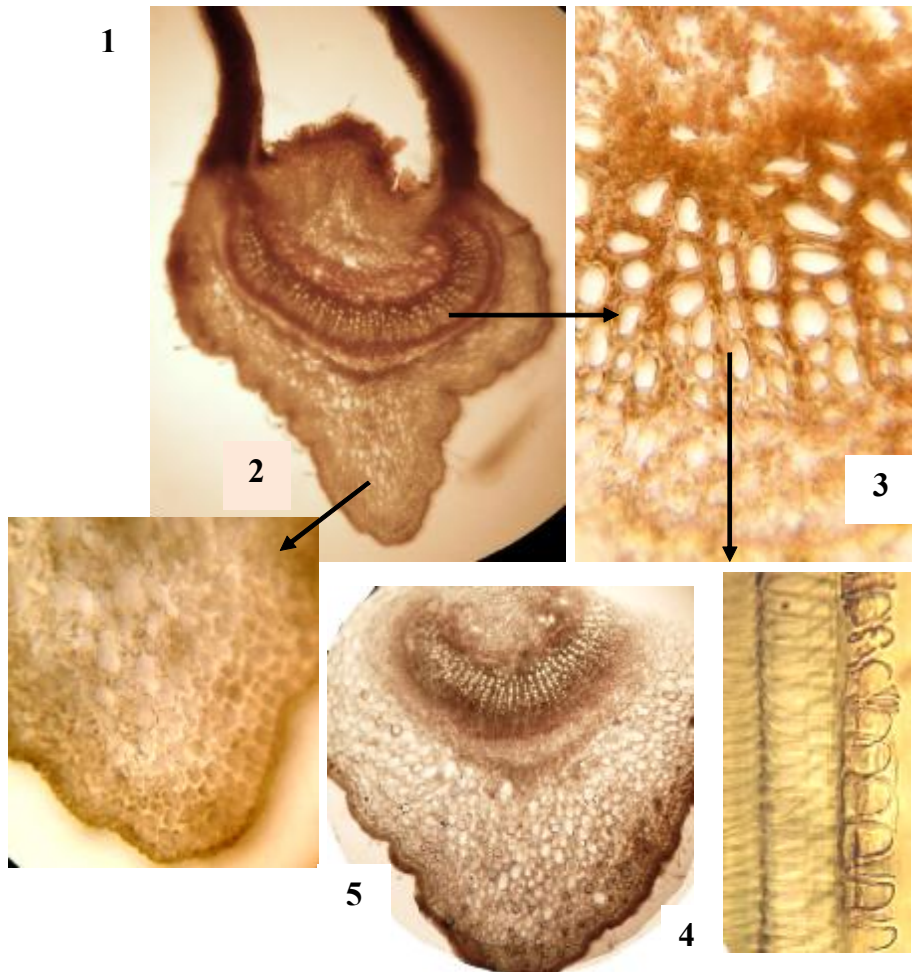


Рис. 2. Головна жилка і черешок листка: 1 – загальний вигляд поперечного зрізу, 2 – нижній виступ із коленхімою і коленхіматозною паренхімою, 3 – фрагмент провідного пучка, 4 – судини ксилеми на поздовжньому зрізі, 5 – фрагмент поперечного зрізу черешка.

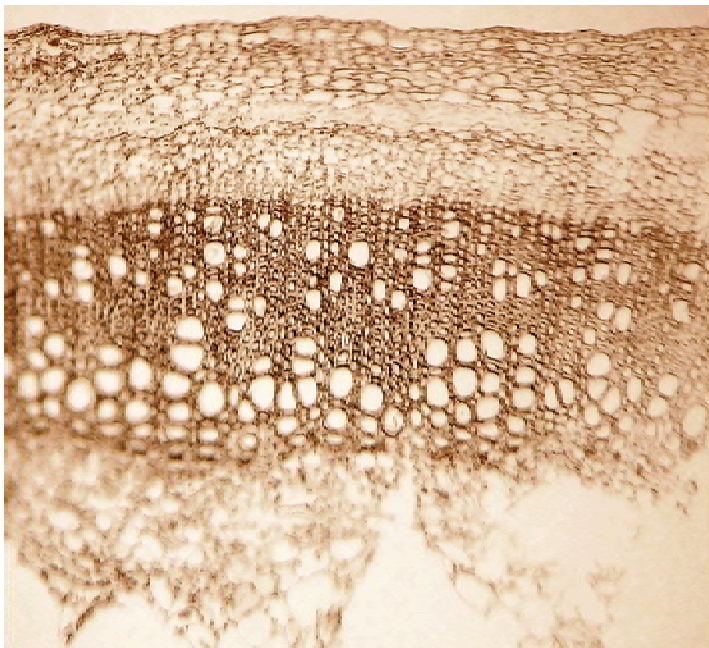


Рис. 3. Загальний вигляд анатомічної будови стебла.

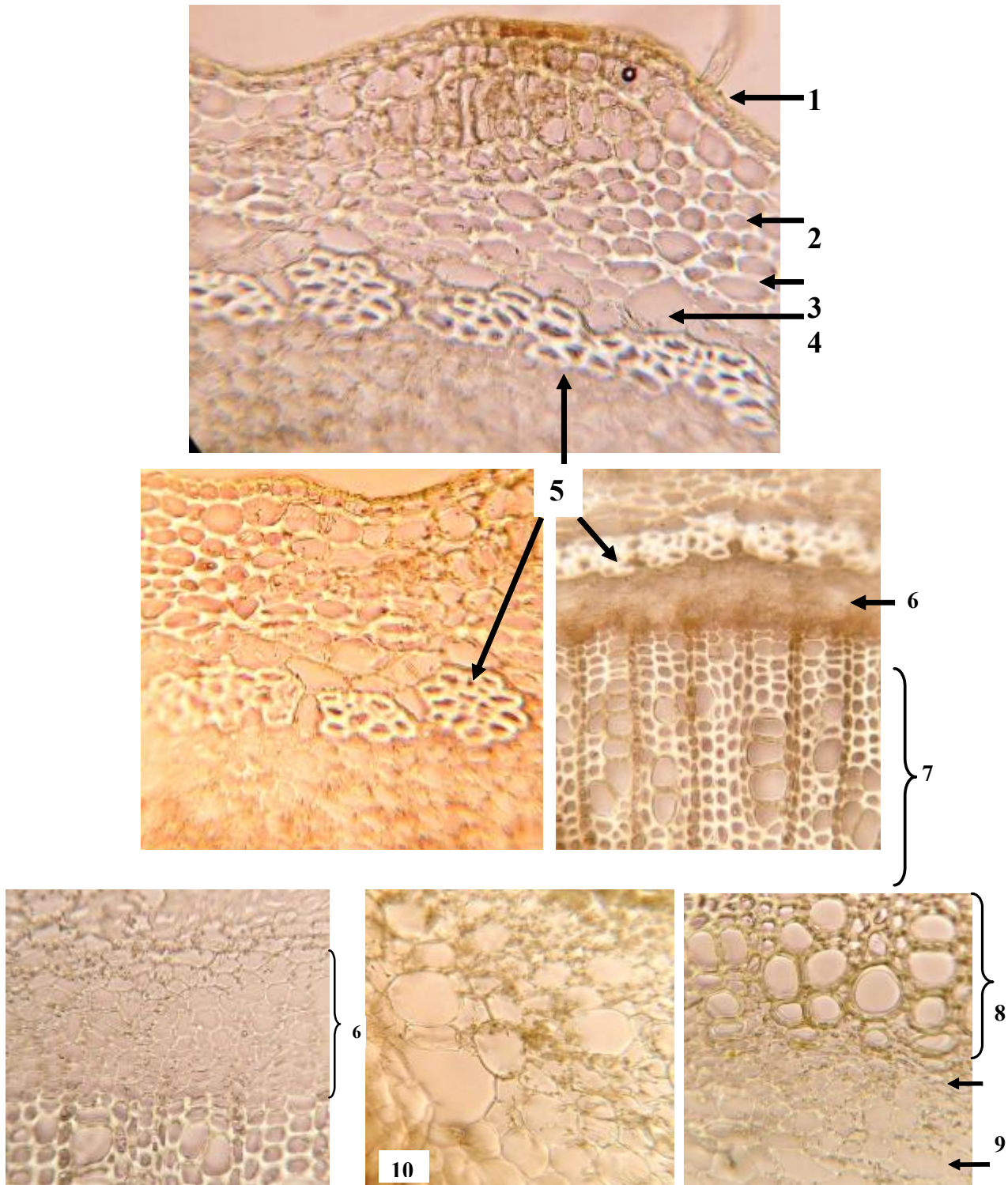


Рис. 4. Фрагменти поперечних зрізів стебла при збільшенні (X40): 1 – епідерма з простими волосками, 2 – коленхіма, 3 – коленхіматозна хлоренхіма, 4 – ендодерма, 5 – склеренхіма, 6 – провідна зовнішня флоема, 7 – вторинна ксилема, 8 – первинна ксилема, 9 – інтраксілярна флоема, 10 – серцевинна паренхіма з ідіобластами.

Епідерма стебла з поверхні вузькоклітинна. Подекуди зустрічаються продихи та прості одно-

клітинні, тонкі волоски, зігнуті подібно до пелетельці (рис. 5).



Рис. 5. Епідерма стебла з волосками.

Висновки. 1. Вперше проведено вивчення анатомічної будови трави хамерію вузьколистого, зібраного на території Тернопільської області, та визначено основні мікроскопічні ознаки листка і стебла.

2. Результати досліджень будуть використані при складанні проекту методів контролю якості (МКЯ) на нову лікарську рослинну сировину «Хамерію вузьколистого трава».

Література

1. Бавтуго Г. А. Практикум по анатомии растений: учеб. пособие / Г. А. Бавтуго, Л. М. Ерей. – Мн. : Новое издание, 2002. – 464 с.
 2. Ладынина Е. А. Фитотерапия / Е. А. Ладынина, Р. С. Морозова. – Л.: Медицина, 1990. – С. 184-185.
 3. Лікарські рослини: Енциклопедичний довідник / [відп. ред. А. М. Гродзинський]. – К. : Голов. ред. УРЕ, 1990. – С. 879.
 4. Кортиков В. Н. Секреты целебных трав. Популярна енциклопедия / В.Н. Кортиков, А. В. Кортиков. – Минск: Белмаркет, 1995. – С. 170-171.

5. Синяков А. Ф. Зеленая аптека. Лечение травами / А. Ф. Синяков. – М. : КСП, 1995. – С. 111-112.
 6. Справочник по ботанической микротехнике. Основы и методы / [Р. П. Барыкина, Т. Д. Веселова, А. Г. Девятова и др.]. – М.: Изд-во МГУ, 2004. – 312 с.
 7. Товстуха Е. С. Фітотерапія / Е. С. Товстуха.– К. : Оріяни, 2000. – С. 329- 330.
 8. Универсальная энциклопедия лекарственных растений / [сост. И. Путырский, В. Прохоров]. – Мн. : Книжный Дом; М. : Махаон, 2000. – С. 148-149.

АНАТОМИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ ТРАВЫ ХАМЕРИЯ УЗКОЛИСТОГО (CHAMERION ANGUSTIFOLIUM (L.) HOLUB)

С. М. Марчишин, Л. М. Серая, Н. В. Красуля, Е. Б. Калущка, Г. И. Островская

*Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского
 Национальный фармацевтический университет, Харьков*

Резюме: изучено анатомическое строение травы (листьев и стебля) хамерия узколистного. Установлено основные микроскопические диагностические признаки исследуемого сырья.

Ключевые слова: хамерий узколистный, трава, анатомическое строение.

ANATOMICAL STRUCTURE OF NARROW-LEAVED CHAMERON HERB (CHAMERION ANGUSTIFOLIUM (L) HOLUB)

S. M. Marchyshyn, L. M. Sira, N. V. Krasulia, O. B. Kalushka, H. I. Ostrovska

*Teropil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky
 National Pharmaceutical University, Kharkiv*

Summary: there was conducted the anatomical structure of herb (leaves and stem) of narrow-leaved chamemion. The main microscopic diagnostic features of the under study raw material were determined.

Key words: narrow-leaved chamemion, herb, anatomical structure.

Рекомендована д-м фармац. наук, проф. С. М. Марчишин

УДК 615.322:582.734.4:582.71:381.135.51

ВИЗНАЧЕННЯ КОМПОНЕНТНОГО СКЛАДУ ЕФІРНОЇ ОЛІЇ У СИРОВИНІ *GEUM URBANUM L.*

© С. А. Козира, М. А. Кулагіна, О. В. Радько, Ю. Ю. Малиновський

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: за допомогою методу газової хромато-мас-спектрометрії вивчено компонентний вміст ефірної олії у траві та кореневищах з коренями *G. urbanum L.* В дослідженій сировині встановлено наявність 21 та 28 речовин відповідно та визначено їх кількісний вміст.

Ключові слова: *Geum urbanum L.*, трава, кореневище з коренями, ефірна олія.

Вступ. Введення в медичну практику нових лікарських рослин та розширення асортименту лікарської рослинної сировини є однією з пріоритетних задач вітчизняної охорони здоров'я. Необхідність комплексного використання рослин і наявність достатньої сировинної бази пояснює інтерес до вивчення такого представника флори України, як гравілат міський (*Geum urbanum L.*) [2]. Попередні хімічні дослідження *G. urbanum L.* довели наявність у сировині (траві та кореневищах з коренями) поліфенолів, полісахаридів, амінокислот, жирних кислот, ефірної олії та інших сполук [1]. Як відомо, ефірні олії мають широкий спектр біологічної дії – антимікробну, антивірусну, антифунгальну, відхаркувальну, імуностимулювальну тощо [3, 5, 6, 7, 9].

Використання надземної та підземної частин *G. urbanum L.* в народній медицині при різноманітних захворюваннях деякою мірою визначається біологічною активністю ефірної олії. Тому вивчення компонентного складу ефірної олії у сировині *G. urbanum L.* викликає певну зацікавленість.

Методи дослідження. За об'єкти дослідження були обрані трава (*Herba Gei urbani*) і кореневище з коренями (*Rhizomata cum radicibus Gei urbani*), які були заготовлені в 2007-2009 рр у м. Харкові та Харківській області.

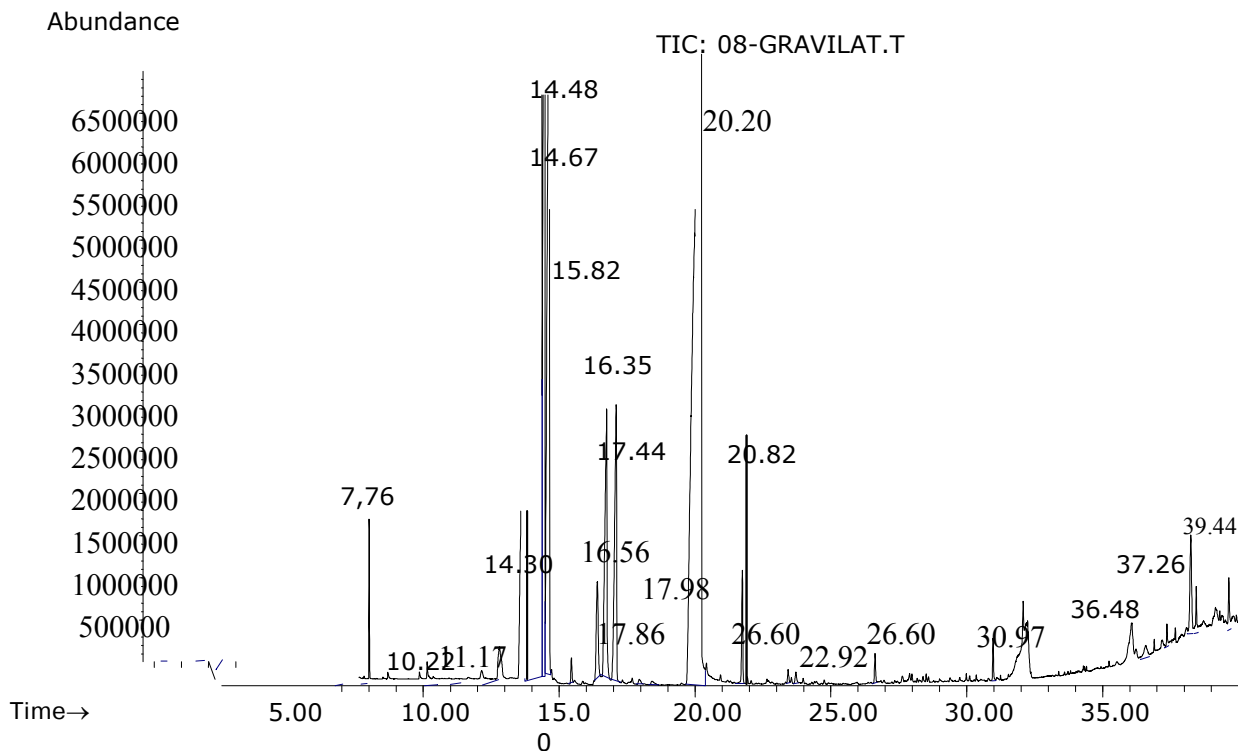
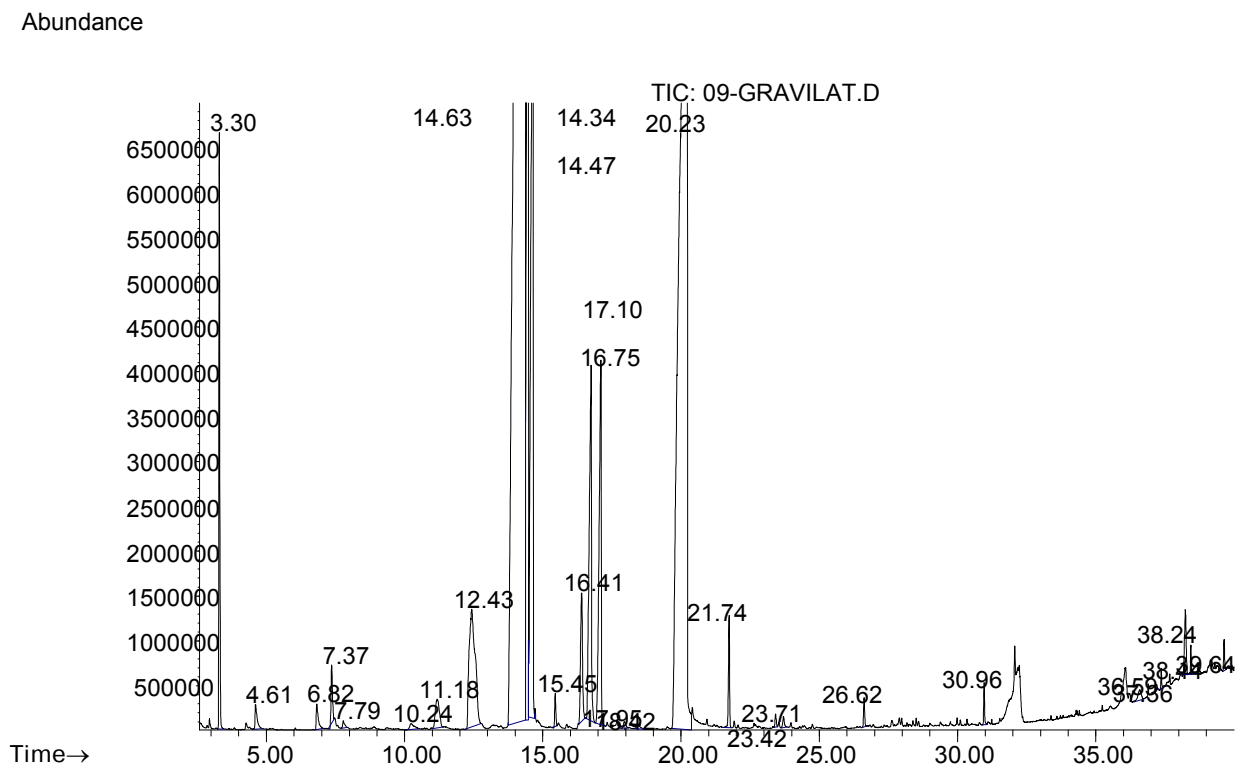
Для відгонки ефірної олії з вегетативних органів *G. urbanum L.* використовували віали «Agilent» на 22 мл (part number 5183-4536) з відкритими кришками і силіконовим ущільнювачем, через який вставлено холодильник 50 см довжиною і 5–7 мм в діаметрі. До віали поміщали наважку рослинної сировини 1,0 г, заливали водою та нагрівали на піщаному нагрівнику, контролюючи ступінь нагріву таким чином, щоб пари киплячої води з ефірною олією піднімалися не вище 75 % довжини холодильника. Після відгонки холодильник промивали двічі 1 – 2 мл петролейного етеру і збирали змив з

мікрокількістю ефірної олії у віалу, додавали 10–15 мг безводного натрію сульфату для висушування, випарювали особливо чистим азотом до об'єму 50 мкл і хроматографували.

Найбільшого рівня розвитку при дослідженні багатокомпонентних ефірних олій досягла мікрокапілярна хромато-мас-спектрометрія. Мікрокапілярні колонки мають невеликий опір потоку газу-носія, тому вони не мають високого вхідного тиску навіть при значній довжині. Це дозволяє досягти ефективності розділення, використовуючи колонки довжиною до 100 м та діаметром від 0,2 до 0,3 мм [8].

Дослідження проводили на газовому хромато-мас-спектрометрі фірми «Хьюлет-Паккард» (HP), США, що складається з хроматографа марки HP6890 GC та мас-селективного детектора 5973N. Компоненти розділяли на кварцовій капілярній колонці фірми HP (HP 19091J-433 YP-5) 30 метрів довжиною та внутрішнім діаметром 0,25 мм, заповненій 5 % фенілметилсилоксаном. Об'єм проби складав 0,3 мкл при коефіцієнті розділу потоку 1:15 та тиску на вході в колонку 40 кПа; газ-носієм – гелій. Спектри розглядали як на основі загальних закономірностей фрагментації молекул органічних сполук під дією електронного удару, так і шляхом пошуку у мас-спектральній бібліотеці баз даних «Flavor2.L.» та «NIST98 L.». Перед проведенням пошуку для кожного хроматографічного піку розраховували усереднений мас-спектр, від якого віднімали спектр фону. Ідентифікацію сполук проводили шляхом порівняння одержаних мас-спектрів хроматографічного піку з мас-спектрами еталонних сполук з найбільшою вірогідністю ідентифікованих програмою розпізнавання на масиві спектрів баз даних [4, 6, 8].

Результати й обговорення. Хроматограми ефірної олії трави і кореневищ з коренями представлені на рисунках 1 і 2 відповідно.

Рис. 1. Хроматограма ефірної олії трави *G. urbanum* L.Рис. 2. Хроматограма ефірної олії кореневища з коренями *G. urbanum* L.

Дані щодо якісного та кількісного вмісту компонентів ефірної олії вегетативних органів *G. urbanum* L. наведені в таблицях 1 і 2.

В ефірній олії надземної і підземної частини *G. urbanum* L. виявлені вуглеводи, спирти, альдегіди, кетони, феноли, фенолефіри та естери.

Таблиця 1. Ідентифіковані сполуки ефірної олії трави *G. urbanum* L. **

№ піку	Компоненти ефірної олії,*	Індекс утримування, хв	Кількісний вміст, %
1	декан	7,76	0,035
2	n-цимен	10,22	0,113
3	ліналоол	11,17	0,348
4	нонаналь	11,48	0,256
5	транс-міртаналь	14,30	24,546
6	цис-міртаналь	14,48	0,987
7	міртеналь	14,67	1,747
8	карвон	15,82	0,095
9	транс-міртанол	16,35	1,965
10	цис-міртанол	16,56	2,778
11	тридекан	17,44	0,105
12	додекан	17,86	0,236
13	додеканаль	17,98	0,027
14	евгенол	20,20	16,465
15	гераніаль	20,82	0,536
16	пентадекан	22,92	0,264
17	гексадекан	26,60	0,098
18	фталат	30,97	0,104
19	пентакозан	36,48	0,092
20	гептакозан	37,26	0,033
21	сквален	39,44	0,274

Примітки: * компоненти наведені у порядку збільшення часу утримання; ** – сировина зібрана восени.

Таблиця 2. Ідентифіковані сполуки ефірної олії кореневища з коренями *G. urbanum* L. **

№ піку	Компоненти ефірної олії,*	Індекс утримування, хв	Кількісний вміст, %
1	2	3	4
1	октан	3,29	1,999
2	гексанол	4,61	0,203
3	бензальдегід	6,82	0,202
4	1-октен-3-ол	7,36	0,310
5	декан	7,78	0,055
6	n-цимен	10,23	0,099
7	ліналоол	11,18	0,461
8	нопінон + транс-пінокарвеол	12,42	2,799
9	транс-міртаналь	14,34	44,193
10	цис-міртаналь	14,46	6,649
11	міртеналь	14,62	7,632
12	8-оксо-оцимен	15,45	0,140
13	транс-міртанол	16,40	1,000
14	цис-міртанол	16,74	3,150
15	феландраль	17,09	3,178
16	периловий спирт	17,94	0,056
17	2,4-декадіеналь	18,42	0,063
18	евгенол	20,22	26,105
19	транс- α -бергамотен	21,73	0,513
20	γ -куркумен	23,42	0,062

1	2	3	4
21	аг-куркумен	23,70	0,067
22	гексадекан	26,62	0,126
23	фталат	30,96	0,143
24	пентакозан	36,58	0,129
25	гептакозан	37,36	0,053
26	ейкозан	38,24	0,417
27	хенейкозан	38,44	0,080
28	сквален	39,64	0,115

Примітка: * – компоненти наведені у порядку збільшення часу утримання; ** – сировина зібрана восени.

Аналіз компонентного складу ефірної олії трави *G. urbanum* L. дозволив виявити 30 речовин, з них ідентифіковано 21 терпенова сполука (табл. 1); серед яких аліфатичні сполуки: декан, додекан, тридекан, пентадекан, гексадекан, пентакозан, гептакозан. Серед аліфатичних альдегідів встановлені нонаналь, додеканаль, транс-міртаналь, цис-міртаналь, міртеналь. Виявлені такі терпеноїдні сполуки: ліналоол, гераніаль, сквален, похідне фенілпропану – евгенол.

В ефірній олії кореневища з коренями *G. urbanum* L. виявлено 35 речовин, з яких ідентифіковано 28 (табл. 2, рис. 2). Науковий інтерес становлять ароматичні сполуки похідне фе-

нілпропану – евгенол (26,105 %), моноциклічні монотерпеноїди – транс-міртаналь (44,193 %), цис-міртаналь (6,649 %), міртеналь (7,632 %). З мінорних компонентів виявлено γ -куркумен (0,062 %), п-цимен (0,099 %), гептакозан (0,053 %), хенейкозан (0,080 %).

Висновки. 1. Вперше методом газової хромато-мас-спектрометрії досліджено якісний та кількісний компонентний вміст ефірної олії у траві та кореневищах з коренями *G. urbanum* L.

2. У траві та кореневищах з коренями було ідентифіковано 21 та 28 речовин відповідно.

3. Отримані дані будуть використані при подальшому вивченні цього виду сировини.

Література

1. Козира С. А. Хімічний склад та використання в медицині рослин роду *Geum* L. / С. А. Козира, М. А. Кулагіна, А. Г. Сербін // Запорозький медичинський журнал. – 2008. – № 2. – С. 80-82.
2. Определитель высших растений Украины / Д. Н. Доброчаева, М. И. Котов, Ю. Н. Прокудин и др. – [2-е изд-е стереот.]. – К. : Фитосоциоцентр, 1999. – 548 с.
3. Пат. 2273484 Россия, МПК⁷ А 61 К 31/722 Средство для лечения инфекционных заболеваний / Погорельская Л. В., Комаров Б. А., Костенко А. А., Албулов А. И. – № 2004108177/15; заявл. 22.03.2004; опубл. 10.04.2006, Бюл. № 6.
4. Ткачев А. В. Исследование летучих веществ растений / А. В. Ткачев. – Новосибирск: «Офсет», 2008. – 969 с.
5. Товстуха Є. С. Новітня фітотерапія / Є. С. Товстуха. – [вид. 4-те, доп. і перероб]. – К. : Українська акаде-

мія оригінальних ідей, 2003. – 473

6. Черногород Л. Б. Эфирные масла некоторых видов рода *Achillea* L. содержащие фразгранол / Л. Б. Черногород, Б. А. Виноградов // Растит. ресурсы. – 2006. – Т. 42, Вып. 2. – С. 61–68.

7. Chemical composition and antimicrobial activity of essential oils from *Geum kokanicum* / M. A. Faramarzi, M. Moghimi, H. R. Monsef-Esfahani [et al.] // Химия природ. соедин. – 2008. – № 6. – С. 653–654.

8. Gas-liquid chromatography–mass–spectrometry in the analysis of essential oils / V. A. Zamureenko, N. A. Klyuev, L. A. Dmitriev [et al.] // J. Chromatogr. – 2004. – Vol. 303, № 5. – P. 109–115.

9. Krupinska A. Essential oils from *Geum species* in Poland / A. Krupinska // Ann. Pharm. – 2001. – Vol. 8, № 4. – P. 93–102.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОМПОНЕНТНОГО СОСТАВА ЭФИРНОГО МАСЛА В СЫРЬЕ *GEUM URBANUM L.*

С. А. Козыра, М. А. Кулагина, Е. В. Радько, Ю. Ю. Малиновский

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: с помощью метода газовой хромато-масс-спектрометрии определён компонентный состав эфирного масла в траве и корневищах с корнями *G. urbanum L.* В исследованном сырье установлено присутствие 21 и 28 веществ соответственно и определено их количественное содержание.

Ключевые слова: *Geum urbanum L.*, трава, корневища с корнями, эфирное масло.

THE DETERMINATION OF COMPONENT COMPOUND OF ESSENTIAL OILS IN A RAW MATERIAL OF *GEUM URBANUM L.*

S. A. Kozyra, M. A. Kulahina, O. V. Radko, Yu.Yu. Malynovskyi

National Pharmaceutical University, Kharkiv

Sammary: using the method of gas chromatography-mass spectrometry we determined the component compound of essential oils in the herb and in the rhizomes with roots of *G. urbanum L.* It was found the presence of 21 and 28 substances respectively and it is determined their quantitative compound.

Key words: *Geum urbanum L.*, herb, rhizome with roots, essential oils.

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ АНАТОМІЧНОЇ БУДОВИ ТРАВИ ДЕЯКИХ ВИДІВ CENTAUREA

© О. І. Нещерет, В. С. Кисличенко, Т. В. Опрошанська

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: вперше проведено порівняльний аналіз анатомічної будови трави *Centaurea cyanus* (сорт «Blue boy»), *Centaurea dealbata*, *Centaurea macrocephalus* та *Centaurea montana*. Встановлено загальні риси анатомічної будови рослин роду *Centaurea*, що вивчали (аномоцитний тип продигового апарату листової пластинки, опушення листової пластинки простими волосками, форма стебла на поперечному зрізі), та відмінні ознаки (кількість складових клітин волосків, форма центральної жилки на поперечному зрізі, наявність схизогенних вмістищ у стеблі *Centaurea cyanus* та порожнини в центрі стебла у *Centaurea cyanus* та *Centaurea montana*).

Ключові слова: *Centaurea*, трава, анатомічна будова, діагностичні риси.

Вступ. В Україні широко поширені *Centaurea cyanus* (сорт «Blue boy»), *Centaurea dealbata*, *Centaurea macrocephalus* та *Centaurea montana* [3, 5]. В доступній нам літературі ми не зустріли відомостей щодо особливостей анатомічної будови трави цих рослин. Тому вивчення анатомічної будови цих рослин є актуальним.

Мета дослідження – вивчення анатомічної будови трави *Centaurea cyanus* (сорт «Blue boy» – далі *Centaurea cyanus*), *Centaurea dealbata*, *Centaurea macrocephalus*, *Centaurea montana* та встановлення мікроскопічних діагностичних ознак сировини.

Методи дослідження. Сировину заготовили в Полтавській області у 2010 році в фазу масового цвітіння [1]. Мікропрепарати для вивчення анатомічної будови стебла та листової пластинки готували зі свіжозібраної, фіксованої в суміші спирт-гліцерин-вода (1:1:1) та висушеної, а потім розмоченої сировини. Анатомічну будову вивчали на препаратах з поверхні, поперечних, поздовжньо-радіальних та поздовжньо-тангентальних зрізах, які робили за загальноприйнятою методикою [2, 4]. Для роботи використовували світловий мікроскоп «БЮЛАМ ЛОМО» (Росія) при збільшенні у 200, 400 та 800 разів. Отримані дані фіксували цифровою фотокамерою OLYMPUS FE - 140 з наступною обробкою в програмі Adobe Photoshop CS3.

Результати й обговорення. Листя. Листкова пластинка рослин, що вивчали, дорсивентрального типу будови, амфістоматична. Тип продигового апарату аномоцитний. Верхня та нижня епідерма на препаратах з поверхні представлена в основному паренхімними округлими та овальними клітинами, причому оболонки клітин нижньої епідерми більш хвилясті. У *Centaurea*

dealbata клітини нижньої епідерми листя видовжені (рис. 1а). У листя *Centaurea cyanus* оболонки клітин верхньої епідерми потовщені звивисті (рис. 1б), у *Centaurea dealbata* – прямостінні, у *Centaurea macrocephalus* (рис. 1в), *Centaurea montana* (рис. 1г) – ледь звивисті або прямостінні. Продихи на верхній епідермі рідкі, а на нижній – часті, оточені 4, рідше 3–5 бічними клітинами.

У *Centaurea dealbata* опушення листової пластинки з обох боків щільне, *Centaurea montana* – середнє, у *Centaurea cyanus* опушення верхньої епідерми рівномірно розріджене, а нижньої – щільне, у *Centaurea macrocephalus* – верхня епідерма гола, а опушення нижньої – щільне.

Опушення з обох боків листової пластинки рослин роду *Centaurea*, що вивчали, представлене простими волосками, що складаються з 1–3 клітин (рис. 1д). Крім того, на епідермі листя *Centaurea cyanus* та *Centaurea dealbata* зустрічаються волоски з 5–6 клітин, на епідермі листя *Centaurea macrocephalus* – волоски з 8–10 видовжених паренхімних клітин з тонкими оболонками (рис. 1е). У *Centaurea montana* на верхній епідермі листя зустрічаються також волоски, що складаються з 7–8 діжкоподібних широких клітин з тонкими або незначно потовщеними оболонками (рис. 1е), а на нижній – волоски з 13–15 паренхімних клітин з тонкими або незначно потовщеними оболонками, які поступово до верхівки звужуються та видовжуються. У цих волосків апікальна клітина довга, переходить в тонкостінне ниткоподібне закінчення, що зумовлює ефект павутинистого опушення. Ця клітина стискається та частіше за все обламується.

У листя *Centaurea macrocephalus*, *Centaurea montana*, *Centaurea cyanus* (рис. 1ж) центральна жилка на поперечному зрізі трикутної форми,

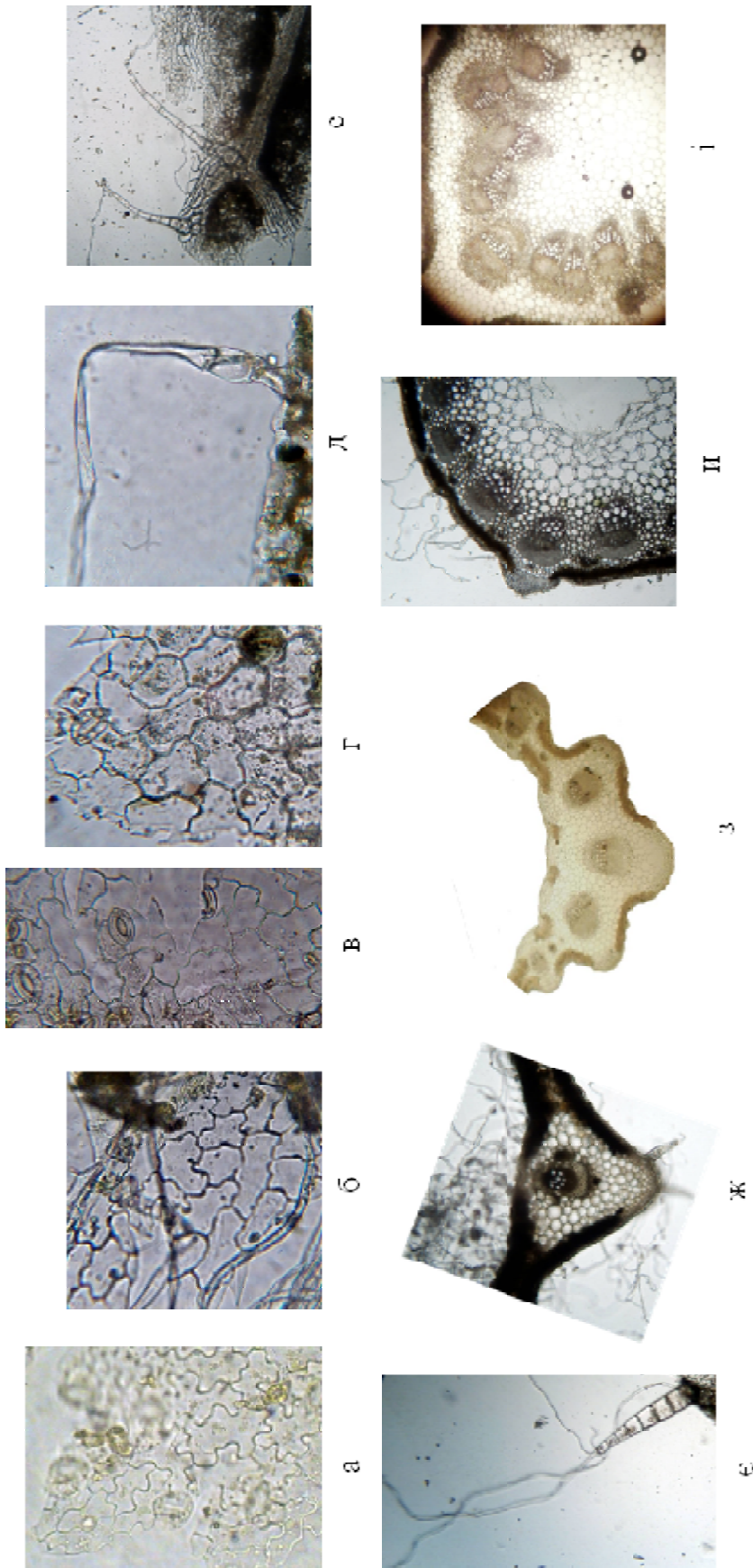


Рис. 1. Діагностичні ознаки трави деяких видів *Sentaurea*:
а) фрагмент нижньої епідерми листка *Sentaurea dealbata*
б) фрагмент верхньої епідерми листка *Sentaurea suavis* (сорт «Blue boy»)
в) фрагмент нижньої епідерми листка *Sentaurea macrocephalus*
г) фрагмент верхньої епідерми листка *Sentaurea montana*
д) простий волосок листкової пластинки рослини роду *Sentaurea*
е) прості волоски епідерми листка *Sentaurea macrocephalus*
ж) прості волоски на верхній епідермі листка *Sentaurea montana*
з) головна жилка листка *Sentaurea suavis* (сорт «Blue boy») на поперечному зрізі
и) фрагмент стебла *Sentaurea suavis* (сорт «Blue boy») на поперечному зрізі
і) фрагмент стебла *Sentaurea dealbata* на поперечному зрізі.

значно опукліша з нижнього боку, у *Centaurea dealbata* (рис. 1з) – форми місяця з 5 ребрами. Епідерма над жилкою листя *Centaurea cyanus* утворена паренхімними округлими та незначно видовженими тонкостінними клітинами 4–7-кутної форми та прозенхімними клітинами 6 кутної форми. У *Centaurea dealbata* та *Centaurea macrocephalus* епідерма над жилкою утворена прозенхімними, товстостінними 4–6-кутними клітинами, у *Centaurea montana* клітини епідерми над жилкою тонкостінні. Опушення жилки *Centaurea cyanus* щільне та утворене волосками, що характерні для епідерми листя. Опушення жилки *Centaurea macrocephalus* і *Centaurea montana* щільне та утворене простими багатоклітинними волосками (до 13–15 складових клітин у *Centaurea macrocephalus*). У *Centaurea dealbata* опушення жилки листя відсутнє.

Провідна система жилки представлена одним (*Centaurea cyanus*) або п'ятьма (*Centaurea dealbata*, *Centaurea macrocephalus*, *Centaurea montana*) закритими колатеральними пучками.

Стебло рослин роду *Centaurea*, що вивчали, на поперечному зрізі ребристе. У *Centaurea cyanus* тип будови стебла пучковий (рис. 1и), у *Centaurea dealbata* (рис. 1і), *Centaurea macrocephalus* та *Centaurea montana* – перехідний. Одношарова епідерма стебла рослин роду *Centaurea*, що вивчали, складається з паренхімних овальних та прозенхімних прямостінних 4–6-кутних клітин із ледь потовщеними оболонками (*Centaurea cyanus*), прозенхімних тонкостінних клітин (*Centaurea dealbata*, *Centaurea montana*) та паренхімних товстостінних 4-кутних клітин (*Centaurea macrocephalus*). Продихи аномоцитного типу зустрічаються на епідермі стебла лише *Centaurea cyanus*.

Література

1. Дудченко Л. Г. Збирання фітосировини / Дудченко Л. Г., Гарник Т. П., Шураєва Т. К. // Фітотерапія в Україні. – 1999. – № 3-4. – С. 58–65.
2. Основы микротехнических исследований в ботанике: справочное руководство / [Р. П. Барыкина, Т. Д. Веселова, А. Г. Девятков и др.] – М. : МГУ, 2000. – 127 с.
3. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование. Сем. Asteraceae

Опушення стебла щільне (*Centaurea cyanus*), рідке, в основному по ребрах, (*Centaurea macrocephalus*) і середнє (*Centaurea montana*) та представлене 1–3 (*Centaurea cyanus*), 15–16 (*Centaurea macrocephalus*) клітинними волосками за будовою аналогічні тим, що зустрічаються на верхній і нижній епідермі листка. У *Centaurea montana* опушення утворене волосками, що зустрічаються на нижній епідермі листка, у деяких волосків клітини можуть стискатися. На стеблі *Centaurea dealbata* опушення відсутнє.

У стеблах *Centaurea cyanus*, *Centaurea macrocephalus*, *Centaurea montana* чітко виражена одношарова ендодерма, у стеблах *Centaurea dealbata* вона відсутня. У стеблах *Centaurea cyanus* над ендодермою знаходяться схизогенні вмістища.

У стеблах *Centaurea cyanus* і *Centaurea montana* серцевина у центрі зруйнована, у стеблах *Centaurea dealbata* та *Centaurea macrocephalus* серцевина виповнена паренхімними овальними тонкостінними клітинами.

Висновки. 1. Вперше проведено порівняльний аналіз анатомічної будови трави *Centaurea cyanus* (сорт «Blue boy»), *Centaurea dealbata*, *Centaurea macrocephalus* та *Centaurea montana*.

2. Встановлено загальні риси анатомічної будови рослин роду *Centaurea*, що вивчали (аномоцитний тип продихового апарату листової пластинки, опушення листової пластинки простими волосками, форма стебла на поперечному зрізі), та відмінні ознаки (кількість складових клітин волосків, форма центральної жилки на поперечному зрізі, наявність схизогенних вмістищ у стеблі *Centaurea cyanus* та порожнини в центрі стебла у *Centaurea cyanus* та *Centaurea montana*).

(Compositae) / под ред. П. Д. Соколова. – С Пб., 1993. – 295 с.

4. Справочник по ботанической микротехнике: Основы и методы / [Р. П. Барыкина, Т. Д. Веселова, А. Г. Девятков и др.]. – М. : МГУ, 2004. – 311 с.

5. Энциклопедия траволечения / [А. Ю. Нестеровская, Т. Д. Рендюк, Л. Я. Шешилова и др.]. – М. : КРОН-ПРЕСС, 1999. – 736 с.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ АНАТОМИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ ТРАВЫ НЕКОТОРЫХ ВИДОВ CENTAUREA

О. И. Нещерет, В. С. Кисличенко, Т. В. Опрошанская

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: впервые проведен сравнительный анализ анатомического строения травы *Centaurea cyanus* (сорт «Blue boy»), *Centaurea dealbata*, *Centaurea macrocephalus* и *Centaurea montana*. Определены общие черты анатомического строения растений рода *Centaurea*, которые изучали (аномоцитный тип устьичного аппарата листовой пластинки, опушение листовой пластинки простыми волосками, форма стебля на поперечном срезе), и отличительные признаки (количество составляющих клеток волосков, форма центральной жилки на поперечном срезе, наличие схизогенных вместилищ в стебле *Centaurea cyanus* и пустоты в центре стебля у *Centaurea cyanus* и *Centaurea montana*).

Ключевые слова: василек, трава, анатомическое строение, диагностические черты.

COMPARATIVE ANALYSIS OF ANATOMIC STRUCTURE OF HERB OF SOME GENUS OF CENTAUREA

О. I. Neshcheret, V. S. Kyslychenko, T. V. Oproshanska

National Pharmaceutical University, Kharkiv

Summary: comparative analysis of anatomical structure of herb of *Centaurea cyanus* (sort of «Blue boy»), *Centaurea dealbata*, *Centaurea macrocephalus* and *Centaurea montana* was conducted at first. The general features of anatomic structure of plants genus of *Centaurea*, which studied, are determine (anomocitnyy type of stomatal appliance of lamina, indumentum of lamina, form of stem on a transverse section) and difference feature (amount cells of fuzz, form of central vein on a transverse section, availability of schizogenous conceptacle in the stem of *Centaurea cyanus* and cavity in a center a stem at *Centaurea cyanus* and *Centaurea montana*).

Key words: centaurea, herb, anatomic structure, diagnostic features.

ВИБІР ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН З МЕТОЮ ОТРИМАННЯ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВІ ФІТОЕКСТРАКТУ КОРИ ОСИКИ

© О. І. Онишків, Т. А. Groшовий

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Резюме: вивчено вплив чотирьох груп допоміжних речовин на основні показники якості таблеток екстракту кори осики, отриманих методом прямого пресування.

Ключові слова: таблетки, допоміжні речовини, екстракт кори осики, основні показники якості таблеток, математичне планування експерименту.

Вступ. Актуальними на сьогодні в сучасній фармації залишаються питання раціонального і комплексного використання відомих лікарських рослин, а також пошук нових джерел природних біологічно активних сполук з метою розширення номенклатури офіцинальних лікарських рослин та сировинної бази.

Особливої уваги заслуговують рослини, які здавна використовують у народній медицині. До таких рослин належать види родини вербових (*Salicaceae*), які характеризуються наявністю ряду біологічно активних речовин (БАР). Одним із перспективних джерел лікарської рослинної сировини для виробництва нових високоефективних препаратів є тополя тремтяча або осика (*Populus tremula* L.). Лікарське значення мають кора, бруньки та листя осики, які залишаються невикористаними для медичної промисловості, хоча і містять значну кількість таких різних класів БАР, як фенологікозиди, флавоноїди, дубильні речовини, органічні кислоти, вітаміни [6, 11, 13, 14].

Проведені на кафедрі фармакогнозії Національного фармацевтичного університету дослідження під керівництвом проф. Ковальова В. М. показали перспективність використання екстракту кори осики в медичній практиці як антимікробного, репаративного, протизапального та анальгетичного засобу [2, 3, 4].

На сьогодні відомо чимало лікарських засобів на основі осики, які успішно застосовуються для лікування різних патологій. Препарати, до складу яких входить лікарська рослинна сировина з осики, мають протимікробні, антисептичні, протизапальні, анальгезуючі та жарознижувальні властивості, а також мають виражену протитуберкульозну та протипухлинну дію, сприяють регенерації тканин [1, 9]. Осика покращує апетит, стимулює секреторну діяльність різних залоз, у тому числі травних, має жовчогінну дію [10]. Особливий інтерес становить протиопісторхозна активність кори осики, яка дозволяє використовувати її як рослинний антигельмінтний засіб [5].

Окрім того, вивчено противиразкову, антиульцерогенну та цитопротекторну дію препаратів, отриманих на основі кори осики [7]. Досвід використання осики у народній та традиційній медицині при лікуванні різних патологій підтверджує доцільність поглибленого вивчення осики. На сьогодні актуальною є проблема розробка складу та технології нового природного лікарського засобу на основі фітоекстракту кори осики.

Мета дослідження – вивчення різних груп допоміжних речовин (ДР) для створення таблеток на основі екстракту кори осики методом прямого пресування.

Методи дослідження. При розробці складу таблеток екстракту кори осики необхідно вибрати такі ДР, використання яких покращить плинність порошкової маси, спресовуваність та дозволить отримати таблетки методом прямого пресування. Дослідження були проведені таким чином, щоб вивчити велику групу допоміжних речовин із різними технологічними властивостями (наповнювачі, розпушувачі, ковзні) і отримати таблетну масу з необхідними технологічними показниками [8].

Вивчали чотири якісні фактори, кожний з яких брали на рівному числі рівнів: група А – порошкоподібні зразки мікрокристалічної целюлози (МКЦ) (a_1 – МКЦ 102, a_2 – МКЦ 112, a_3 – Prosolv 50, a_4 – Prosolv 90); група В – структуроутворюючі речовини на основі цукрів (b_1 – Ludipress, b_2 – Ludiflash, b_3 – цукор Comprі, b_4 – таблетоза 80); група С – розпушуючі речовини (c_1 – натрію карбоксиметилкрохмаль, c_2 – Polyplasdone XL 10, c_3 – натрію крохмальгліколят, c_4 – натрію кроскармелоза); група D – ковзні речовини (d_1 – магнію карбонат основний, d_2 – неуселін, d_3 – тальк, d_4 – аеросил). При проведенні досліджень використовували один із планів дисперсійного аналізу – 4x4 греко-латинський квадрат [12]. Матрицю планування експерименту та результати дослідження таблеток екстракту кори осики наведено в таблиці 1.

Таблиця 1. Чотирифакторний експеримент на підставі греко-латинського квадрата та результати дослідження таблеток екстракту кори осики

№ за/п	A	B	C	D	y ₁	y ₁ '	y ₂	y ₂ '	y ₃	y ₃ '	y ₄	y ₄ '	y ₅	y ₅ '	y ₆	y ₆ '
1	a ₁	b ₁	c ₁	d ₁	4	5	4	5	2,42	2,4	254	264	0,19	0,18	8,0	7,0
2	a ₁	b ₂	c ₂	d ₄	5	4	5	4	3,61	3,6	427	494	0,27	0,26	14,0	13,0
3	a ₁	b ₃	c ₃	d ₂	4	5	4	4	4,32	4,3	326	311	0,21	0,20	11,0	10,0
4	a ₁	b ₄	c ₄	d ₃	4	5	4	5	3,11	3,13	298	293	0,19	0,18	6,0	5,0
5	a ₂	b ₁	c ₂	d ₃	4	5	4	4	1,51	1,54	328	319	0,2	0,21	7,0	8,0
6	a ₂	b ₂	c ₁	d ₂	5	4	5	4	2,74	2,76	388	372	0,14	0,13	10,0	9,0
7	a ₂	b ₃	c ₄	d ₄	4	5	4	3	2,24	2,21	364	349	0,73	0,72	8,0	8,0
8	a ₂	b ₄	c ₃	d ₁	4	5	4	3	7,29	7,27	230	216	0,17	0,16	7,0	6,0
9	a ₃	b ₁	c ₃	d ₄	5	4	4	4	2,91	2,9	359	365	0,2	0,19	10,0	9,0
10	a ₃	b ₂	c ₄	d ₁	5	4	3	4	7,53	7,55	375	361	0,1	0,09	6,0	7,0
11	a ₃	b ₃	c ₁	d ₃	4	5	4	3	8,0	8,2	218	226	0,19	0,18	13,0	12,0
12	a ₃	b ₄	c ₂	d ₂	5	4	3	4	6,52	6,5	386	377	0,1	0,09	5,0	6,0
13	a ₄	b ₁	c ₄	d ₂	5	4	4	4	8,46	8,48	439	451	0,12	0,11	5,0	6,0
14	a ₄	b ₂	c ₃	d ₃	4	5	4	5	2,0	2,2	290	317	0,19	0,18	12,0	11,0
15	a ₄	b ₃	c ₂	d ₁	4	5	4	4	7,91	7,93	341	328	0,1	0,09	7,0	6,0
16	a ₄	b ₄	c ₁	d ₄	5	4	3	4	7,86	7,87	355	357	0,11	0,10	12,0	11,0

Примітки: y₁ – характеристика пресування таблеток першої і другої серії відповідно, бали; y₂ – зовнішній вигляд таблеток першої і другої серії відповідно, бали; y₃ – однорідність маси таблеток першої і другої серії відповідно, ± %; y₄ – стійкість таблеток до роздавлювання першої і другої серії відповідно, Н; y₅ – стираність таблеток першої і другої серії відповідно, %; y₆ – розпадання таблеток першої і другої серії відповідно, хв.

Результати й обговорення. Результати дисперсійного аналізу експериментальних даних показали, що на процес пресування (y₁ - здатність таблеткової маси заповнювати матрицю, прилипати до пуансонів, силу виштовхування таблеток) та зовнішній вигляд таблеток (y₂) усі досліджувані групи ДР впливають однаковою мірою. Це означає, що при використанні будь-якої ДР отримуємо близький за значенням результат щодо процесу пресування таблеток екстракту осики та їх зовнішнього вигляду.

Отримані порошкові маси за своєю насипною густиною були різними, тому при однаковому об'ємі

матриці середня маса таблеток від серії до серії змінювалася. Результати показали, що на однорідність дозування маси таблеток екстракту кори осики має вплив кожен із вивчених факторів.

Досліджуваний показник найбільшою мірою залежить від зразів МКЦ, дещо менший вплив на даний показник має група ковзних та структуроутворюючих речовин, а також розпушувачі.

Серед вивчених марок МКЦ найменше відхилення в масі таблеток екстракту осики спостерігається при використанні МКЦ 102 та МКЦ 112, що значно переважає Prosolv 50 та Prosolv 90 (рис. 1).

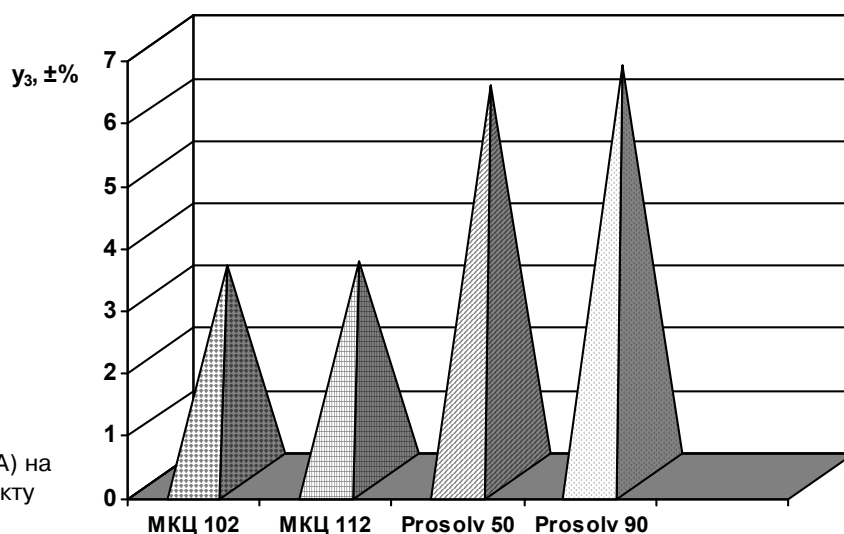


Рис. 1. Вплив зразків МКЦ (фактор А) на однорідність маси таблеток екстракту кори осики.

Ранжований ряд переваг для ковзних речовин за впливом на однорідність маси таблеток екстракту осики має наступний вигляд: тальк ($\pm 3,71\%$) > аеросил ($\pm 4,15\%$) > неуселін ($\pm 5,51\%$) > магнію карбонат основний ($\pm 6,28\%$).

Подібним чином будували рисунки для інших вивчених ДР. Серед наповнювачів найкращу однорідність маси таблеток екстракту кори осики забезпечують Ludipress ($\pm 3,82\%$) та Ludiflash ($\pm 3,99\%$). Незадовільні результати отримано при використанні цукру Compri ($\pm 5,63\%$) і таблетози 80 ($\pm 6,19\%$).

У групі розпушувачів "лідером" виявився натрію крохмальгліколят ($\pm 4,14\%$), йому поступається Polyplasdone XL 10 ($\pm 4,89\%$), за ними розта-

шовуються натрію карбоксиметилкрохмаль ($\pm 5,28\%$) та натрію кроскармелоза ($\pm 5,33\%$).

Одним із основних показників якості таблеток, отриманих методом прямого пресування, є їх стійкість до роздавлювання. На даний показник впливають усі чотири фактори. Найбільшою мірою стійкість до роздавлювання екстракту кори осики залежить від природи ковзних та розпушувачів речовин.

Найміцнішими були таблетки, до складу яких входили аеросил (383,7 Н) та неуселін (381,2 Н), також високі значення стійкості спостерігають і при використанні магнію карбонату основного (296,1 Н) і тальку (286,1 Н) (рис. 2).

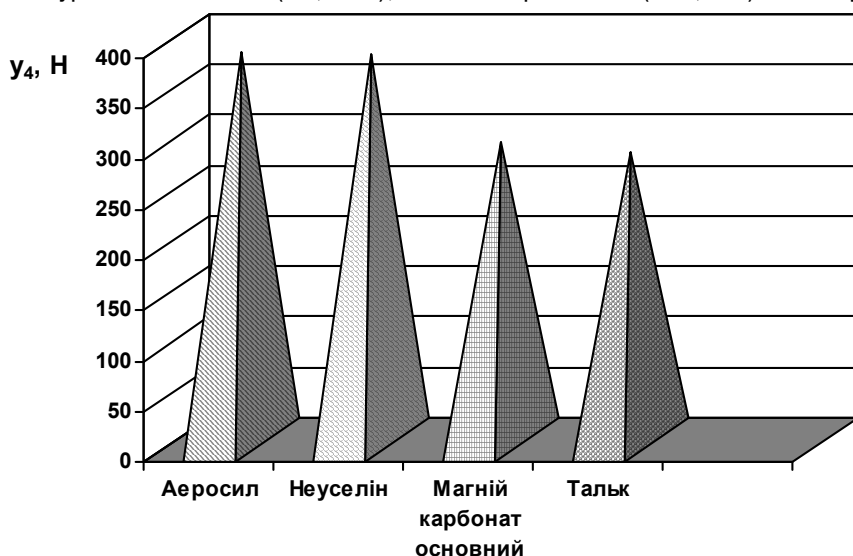


Рис. 2. Вплив ковзних речовин (фактор D) на стійкість до роздавлювання таблеток екстракту кори осики.

Серед вивчених розпушувачів речовин результати щодо стійкості таблеток екстракту кори осики до роздавлювання було отримано при використанні Polyplasdone XL 10 (375,0 Н) та натрію кроскармелози (366,2 Н), їм дещо поступають натрію карбоксиметилкрохмаль (304,2 Н) та натрію крохмальгліколят (301,7 Н).

Ряд переваг для структуроутворюючих речовин на основі цукрів, що відображає їх вплив на досліджуваний показник, має наступний вигляд: $b_2 > b_1 > b_4 > b_3$. Тобто, найбільшу стійкість таблеток екстракту кори осики до роздавлювання забезпечували Ludiflash (378,0 Н) та Ludipress (347,4 Н), дещо менші показники отримали при використанні таблетози 80 (314,0 Н) та цукру Compri (307,8 Н).

Для фактора А (типи МКЦ) ранжований ряд переваг має такий вигляд: Prosolv 90 (359,8 Н) > МКЦ 102 (333,4 Н) = Prosolv 50 (333,4 Н) > МКЦ 112 (320,8 Н).

Загалом у всіх серіях дослідів були отримані таблетки з стійкістю до роздавлювання не менше 250 Н, що свідчить про раціональне поєднання вивчених ДР при розробці оптимального складу таблеток екстракту кори осики.

Аналіз впливу ДР на стиранисть таблеток екстракту кори осики показав, що найкращі результати отримували при використанні неуселіну (0,13%) та магнію карбонату основного (0,14%), їм поступається тальк (0,19%). При введенні аеросилу до складу таблеток екстракту осики їх стійкість до стирання суттєво погіршується (0,32%).

Встановлено, що близькі значення стираності таблеток екстракту кори осики були у серіях, до складу яких входили Prosolv 90 (0,12%) та Prosolv 50 (0,14%), дещо гірші значення – при використанні МКЦ 102 (0,21%) та МКЦ 112 (0,31%).

Серед вивчених структуроутворюючих ДР на основі цукрів найменше значення стираності спостерігали у таблетках, до складу яких входить таблетоза 80 (0,13%), Ludipress (0,17%) та Ludiflash (0,17%). Вказаним ДР поступається цукор Compri (0,30%).

Із речовин групи розпушувачів речовин найкраще себе проявили натрію крохмальгліколят (0,14%), натрію карбоксиметилкрохмаль (0,15%) і Polyplasdone XL 10 (0,15%). Вказаним ДР суттєво поступається натрію кроскармелоза (0,28%).

Аналіз результатів дисперсійного аналізу експериментальних даних показав, що ДР суттєво впливають на час розпадання таблеток екстракту кори осики.

У групі ковзних речовин за швидкістю розпадання таблеток екстракту кори осики магнею карбонат основний (6,8 хв) та неуселін (7,8 хв)

мали перевагу над тальком (9,2 хв) та аеросилом (10,6 хв).

Вплив вивчених розпушувачів на досліджуваний показник можна відобразити так: натрію кроскармелоза > Polyplasdone XL 10 > натрію крохмальгліколят > натрію карбоксиметилкрохмаль (рис. 3).

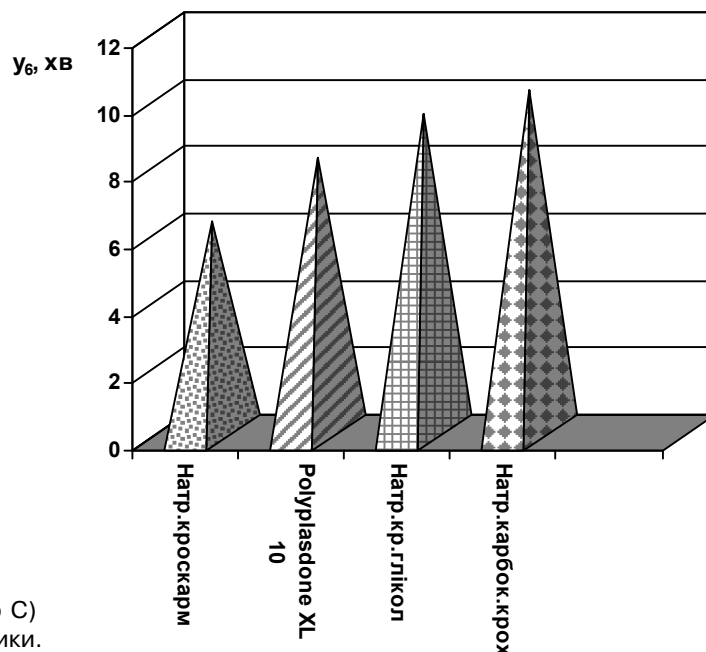


Рис. 3. Вплив розпушуючих речовин (фактор С) на час розпадання таблеток екстракту кори осики.

Вплив вивчених наповнювачів на час розпадання таблеток екстракту кори осики був також суттєвим. Так, при використанні таблетози 80 середнє значення розпадання таблеток складало 7,2 хв, дещо їй посупалися Ludipress (7,5 хв) та цукор Comprі (9,3 хв). Найдовше розпадалися таблетки екстракту кори осики при використанні Ludiflash (10,2 хв).

При вивченні впливу природи МКЦ встановлено, що найшвидше розпадалися таблетки, до складу яких входили МКЦ 112 (7,8 хв). При використанні Prosolv 50 (8,5 хв), Prosolv 90 (8,8 хв) та МКЦ 102 (9,2 хв) час розпадання таблеток осики дещо збільшується. Загалом у всіх серіях дослідів були отримані таблетки, час розпадання яких задовольняє фармакопейні вимоги.

Для подальших досліджень при виборі оптимального складу таблеток осики відбирали з

кожної групи одну-дві кращі речовини. Відбір кращих речовин проводили за допомогою методу вибору "лідера" за сумою впливу на основні показники якості таблеток екстракту кори осики. На підставі отриманих даних для наступних досліджень були відібрані такі допоміжні речовини: зразки МКЦ – Prosolv 90, наповнювач – Ludiflash, розпушувач – Polyplasdone XL 10 та із ковзних речовин – неуселін та тальк.

Висновки. Проведено дослідження з метою створення таблеток екстракту кори осики.

1. Вивчено вплив чотирьох груп допоміжних речовин на фармако-технологічні показники якості таблеток екстракту кори осики.

2. У результаті експерименту було відібрано п'ять допоміжних речовин для подальших досліджень з метою отримання оптимального складу і технології таблеток екстракту кори осики методом прямого пресування.

Література

1. Амосова Е. Н. Антиметастическая активность препаратов природного происхождения: автореф. дис. ... канд. фарм. наук. – ТГмск, 2007. – 52 с.
2. Бородіна Н. В. Фармакогностичне вивчення рослин роду Populus L.: автореф. дисс. ... канд. фарм. наук. – Київ, 2007. – 20 с.

3. Бородіна Н.В. Біологічно активні речовини роду Populus L. / Н. В. Бородіна., В. М. Ковальов, С. В. Ковальов // Фармаком. – 2006. – № 1 – 2. – С. 110–119.
4. Бородіна Н.В. Кількісне визначення фенольних сполук Populus tremula L. / Н.В. Бородіна., С. В. Ковальов // Фармаком. – 2004. – № 1. – С.75–78.

5. Бычкова Н. К. Противоописторхозные свойства экстракта коры осины: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Томск, 1990. – 20 с.
6. Визначник рослин України. – 2-ге вид. – К. : Урожай, 1965. – 865 с.
7. Влияние сухого экстракта коры осины на секреторную функцию желудка / [Крылова С. Г., Зуева Е. П., Разина Т. Г. и др.]// Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2000. – Т. 63, / № 5. – С. 32
8. Державна Фармакопея України / Державне підприємство „Науково-експертний центр”.- 1-ше вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
9. Деркач Н.В. Протизапальна активність водного екстракту з кори осики. автореф. дис. ... канд. біол. наук. – Київ, 2006. – 20 с.
10. Крылова С. Г. Гастрозащитные средства природного происхождения / С. Г. Крылова // Российские аптеки. – 2007. – № 7. – С. 32–34.
11. Лікарські рослини: енциклопедичний довідник / відп. ред. А. М. Гродзінський. – К.: Голов. ред. УРЕ, 1989. – 544 с.
12. Математичне планування експерименту при проведенні експерименту наукових досліджень в фармації / [Т. А. Грошовий, В. П. Марценюк, Л. І. Кучеренко та ін.]. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2008. – 367 с.
13. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование. – Ленинград: Наука, 1987. – 326 с.
14. Bown. D. Encyclopaedia of Herbs and their Uses. – Dorling Kindersley, London, 1995. – 423 p.

ВЫБОР ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ В ЦЕЛЯХ ПОЛУЧЕНИЯ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВЕ ФИТОЭКСТРАКТА КОРЫ ОСИНЫ

О. И. Онышкив, Т. А. Грошовый

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

Резюме: изучено влияние четырех групп вспомогательных веществ на основные показатели качества таблеток экстракта коры осины, полученных методом прямого прессования.

Ключевые слова: таблетки, вспомогательные вещества, экстракт коры осины, основные показатели качества таблеток.

CHOICE OF EXCIPIENTS FOR PURPOSE OF CREATION OF TABLETS BASED ON PHYTOEXTRACTS ASPEN BARK

O. I. Onyshkiv, T. A. Hroshovyi

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Summary: the influence of four groups of excipients on the basic indicators of tablets which consist extract from aspen bark, obtained by the direct compression, was researched.

Key words: tablets, excipients, aspen bark extract, basic indices of tablets.

Рекомендована д-м фармац. наук, проф. Д. І. Дмитрієвським

УДК 615.014.21:581.49.582.998.16

ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН З МЕТОЮ СТВОРЕННЯ ТАБЛЕТОК ЕКСТРАКТУ З НАСІННЯ СОНЯШНИКА МЕТОДОМ ПРЯМОГО ПРЕСУВАННЯ

© О. А. Мельник, Т. А. Грошовий, А. П. Левицький

Одеський національний медичний університет

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

ДУ «Інститут стоматології АМН України»

Резюме: вивчено вплив 25-ти допоміжних речовин на основні фармако-технологічні властивості таблеток екстракту насіння соняшника, які отримані методом прямого пресування.

Ключові слова: таблетки, допоміжні речовини, кислота хлорогенова, шрот насіння соняшника, математичне планування експерименту.

Вступ. Тенденція старіння населення, яка виникла в багатьох розвинутих країнах, актуальна і для України. Сьогодні можна говорити про „захворювання людей похилого віку” та про „хвороби цивілізації”. Це захворювання серцево-судинні, онкологічні, нервової системи, шлунково-кишкового тракту, хронічна перевтома, діабет тощо. Причина виникнення найбільш небезпечних захворювань людини криється у накопиченні вільних радикалів в організмі [1-3]. Речовини, які інгібують вільнорадикальне окислення, називають антиоксидантами [1,4].

Для запобігання негативній дії вільних радикалів на людський організм створюють лікарські засоби з антиоксидантною активністю. Однією із діючих речовин у рослинній сировині з антиоксидантними властивостями є кислота хлорогенова [1, 5-6]. Пошуку лікарських засобів на основі рослинної сировини, що містить кислоту хлорогенову, та обґрунтуванню її фізіологічної дії на організм людини присвячений тематичний огляд [7]. У вельми помітних кількостях, часто в суміші з ізомерною їй кислотою ізохлорогеновою, міститься в насінні соняшника.

Дослідження з отримання кислоти хлорогенової із шроту соняшника започатковані в нашій країні В. І. Литвінєнко [8-11]. Дослідження на тваринах із встановлення спектра специфічної дії екстракту із насіння соняшника ведуться в ДУ «Інститут стоматології АМН України [12,13].

Для отриманого екстракту з шроту насіння соняшника необхідно створити раціональну лікарську форму – таблетки.

Мета дослідження – вивчення допоміжних речовин (ДР) з метою створення таблеток екстракту з насіння соняшника методом прямого пресування.

Методи дослідження. Фізичні та технологічні властивості (форма і розміри частинок, плинність, насипна густина тощо) порошку екстракту з насіння соняшника такі, що вказують на необхідність використання при створенні таблеток методу вологої грануляції. Проведені дослідження показали, що при вологій грануляції у більшості експериментальних серій отримували таблетки, на поверхні яких вже через 30 днів з'являлись видимі плями, що вказує на несумісність діючих речовин екстракту з допоміжними речовинами таблеток. Тому раціональним методом отримання таблеток екстракту з насіння соняшника є пряме пресування. Для цього необхідно досягти доброї плинності та інших показників порошкової маси.

Попередніми дослідженнями встановлено, що при використанні сучасних допоміжних речовин можна отримати таблетки екстракту з насіння соняшника методом прямого пресування. При вмісті 0,02 г екстракту в складі таблеток вдалось отримати таблетки методом прямого пресування з середньою масою 0,25 г.

При створенні таблеток екстракту з насіння соняшника досліджували п'ять груп допоміжних речовин. До першої групи (фактор А) віднесли ДР групи мікрокристалічної целюлози (a_1 – МКЦ 102, a_2 – МКЦ 500, a_3 – МКЦ 250, a_4 – МКЦ 104, a_5 – просолв 90).

До другої групи (фактор В) віднесли допоміжні речовини на основі лактози та її модифікації (b_1 – лактоза моногідрат 200, b_2 – мікроцелак, b_3 – лудіпрес), полівінілпіролідону (b_4 – колідон 17 PF) і нової допоміжної речовини для створення шипучих таблеток – сорбо-целю (b_5).

Третю групу (фактор С) склали розпушувальні речовини (c_1 – натрій кроскармелоза, c_2 – натрій

карбоксиметилкрохмаль, c_3 – натрій крохмаль-гліколят, c_4 – крохмаль прежелатинізований, c_5 – кросповідон XL 10).

Четверту групу (фактор D) склали ковзні речовини (d_1 – тальк, d_2 – аеросил, d_3 – ніуселін, d_4 – магній карбонат основний, d_5 – вітацель).

П'яту групу (фактор E) – змащувальні речовини (e_1 – магній стеарат, e_2 – кальцій стеарат, e_3 – кислота стеаринова, e_4 – натрій лаурилсульфат, e_5 – натрій стеарилфумарат).

Кількість ДР в складі таблеток для групи А складала 50% від маси таблеток, групи В – 38,75%, групи С – 8%, групи D – 2% і групи E – 1%.

Вивчення п'яти якісних факторів, кожний з яких брали на 5-ти рівнях, проводили за допомогою гіпер-греко-латинського квадрату 5x5 [14]. Матриця планування експерименту та ре-

зультати дослідження таблеток екстракту насіння соняшника наведені в таблиці 1. Контроль якості отриманих таблеток проводили за методиками ДФ України [14].

Результати й обговорення. Таблетки екстракту з насіння соняшника пресували на лабораторній таблетковій машині ударного типу. Оцінювали процес пресування таблеток за ступенем адгезії до пресінструмента, силою виштовхування та якістю поверхні спресованих таблеток (y_1). Дисперсійний аналіз експериментальних даних за вказаним показником показав статистичну значущість всіх п'яти факторів: $A > B > E > D > C$.

Вплив природи МКЦ на процес пресування таблеток екстракту з насіння соняшника зображено на рисунку 1.

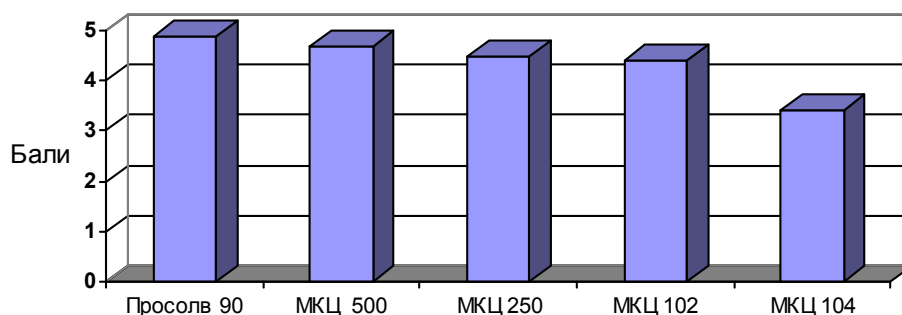


Рис. 1. Вплив природи МКЦ на процес пресування таблеток екстракту з насіння соняшника.

Найкраще процес пресування таблеток екстракту з насіння соняшника проходив при використанні просольву 90 (4,9 бала) і МКЦ 500 (4,7 бала). Вказані речовини мають перевагу над МКЦ 250 (4,5 бала), МКЦ 102 (4,4 бала) і МКЦ 104 (3,4 бала). Лідерство просольву 90 як кращої допоміжної речовини, що забезпечує процес пресування таблеток екстракту насіння соняшника, проявляється завдяки розмірам і фізичним властивостям частинок.

Подібним чином будували рисунки для інших вивчених факторів. Так, з вивчених речовин групи В найкраще проходить процес пресування таблеток екстракту з насіння соняшника при використанні лактози моногідрату 200 (4,7 бала), якій поступають лудіпрес та колідон 17 PF (4,6 бала). Малопродатним для отримання таблеток з екстракту з насіння соняшника виявився сорбо-цель. При його використанні проходило прилипання таблеток до пуансонів.

Серед розпушувальних речовин найкраще проходив процес пресування таблеток екстракту насіння соняшника при використанні натрій карбоксиметилкрохмалю (4,6 бала), який має перевагу над крохмалем прежелетинізованим (4,5 бала), кросповідоном XL 10 (4,4 бала), натрій кроскармелозою (4,2 бала) і натрій крохмаль-гліколятом (4,2 бала).

Лідером серед ковзних речовин за впливом на процес пресування таблеток екстракту соняшника є аеросил, який має перевагу на неуселіном, вітацелю, магнію карбонатом основним і тальком. Найкраще процес пресування таблеток екстракту насіння соняшника при дослідженні змазуючих речовин проходив при використанні натрій стеарилфумату, який має перевагу над магнію стеаратом, кислотою стеариновою, кальцію стеаратом і натрій лаурилсульфатом.

Визначали однорідність маси таблеток екстракту насіння соняшника (y_2). На цей показник впливають всі вивчені фактори: $B > D > E > C > A$.

Найбільш однорідними в масі таблетки екстракту насіння соняшника отримали при використанні колідону 17 PF ($\pm 2,31\%$), який має перевагу над лудіпресом ($\pm 2,34\%$), мікроцелаком ($\pm 2,93\%$), лактозою моногідратом 200 ($\pm 2,98\%$) і сорбо-целью ($\pm 3,73\%$).

При використанні МКЦ 102 відхилення від середньої маси таблеток екстракту насіння соняшника складає $\pm 2,55\%$, МКЦ 500 – $\pm 2,58\%$, просольву 90 – $\pm 2,62\%$, МКЦ 250 – $\pm 2,98\%$ і МКЦ 104 – $\pm 3,57\%$.

Найбільш однорідними в масі отримували таблетки екстракту насіння соняшника при вико-

Таблиця 1. П'ятифакторний план на основі гіпер-греко-латинського квадрату 5x5 та результати досліджень таблеток екстракту з насіння соняшника

Но- мер серії	A	B	C	D	E	y ₁	y ₁ '	y ₂	y ₂ '	y ₃	y ₃ '	y ₄	y ₄ '	y ₅	y ₅ '	D	D'
1	a ₁	b ₁	c ₁	d ₁	e ₁	5	4	1,05	1,12	101,5	105,1	0,66	0,63	2,0	2,0	0,90	0,87
2	a ₁	b ₂	c ₂	d ₂	e ₂	5	4	3,69	3,98	179,8	174,8	0,91	0,88	3,0	4,0	0,80	0,73
3	a ₁	b ₃	c ₃	d ₃	e ₃	5	5	2,43	2,56	125	131	0,81	0,77	3,0	4,0	0,87	0,87
4	a ₁	b ₄	c ₄	d ₄	e ₄	4	4	2,37	2,54	289,8	278,8	1,01	0,95	20,5	21,5	0,48	0,43
5	a ₁	b ₅	c ₅	d ₅	e ₅	4	4	2,81	2,98	52,0	48,0	1,40	1,24	1,0	1,0	0,74	0,85
6	a ₂	b ₁	c ₂	d ₃	e ₄	5	5	2,61	2,83	174,5	165,7	1,69	1,43	5,0	6,0	0,73	0,80
7	a ₂	b ₂	c ₃	d ₄	e ₅	5	5	1,66	1,76	193,7	184,9	0,23	0,21	7,0	8,0	0,90	0,90
8	a ₂	b ₃	c ₄	d ₅	e ₁	5	5	2,75	2,98	143,9	149,3	1,06	0,95	9,0	11,0	0,73	0,81
9	a ₂	b ₄	c ₅	d ₁	e ₂	5	5	1,29	1,45	237,4	228,2	1,68	1,23	17,0	18,0	0,61	0,65
10	a ₂	b ₅	c ₁	d ₂	e ₃	4	3	4,14	4,32	100,3	104,1	0,42	0,34	4,0	4,0	0,70	0,57
11	a ₃	b ₁	c ₃	d ₅	e ₂	4	4	5,95	5,43	52,0	56,0	1,98	1,74	1,0	2,0	0,46	0,52
12	a ₃	b ₂	c ₄	d ₁	e ₃	4	4	2,03	1,99	144,7	150,5	0,36	0,32	14,0	14,0	0,78	0,81
13	a ₃	b ₃	c ₅	d ₂	e ₄	5	5	0,91	1,23	66,4	72,2	1,28	0,97	1,0	1,0	0,83	0,86
14	a ₃	b ₄	c ₁	d ₃	e ₅	5	5	2,48	2,57	370,8	378,4	0,48	0,38	13,0	14,0	0,85	0,82
15	a ₃	b ₅	c ₂	d ₄	e ₁	5	4	3,51	3,69	97,0	91,0	0,54	0,47	5,0	6,0	0,88	0,76
16	a ₄	b ₁	c ₄	d ₂	e ₅	5	5	1,93	1,76	99,9	97,7	0,62	0,56	6,0	7,0	0,87	0,84
17	a ₄	b ₂	c ₅	d ₃	e ₁	3	3	3,42	3,98	201,6	196,0	4,99	3,33	3,0	4,0	0,00	0,00
18	a ₄	b ₃	c ₁	d ₄	e ₂	3	3	3,39	3,56	168,4	161,2	0,43	0,32	5,0	6,0	0,68	0,67
19	a ₄	b ₄	c ₂	d ₅	e ₃	4	4	3,26	3,45	289,3	281,7	0,18	0,19	17,0	18,0	0,66	0,61
20	a ₄	b ₅	c ₃	d ₁	e ₄	2	2	5,57	5,36	40,1	42,3	1,66	1,23	2,0	3,0	0,00	0,00
21	a ₅	b ₁	c ₅	d ₄	e ₃	5	5	3,64	3,52	149,9	157,7	0,61	0,54	3,0	4,0	0,70	0,82
22	a ₅	b ₂	c ₁	d ₅	e ₄	5	5	3,30	3,46	216,0	208,2	0,25	0,19	4,0	5,0	0,86	0,84
23	a ₅	b ₃	c ₂	d ₁	e ₅	5	5	1,70	1,87	263,9	269,1	0,19	0,22	5,0	6,0	0,93	0,93
24	a ₅	b ₄	c ₃	d ₂	e ₁	5	5	1,79	1,92	277,9	285,3	0,61	0,55	14,0	15,0	0,83	0,80
25	a ₅	b ₅	c ₄	d ₃	e ₂	5	4	2,43	2,54	173,0	179,0	0,10	0,11	10,0	11,0	0,87	0,84

Примітка: y₁ і y₁' – характеристика процесу пресування таблеток першої і другої серії відповідно, бали; y₂ і y₂' – однорідність маси таблеток першої і другої серії відповідно, ±%; y₃ і y₃' – стійкість таблеток до роздавлювання першої і другої серії відповідно, Н; y₄ і y₄' – стираність таблеток першої і другої серії відповідно, %; y₅ і y₅' – час розпадання таблеток першої і другої серії відповідно, хв; D і D' – функція бажаності першої і другої серії відповідно.

ристанні крохмалю прежелатинізованого (±2,33%), який має перевагу над кросповідоном XL 10 (±2,52%), натрій кроскармелозою (±2,94%), натрій карбоксиметилкрохмалем (±3,06%) і натрій крохмальгліколятом (±3,44%).

При використанні тальку отримували найбільш однорідні за масою таблетки екстракту насіння соняшника. За вказаним показником тальк має переваги над аеросилом, неуселіном, магнію карбонатом основним і вітацелом.

При використанні натрій стеарилфумарату однорідність маси таблеток екстракту насіння соняшника складає ±2,15%, магнію стеарату – ±2,62%, натрій лаурилсульфату – ±3,02%, кислоти стеаринової – ±3,13% і кальцію стеарату – ±3,37%.

При дослідженні таблеток екстракту насіння соняшника на стійкість до роздавлювання (y₃) дисперсійний аналіз експериментальних даних показав статистичну значущість всіх вивчених

факторів: B > A > C > D > E. Вплив речовин групи B на стійкість таблеток екстракту насіння соняшника до роздавлювання зображено на рисунку 2.

При використанні колідону 17 PF середнє значення стійкості до роздавлювання складає 145 Н, мікроцелю – 92,5 Н, лудіпресу – 77,5 Н, лактози моногідрату 200 – 58,0 і сорбо-целю – 46,3 Н. При використанні колідону 17 PF через його сильні вологопоглинаючі властивості при змішуванні з компонентами порошкових мас, напевно, проходить перерозподіл вологи і полімер виконує функції гранулюючого компонента. Отримані таблетки з екстракту насіння соняшника мають високу стійкість до роздавлювання.

Найбільш стійкі таблетки екстракту з насіння соняшника до роздавлювання отримали при використанні просолву 90 (109 Н), який має суттєві переваги над МКЦ 500 (84,1Н), МКЦ 104 (78,9 Н), МКЦ 102 (74,3 Н) і МКЦ 250 (73,9 Н).

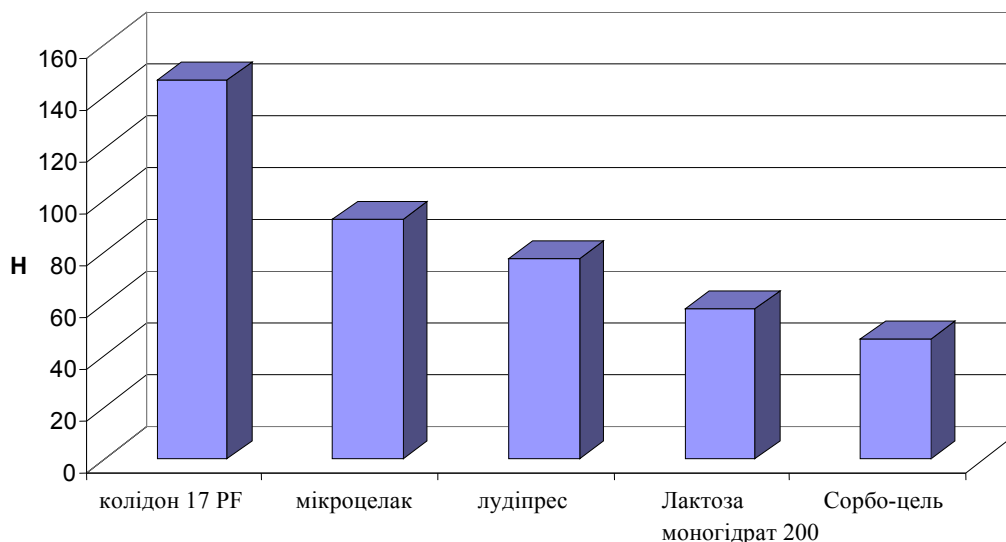


Рис. 2. Вплив речовин групи В на стійкість таблеток екстракту насіння соняшника до роздавлювання.

Стойкість до роздавлювання таблеток екстракту з насіння соняшника при використанні натрій карбоксиметилкрохмалю складає 99,3 Н, натрій кроскармелози – 95,7 Н, крохмалю прежелатинізованого – 85,3 Н, кросповідону XL 10 – 70,4 Н і натрій крохмальгліколяту – 69,4 Н.

Найбільш стійкі таблетки фітоекстракту з насіння соняшника до роздавлювання отримували при використанні неуселіну – 104,7 Н, який має переваги над магнію карбонатом основним – 88,6 Н, тальком – 79,1 Н, вітацелем – 74,8 Н і аеросилом – 72,8 Н.

При використанні натрій стеарилфумарату стійкість таблеток екстракту з насіння соняшника складає 97,9 Н, магнію стеарату – 82,4 Н, кислоти стеаринової – 81,7 Н, кальцію стеарату – 80,5 Н і натрій лаурилсульфату – 77,7 Н.

На стиранисть таблеток фітоекстракту насіння соняшника (y_4) впливають всі п'ять вивчених факторів: $C > E > D > A > B$.

Вплив розпушувачів на стиранисть таблеток екстракту насіння соняшника зображено на рисунку 3.

Найменше значення стиранисті таблеток екстракту насіння соняшника отримували при використанні натрій кроскармелози – 0,22%, яка має перевагу над крохмалем прежелатинізованим (0,32%), натрію карбоксиметилкрохмалем (0,35%), натрію крохмальгліколятом (0,53%) і кросповідоном XL 10 (0,99%).

Найменша стиранисть таблеток екстракту спостерігається при використанні МКЦ 102 (0,18%), яка має перевагу над МКЦ 250 (0,46%), МКЦ 500 (0,48%), просолвом 90 (0,51%) і МКЦ 104 (0,79%).

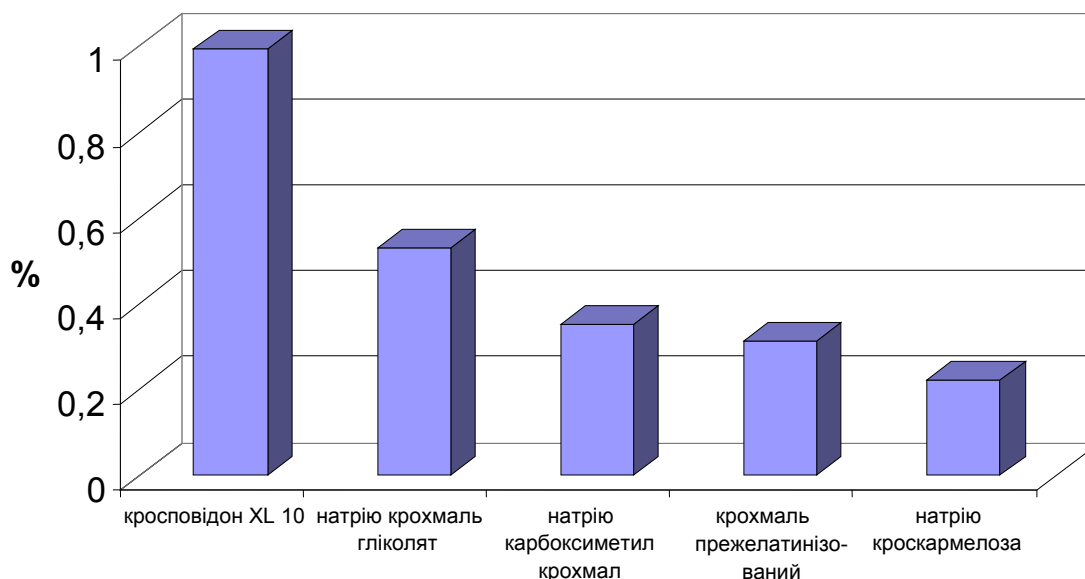


Рис. 3. Вплив розпушувачів на стиранисть таблеток екстракту насіння соняшника .

При використанні лудіпресу стиранисть таблеток екстракту насіння соняшника складає 0,38%, колідону 17 PF – 0,39%, сорбо-целю – 0,41%, лактози моногідрату 200 – 0,56% і мікроцелаку – 0,67%.

Найбільш стійкі таблетки екстракту насіння соняшника отримували при використанні магнію карбонату основного (0,28%), який має переваги над аеросилом (0,38%), тальком (0,45%), вітацелом (0,49%) і неуселіном (0,81%).

Найменше значення стиранисті таблеток екстракту отримали при використанні кислоти стеаринової (0,24%), яка має перевагу над натрію стеарилфумаратом (0,29%), кальцію стеаратом (0,51%), натрію лаурилсульфатом (0,59%) і магній стеаратом (0,79%).

Дисперсійний аналіз результатів дослідження з визначення часу розпадання таблеток екстракту соняшника (y_5) показав статистичну значущість всіх п'яти факторів: $B > C > D > A > E$.

Встановлено, що найшвидше розпадаються таблетки екстракту насіння соняшника, які містять лактозу моногідрат 200 (1,9 хв). При використанні сорбо-целю отримували шипучі таблетки, які розпадалися протягом 2,3 хв. При використанні лудіпресу таблетки розпадалися протягом 2,5 хв, мікроцелаку – 3,5 хв і колідону 17 PF – 8,4 хв. Колідон 17 PF виступає пролонгатором для таблеток екстракту насіння соняшника.

При використанні кросповідону XL 10 таблетки екстракту насіння соняшника розпадаються протягом 2,7 хв, натрій крохмальгліколят – 2,8 хв, натрію кроскармелози – 2,9 хв, натрію карбоксиметилкрохмалю – 3,9 хв і крохмалю прежелатинізованого – 6,2 хв.

Найшвидше розпадаються таблетки екстракту насіння соняшника при використанні МКЦ 102 (3,3 хв). Інші допоміжні речовини теж не значно сповільнюють час розпадання таблеток: МКЦ 104 і МКЦ 250 – 3,5 хв, просолв 90 – 3,8 хв і МКЦ 500 – 4,5 хв.

Використання аеросилу дає можливість отримати таблетки екстракту насіння соняшника з найменшим часом розпадання – 3,1 хв. Інші допоміжні речовини цієї групи дають добрі результати щодо часу розпадання таблеток екстракту насіння соняшника: вітацель – 3,4 хв, неуселін – 3,6 хв, тальк – 4,2 хв і магнію карбонат основний – 4,3 хв.

Час розпадання таблеток екстракту насіння соняшника при використанні змазувальних речовин знаходиться в вузькому проміжку: натрію стеарилфумарат, магнію стеарат і натрію лаурилсульфат – 3,5 хв, кальцію стеарат – 3,9 хв, кислота стеаринова – 4,3 хв.

На підставі проведених досліджень встановлено вплив 25-ти допоміжних речовин на властивості таблеток екстракту з насіння соняшни-

ка. За кожним з вивчених показників визначено «лідерів» серед вивчених п'яти груп допоміжних речовин. Для встановлення кращих допоміжних речовин із метою отримання таблеток екстракту з насіння соняшника використали узагальнений показник – функцію бажаності [14]. Для цього первинні результати (див. табл. 1) за відгуками y_1, y_2, y_3, y_4 і y_5 переводили в безрозмірні значення – d_1, d_2, d_3, d_4 і d_5 . Потім за виразом

$$D = \sqrt[5]{d_1 d_2 \dots d_5},$$
 знаходили узагальнену функцію

бажаності. Результати переведення y_1, y_2, y_3, y_4 і y_5 у значення функції бажаності наведені в таблиці 1 (графи **D** і **D'**).

Дисперсійний аналіз експериментальних даних за функцією бажаності показав статистичну значущість всіх вивчених факторів: $A > E > C > B > D$.

Встановлено, що «лідером» серед зразків МКЦ є просолв 90. Між зразками МКЦ 250, МКЦ 102 і МКЦ 500 практично не має різниці у впливі на функцію бажаності. Суттєво поступається вказаним ДР МКЦ 104.

За узагальненим показником лудіпрес проявляє суттєву перевагу над лактозою моногідратом 200, колідон 17 PF, мікроцелаком і сорбо-целю.

Натрію карбоксиметилкрохмаль і натрію кроскармелоза є лідерами серед розпушувальних речовин за впливом на узагальнений показник. Вказаним речовинам дещо поступається крохмаль преджелатинізований і суттєво поступаються натрію крохмальгліколят і кросповідон XL 10.

За сукупністю значень основних відгуків кращий результат отримано при використанні аеросилу, який має перевагу над магнію карбонат основний, вітацелом, неуселіном і тальком.

Лідером серед змазувальних речовин є натрію стеарилфумарат, який має перевагу над кислотою стеариноюю, кальцію стеаратом, магнію стеаратом і натрію лаурилсульфатом.

За узагальненим показником на перших місцях знаходяться: a_5 – просолв 90, b_3 – лудіпрес, c_2 – натрію карбоксиметилкрохмаль або c_1 – натрію кроскармелоза, d_2 – аеросил і e_5 – натрію стеарилфумарат. Вказаної комбінації в плані експерименту (див. табл. 1) немає.

Для відібраних кращих п'яти допоміжних речовин необхідно в наступних дослідженнях встановити оптимальні поєднання в складі таблеток екстракту насіння соняшника.

Висновки. 1. Вивчено вплив 25-ти допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості таблеток екстракту насіння соняшника.

2. Кращі фармако-технологічні властивості таблеток екстракту насіння соняшника забезпечують просолв 90, лудіпрес, натрію карбоксиметилкрохмаль (або натрію кроскармелоза), аеросил і натрій стеарилфумарат.

Література

1. Барабой В. А. Биологическое действие растительных фенольных соединений / В. А. Барабой – К.: Наукова думка, 1976. – 260 с.
2. Барабой В. А. Механизм антистрессового и противовоспалительного действия растительных фенольных соединений / В. А. Барабой, Ю. В. Хомчук // Украинский биохимический журнал. – 1998.- Т.70, № 6. – С.13-23.
3. Кольтовер В. К. Свободнорадикальная теория старения: современное состояние и перспективы / В. К. Кольтовер // Успехи геронтол. – 1998. – Вып. 2. – С. 37-42.
4. Крутошикова А. Природные и синтетические сладкие вещества / А. Крутошикова, М. М. Угер. – Мир, 1988. – 64 с.
5. Голубкина О. А. Исследование антиокислительных свойств некоторых лекарственных растений / О. А. Голубкина // Вестн. Харьков. политехн. ун-та. – 1999. – № 34. – С. 24-25.
6. Трофименко Е. К. Биохимия и физиология хлорогеновой кислоты / Е. К. Трофименко // Вісник стоматології. – 2008. – № 4. – С. 40.
7. Мельник О. А. Пошук лікарських засобів на основі рослинної сировини, що містить кислоту хлорогенову / О. А. Мельник, Л. М. Унгурян // Фармацевтичний часопис. – 2011. № 1. – С. 90-94.
8. Литвиненко В. И. Природные флавоноиды / В. И. Литвиненко. – Харьков, 1995. – 56 с.
9. Литвиненко В. И. Спектральные исследования флавоноидов. Обнаружение свободных фенольных оксигрупп в различных положениях. Химия природ. соединений / В. И. Литвиненко, Н. П. Максютин. – 1965. – № 6 – 420-424 с.
10. Литвиненко В. И., Шевчук О. И. Флаванолы // В кн.: Физиологически активные вещества, вып. 2. – Киев: Наукова думка, 1969. – С. 198-211.
11. Максютин Н. П., Литвиненко В. И. Методы выделения и исследования флавоноидных соединений // В кн.: Фенольные соединения и их биологические функции: материалы I-го Всесоюз. симп. по фенольн. соединениям (14-16 дек. 1966). – Москва: Наука, 1968. – С. 7-26.
12. Левицкий А. П. Структура и функции растительных полифенолов / А. П. Левицкий // Вісник стоматології. Спеціальний випуск. – 2010. – № 5. –С.18.
13. Левицкий А. П. Порівняльна гіпоглікемічна і антиоксидантна ефективність препаратів поліфенолів при експериментальному діабеті II типу / А. П. Левицький, Ю. В. Цісельський // Вісник стоматології. Спеціальний випуск. – 2010. – № 5 – С. 25.
14. Математичне планування експерименту при проведенні експерименту наукових досліджень в фармації / [Грошовий Т. А., Марценюк В. П., Кучеренко Л. І. та ін.]. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2008. – 367 с.
15. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний центр». – 1-ше вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 556 с.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ С ЦЕЛЬЮ СОЗДАНИЯ ТАБЛЕТОК ЭКСТРАКТА С СЕМЯН ПОДСОЛНУХА МЕТОДОМ ПРЯМОГО ПРЕССОВАНИЯ

О. А. Мельник, Т. А. Грошовый, А. П. Левицкий

*Одесский национальный медицинский университет
Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского
ГУ «Институт стоматологии АМН Украины»*

Резюме: изучено влияние 25-ти вспомогательных веществ на основные фармако-технологические свойства таблеток экстракта семян подсолнуха, полученных методом прямого прессования.

Ключевые слова: таблетки, вспомогательные вещества, кислота хлорогеновая, шрот семян подсолнуха, математическое планирование эксперимента.

COMPARATIVE ASSESSMENT OF SUBSIDIARY SUBSTANCES, WITH THE PURPOSE OF CREATING SUNFLOWER SEED EXTRACTION TABLETS, BY USING DIRECT PRESSING METHODS

O. A. Melnyk, T. A. Hroshovyi, A. P. Levytskyi

*Odessa National Medical University
Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky
Stomatology Institute & Academy of Medical Sciences of Ukraine*

Summary: 25 subsidiary substances have been studied on the basis of pharma-technological properties of sunflower seed extraction tablets, created by using direct pressing methods.

Key words: tablets, subsidiary substances, secondary products of sunflower seed pressing, chlorogenic acid, mathematical planning of the experiment.

Рекомендована д-м фармац. наук, проф. Т. А. Грошовим
УДК 615.411+615.32

ТЕХНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ВИГОТОВЛЕННЯ НАСТОЙКИ З ТРАВИ КРАСОЛІ ВЕЛИКОЇ

© Г. Р. Козир, З. В. Шкільник, О. О. Баєв, М. М. Васенда

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Резюме: на основі математичного планування експерименту вивчено закономірності вилучення екстрактивних речовин, сірки та флавоноїдів із трави красолі великої залежно від використаного екстрагента – 20 %, 40 %, 50 % та 70 % спирту етилового, виду й основних технологічних параметрів сировини, ступеня подрібнення сировини та методу екстрагування.

Ключові слова: красоля велика, трава, настойка, технологічні параметри.

Вступ. Розширення асортименту готових лікарських засобів має першочергове значення у справі медичного забезпечення населення високоефективними препаратами для лікування ряду захворювань. Вирішенню цієї проблеми сприяє створення вибірково діючих й високо-ефективних препаратів синтетичного походження. Проте враховуючи, що частота та тяжкість лікарських ускладнень із кожним роком зростає, назріла необхідність перегляду принципів підходів до терапії й розпочалася наукова апробація досвіду народної медицини, вікові традиції якої зберегли свідчення високої активності рослинних засобів [6, 7, 9, 10]. Досвід застосування у народній медицині, доступність сировинної бази та полівалентний спектр дії красолі великої (на-стурції великої – *Troaeolum majus*) свідчать про перспективність наукового дослідження вилучень із трави даної рослини з метою подальшого впровадження у медичну практику [5].

У науковій медицині красоля велика практично не використовується, незважаючи на те, що містить цінні біологічно активні речовини. Завдяки великій кількості вітаміну С вона зміцнює опірність організму. Інші складові рослини зумовляють її користь для хворих із хронічною серцевою недостатністю, астмою, чутливою слизовою оболонкою шлунка. Красоля поліпшує настрій, апетит, стимулює ріст волосся. Галенові препарати красолі великої мають протимікробну, антиатеросклеротичну, кровоочисну, відхаркувальну, жовчогінну, діуретичну, заспокійливу, на серце – позитивну інотропну дію [2, 3, 8].

Метою нашої роботи було вивчення закономірності вилучення діючих речовин з трави красолі великої залежно від використаного екстрагента, виду та основних технологічних параметрів сировини; підбір оптимального методу екстрагування.

Методи дослідження. Об'єктом дослідження обрано траву красолі великої, вирощеної на дослідній ділянці ботанічного саду «Червона калина» ТДМУ імені І. Я. Горбачевського. Сировину подрібнювали за допомогою млина ЛЗМ-1 (Росія) та просіювали через набір сит до часток розміром 1, 2 та 3 мм. Для розробки оптимальної технології отримання настойки ми провели серію дослідів. Константними параметрами було обрано: співвідношення вихідної сировини та готового продукту 1:5 (загальноприйняте для несильнодіючої рослинної сировини), температура екстрагування – кімнатна. Змінні параметри: як екстрагент використовували 20 %, 40 %, 50 % та 70 % спирт етиловий, методи екстрагування – мацерація, мацерація за міжнародною фармакопеею, перколяція та ремацерація. Критеріями оцінки одержаних настоек служили зовнішній вигляд, сухий залишок, вміст флавоноїдів та сірки, що визначали за методиками ДФУ [1].

Результати й обговорення. З метою вибору методу одержання настойки, ступеня подрібнення сировини та природи екстрагента використано трифакторний дробний план на основі латинського квадрату 4×4 [4]. Фактори та їх рівні, які досліджувалися для оптимізації настойки красолі великої, представлено в таблиці 1.

Для вивчення впливу трьох факторів на 4-х рівнях доцільно використати латинський квадрат 4×4. Матриця планування експерименту для латинського квадрата 4×4 і результати досліджень настоек на вміст флавоноїдів, сухого залишку, сірки представлено в таблиці 2.

Для опрацювання результатів дослідження було складено програму в режимі Excel, що дозволило оперативно здійснювати статистичну обробку результатів досліджень.

Згідно з отриманими результатами вміст флавоноїдів та сірки в настойці найбільшим чином

Таблиця 1. Фактори та їх рівні, які досліджували для оптимізації настойки красолі великої

Фактори	Рівні факторів
А – екстрагент	a ₁ – спирт етиловий 20 % a ₂ – спирт етиловий 40 % a ₃ – спирт етиловий 50 % a ₄ – спирт етиловий 70 %
В – методи екстрагування	b ₁ – мацерація b ₂ – мацерація за міжнародною фармакопеею b ₃ – перколяція b ₄ – ремацерація
С – сировина та ступінь подрібнення	c ₁ – сира сировина c ₂ – сито № 3 c ₃ – сито № 2 c ₄ – сито № 1

Таблиця 2. Трифакторний дробний план експерименту на основі латинського квадрата 4×4 і результати дослідження настоек

№ серії	А	В	С	y ₁	y ₂	y ₃	D
1	a ₁	b ₁	c ₁	0,0649	214,6	16940,0	0,228
2	a ₁	b ₂	c ₂	0,0271	247,3	16147,5	0
3	a ₁	b ₃	c ₄	0,8687	478,5	34587,5	0,620
4	a ₁	b ₄	c ₃	0,1322	621,6	40685,0	0,420
5	a ₂	b ₁	c ₂	0,1374	405,0	33715,0	0,570
6	a ₂	b ₂	c ₁	0,0459	126,0	9220,0	0
7	a ₂	b ₃	c ₃	0,3084	513,5	32145,0	0,850
8	a ₂	b ₄	c ₄	0,2096	430,4	43117,5	0,733
9	a ₃	b ₁	c ₃	0,1462	644,0	35900,0	0,643
10	a ₃	b ₂	c ₄	0,2534	308,5	24550,0	0,679
11	a ₃	b ₃	c ₁	0,0505	181,6	9720,0	0,285
12	a ₃	b ₄	c ₂	0,1623	254,8	27260,0	0,368
13	a ₄	b ₁	c ₄	0,192	272,0	31350,0	0,366
14	a ₄	b ₂	c ₃	0,1581	182,3	14735,0	0,388
15	a ₄	b ₃	c ₂	0,1902	461,6	17025,0	0,701
16	a ₄	b ₄	c ₁	0,0341	76,0	7100,0	0

Примітка: y₁ – вміст флавоноїдів, мг/кг; y₂ – вміст сірки, мг/кг; y₃ – сухий залишок, мг/кг; D – функція бажаності.

залежить від ступеня подрібнення сировини. Так, при подрібненні сировини до 1 мм вилучення флавоноїдів збільшується у 7,79 раза, ніж при використанні свіжої сировини, а вміст сірки в 2,48 раза відповідно.

При цьому найкращим методом екстрагування даних речовин є перколяція. Згідно з отриманими результатами для вилучення сірки можливе використання і методу мацерації, який тільки в 1,06 раза дає менші результати, ніж при перколяції.

При вивченні впливу концентрації екстрагента встановлено, що найповніше вилучає із сировини як сірку, так і флавоноїди 40 % спирт етиловий.

З метою вибору оптимальних факторів для одержання настойки було вирішено використати функцію бажаності. Для цього отримані резуль-

тати ми переводили у безрозмірні величини та проводили дисперсійний аналіз. Вплив методу екстрагування на функцію бажаності можна зобразити таким рядом залежностей: b₃ > b₁ > b₄ > b₂. Так, застосування методу перколяції найповніше вилучає як флавоноїди, так і сірку. Як екстрагент найкраще використовувати 40 % спирт етиловий. Ступінь подрібнення сировини повинен лежати в межах від 2 до 1 мм.

Відомо, що трава красолі великої містить значну кількість ефірних олій [2]. Відомо, що при екстрагуванні ефірних олій із сировини необхідно використовувати спирт вищої концентрації (70 %). Тому у майбутньому становить інтерес дослідити як впливає концентрація екстрагента на вилучення із сировини красолі великої ефірних олій.

Висновки. На основі математичного планування експерименту вивчено закономірності

вилучення діючих речовин із трави красолі великої залежно від використаного екстрагента, виду й основних технологічних параметрів сировини та методу екстрагування.

2. Встановлено, що оптимальним методом от-

римання настойки красолі, який забезпечує найбільше вилучення екстрактивних речовин, сірки та флавоноїдів, є перколяція 40 % спиртом етиловим, ступінь подрібнення сировини трави красолі великої 1–2 мм.

Література

1. Державна Фармакопея України. – Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-ше видання. – Х. : PIPEГ, 2001. – 556 с.
2. Косев П. А. Полный справочник лекарственных растений / П. А. Косев. – М. : ЭКСМО-ПРЕСС, 2001. – 992 с.
3. Лебеда А. П. Инвентаризация флоры Украины (Лікарські рослини носії фітоекдистероїдів) / А. П. Лебеда. – К. : Академперіодіка, 2009. – 88 с.
4. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / [Т. А. Грошовий, В. П. Марценюк, Л. І. Кучеренко, Л. В. Вронська, С. М. Гуреева]. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2008. – 368 с.
5. Марчишин С. М. Елементарний склад листків настурції великої / С. М. Марчишин, Г. Р. Козир, О. О. Баєв // Фармацевтичний часопис – 2010. – № 1. – С. 10-12.
6. Тенденции и структура спроса на препараты из лекарственных растений [Електронний ресурс] / Е. Лоскутова, О. Базаркина // Российские аптеки – 2003. – № 3. Режим доступа до журн. : <http://www.rosapteki.ru/arhiv/detail.php?ID=1397>.
7. Трофимова Е. О. Общие тенденции развития рынка безрецептурных средств / Е. О. Трофимова // Маркетинг в России и за рубежом – 2005. – № 4.
8. Чекман І. С. Клінічна фітотерапія / І. С. Чекман – К. : Видавництво А.С.К. 2003. – 552 с.
9. European Pharmacopoeia. – 6th ed. – Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 2008. – 1084 p.
10. The United States Pharmacopoeia / National Formulary, XXIII ed. – The US Pharmacopoeial Convention, Inc, 1994. – 2239 p.

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИЗГОТОВЛЕНИЯ НАСТОЙКИ ИЗ ТРАВЫ КРАСОЛИ БОЛЬШОЙ

Г. Р. Козырь, З. В. Шкильник, А. А. Баев, М. М. Васенда

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

Резюме: на основе математического планирования эксперимента изучены закономерности извлечения экстрактивных веществ, серы и флавоноидов из травы красолі великої в зависимости от использованного экстрагента – 20 %, 40 %, 50 % но 70 % спирта этилового, вида и основных технологических параметров сырья, степени измельчения сырья и метода экстрагирования.

Ключевые слова: красоля большая, трава, настойка, технологические параметры.

TECHNOLOGICAL ASPECTS OF PRODUCTION OF TINCTURE FROM TROPEOLUM MAJUS HERB

H. R. Kozyr, Z. V. Shkilnyk, O. O. Bayev, M. M. Vasenda

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Summary: on the grounds of mathematic experiment planning, patterns of separation of extractive substances, sulfur and flavonoids of *Tropeolum majus* herb depending on extragent – 20 %, 40 %, 50 % and 70 % ethanol, type and main technological parameters of raw material, degree of grinding of raw material and method of extraction were studied.

Key words: *tropeolum majus*, tincture, technological parameters.

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ КІЛЬКІСНИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ФАКТОРІВ НА ВЛАСТИВОСТІ ТАБЛЕТОК АРОНІЇ, ОТРИМАНИХ МЕТОДОМ ПРЯМОГО ПРЕСУВАННЯ

© І. Д. Дмитрієвська, О. Д. Немятих

Національний фармацевтичний університет, Харків
ДЗ «Луганський державний медичний університет»

Резюме: у статті представлені результати досліджень впливу п'яти кількісних факторів (кількості натрію стеарилфумарату, аеросилу, натрію кроскармелози, сорбіту та старлаку) на фармако-технологічні властивості таблетної маси та основні показники якості таблеток аронії, отриманих методом прямого пресування. Встановлено, що найбільший вплив на властивості таблеток чинять аеросил, натрію кроскармело́за та сорбіт.

Ключові слова: таблетки, аронія, допоміжні речовини.

Вступ. На сьогодні імунна система дітей, які проживають на європейському континенті, зазнає екстремальних навантажень через забруднення навколишнього середовища, іонізуюче випромінювання, аварію на ЧАЕС, пандемію СНІДу, що, в свою чергу, зумовлює різке зростання захворюваності в педіатрії, яка пов'язана з морфофункціональними перетвореннями в імунній системі, в т.ч. у вигляді хронічних інфекцій, поствакцинальних ускладнень, алергій, а також численних патологічних станів, в генезі яких видно дисбаланс в Т- або В-системах імунітету [1,10,11].

На жаль, номенклатуру сучасних імуностимулюючих препаратів складають, перш за все, синтетичні засоби, на тлі застосування яких ймовірно надмірне втручання в функцію імунної системи і, як наслідок, виснаження останньої [7, 8].

В останні роки пильну увагу фармакологів, фітохіміків та клініцистів привертає аронія, зростання інтересу до якої пов'язане, перш за все, з високою та багатогранною біологічною активністю [8].

Низькотемпературна технологія переробки рослинної сировини, що заснована на кріомеханічній активації БАР, розкриває нові шляхи створення високоєфективних та безпечних таблетованих форм імунотропних засобів природного походження, в т.ч. для дитячої практики [6].

Попередніми дослідженнями науково обґрунтовано перелік допоміжних речовин для таблеток на основі кріогенно подрібненого порошку плодів аронії та проведено комплексний аналіз їх впливу на якість готової лікарської форми. Так, дисперсійний аналіз результатів, отриманих за допомогою функції бажаності, дозволив на основі порівняння отриманих середніх значень

рівнів вивчених факторів вибрати кращі допоміжні речовини, а саме: натрію кроскармелозу із зразків розпушуючих речовин, аеросил з групи ковзких речовин, натрію стеарилфумарат як змащувальну речовину. З досліджуваних зразків мікрокристалічної целюлози обрано МКЦ 112, з групи допоміжних речовин на основу цукрів для подальших досліджень виділено одразу дві субстанції: старлак і сорбіт.

Мета роботи – дослідження впливу кількісних фармацевтичних факторів на основні показники якості оригінального препарату для розробки оптимального складу таблетованого лікарського засобу.

Методи дослідження. Об'єктом наших досліджень став кріопорошок аронії, а також вищезазначені допоміжні речовини.

Технологічні властивості оцінювали за загальноприйнятими методиками. Плинність визначали за допомогою приладу ВП-12-А (Україна), насипну густину до та після усадки вимірювали на приладі моделі RT-TD фірми PHARMA TEST (Німеччина), пресувальність аналізували за стійкістю до роздавлювання з використанням приладу моделі РТВ 311 Е фірми PHARMA TEST (Німеччина), стиранність визначали за допомогою тестера визначення крихкості моделі RTF 20 ТЕ фірми PHARMA TEST (Німеччина), розпадання таблеток оцінювали з використанням приладу для визначення розпадання таблеток і капсул типу PTZ AUTO PHARMA TEST (Німеччина). Про однорідність маси судили за результатами вимірювань на вагах лабораторних електронних моделі AN 200С фірми Axis (Польща) [3,4,5,9].

Результати й обговорення. Враховуючи отримані результати попередніх досліджень на наступному етапі доцільно було вивчити останні

як кількісні фактори. Фактори досліджувались на нижньому (-) та верхньому (+) рівнях і наведені в таблиці 1.

План експерименту для виявлення кращих допоміжних речовин та отримані результати наведено в таблиці 2.

Таблиця 1. Кількісні фактори та їх рівні, які вивчали у процесі оптимізації таблеток аронії

Фактори	Рівні факторів		
	Нижній (-)	Основний	Верхній (+)
x_1 – кількість натрію стеарил фумарату, г	0,0025	0,00375	0,005
x_2 – кількість аеросилу, г	0,005	0,0075	0,01
x_3 – кількість натрію кроскармелози, г	0,04	0,05	0,06
x_4 – кількість сорбіту, г	0,02	0,03	0,004
x_5 – кількість старлаку, г	0,02	0,03	0,004

Примітка: до середньої маси доводили МКЦ 112.

Таблиця 2. Матриця планування експерименту та результати дослідження таблеток аронії

№ за/п	x_1	x_2	x_3	x_4	x_5	y_1	y_2	y_3	y_4	y_5	y_6	y_7
1	-	-	-	+	+	0,40	0,52	5,6	2,60	51	0,08	3,3
2	-	+	-	+	-	0,39	0,51	8,9	3,45	72	0,02	6,3
3	+	-	-	-	-	0,38	0,51	8,1	2,96	64	0,06	3,3
4	+	+	-	-	+	0,41	0,53	10,4	1,64	101	0,02	6,5
5	-	-	+	+	-	0,36	0,47	8,1	3,75	61	0,06	3,5
6	-	+	+	-	+	0,36	0,44	4,8	4,34	79	0,04	8,3
7	+	-	+	+	+	0,42	0,54	6,4	2,68	61	0,02	4,3
8	+	+	+	-	-	0,38	0,52	10,0	3,10	89	1,48	4,3

Примітки: y_1 – насипна густина до усадки г/мл; y_2 – насипна густина після усадки г/мл; y_3 – плинність г/с; y_4 – однорідність дозування маси таблеток, %; y_5 – стійкість таблеток до роздавлювання, н; y_6 – стиранисть таблеток, %; y_7 – розпадання таблеток, хв.

Результати дослідження таблеток вивчали методом випадкового балансу. Визначення суттєвих факторів проводили за допомогою діаграм розсіювання. Для цього на осі абсцис помічали на однаковій відстані одна від одної точки з номерами факторів. Від цих точок проводили вертикальні лінії. На осі ординат відкладали значення відгуку. На осі абсцис – значення параметра відгуку на верхньому та нижньому рівні. Різниця між середніми значеннями досліджуваного фактора для верхнього та нижнього рівнів визначає певною мірою вплив факторів на параметр оптимізації. Різницю середніх значень на діаграмі виражали через медіани [2].

Вплив кількісних факторів на показники насипної густини таблетної маси (y_1) досліджували за допомогою діаграми розсіювання, наведеної на рисунку 1.

Так, отримані результати переконливо свідчать про те, що на досліджуваній показник найбільшою мірою впливають фактори x_3 , x_5 та x_1 . При цьому слід зазначити, що при збільшенні кількості натрію стеарилфумарату та старлаку насипний об'єм збільшується, а при додаванні більшої кількості натрію кроскармелози спосте-

рігається незначне зменшення досліджуваного показника.

На відгук y_2 найбільше впливає кількість натрію стеарил фумарату, із збільшенням якого в

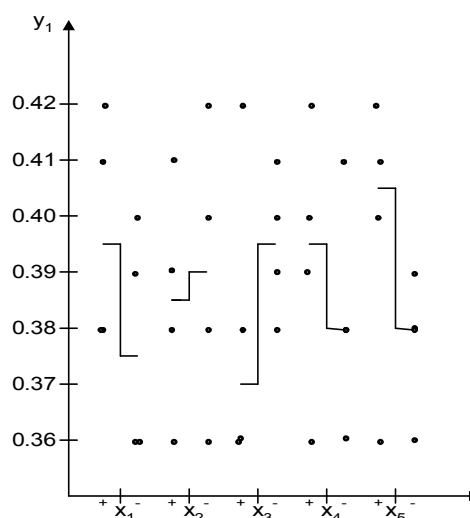


Рис. 1. Діаграма розсіювання результатів дослідження насипної густини таблетної маси до усадки.

масі для таблетування насипна густина після усадки збільшується. Також даний відгук покращується при збільшенні кількості старлаку та введення в таблетну масу меншої кількості натрію кроскармелози. Кількість аеросилу та сорбіту на даний показник не впливають (рис. 2).

Діаграма розсіювання результатів дослідження плинності таблетної маси представлена на

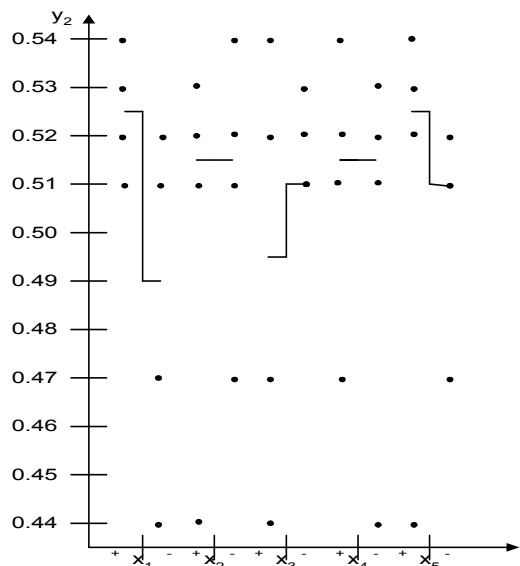


Рис. 2. Діаграма розсіювання результатів дослідження насипної густини таблетної маси після усадки.

На однорідність дозування таблеток аронії впливають усі вивчені фактори, крім фактора x_4 . Із збільшенням кількості натрію стеарилфумарату та старлаку відхилення від середньої маси таблеток аронії зменшується. При вивченні фак-

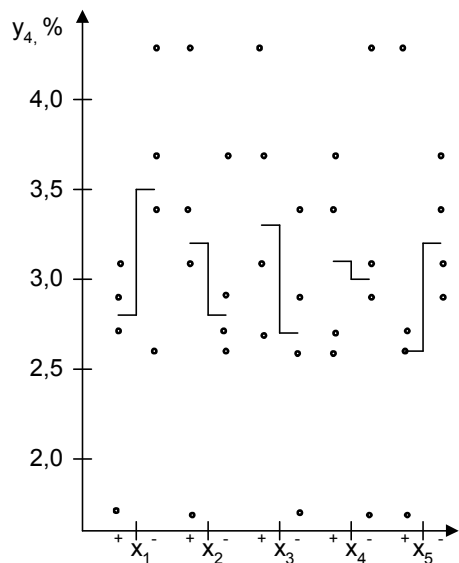


Рис. 4. Діаграма розсіювання результатів дослідження таблеток на однорідність маси.

рисунку 3, з якого видно, що на показник впливають усі досліджувані фактори, але найбільше значення медіан спостерігається для факторів x_5 , x_1 та x_2 . Зі збільшенням кількості старлаку (x_5) плинність таблетної маси зменшується, тоді як введення більшої кількості натрію стеарил фумарату (x_1) та аеросилу (x_2) сприяє покращенню досліджуваного параметра.

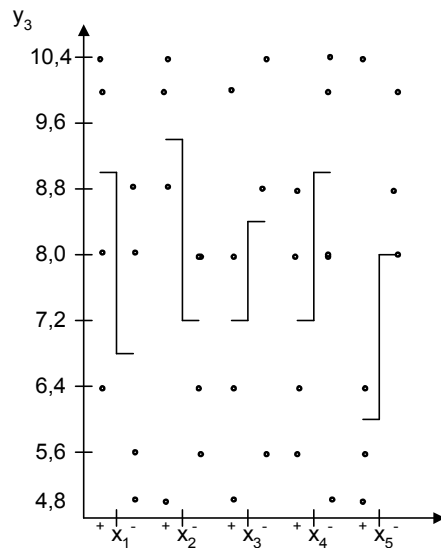


Рис. 3. Діаграма розсіювання результатів дослідження плинності таблетної маси.

торів x_2 та x_3 на верхньому рівні однорідність дозування погіршується (рис. 4).

На стійкість таблеток аронії до роздавлювання найбільшим чином впливають два фактори: x_2 (кількість аеросилу) і x_4 (кількість сорбіту). При

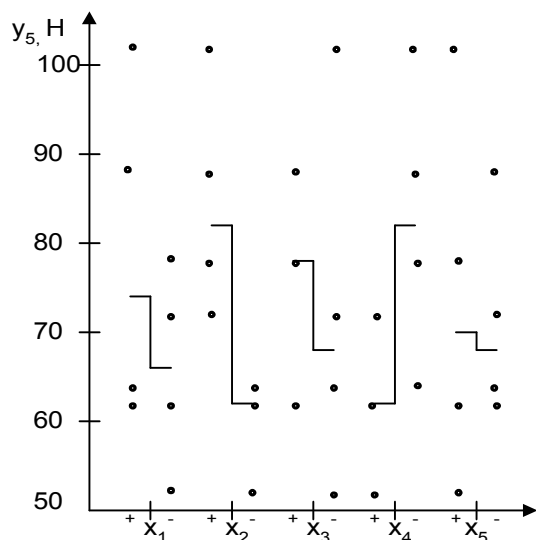


Рис. 5. Діаграма розсіювання результатів дослідження таблеток на стійкість до роздавлювання.

збільшенні кількості аеросилу та зменшенні сорбіту у складі таблеток аронії стійкість таблеток до роздавлювання збільшується. При вивченні факторів x_1 , x_3 на верхньому рівні покращують даний показник. Варто зазначити, що у всіх серіях дослідів стійкість таблеток аронії до роздавлювання була більшою 50 Н (рис. 5).

Результати дослідження стираності таблеток аронії представлено на рисунку 6, з якого видно, що стираність таблеток аронії зменшується при збільшенні у їх складі аеросилу, старлаку натрію стеарилфумарату та сорбіту. Фактор x_3 на даний показник не впливає.

Аналітична оцінка впливу кількісних факторів на розпадання отриманих таблеток аронії на-

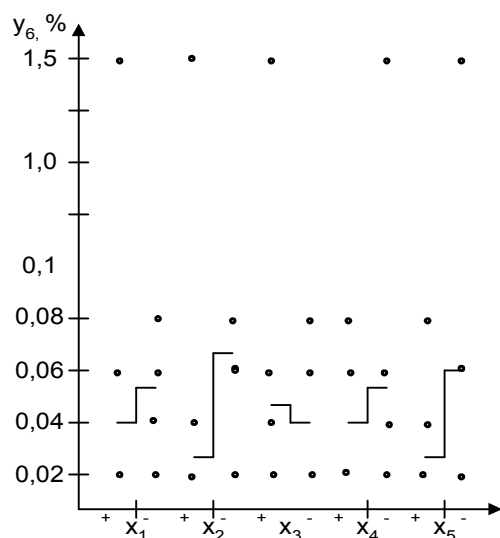


Рис. 6. Діаграма розсіювання результатів дослідження стираності таблеток аронії.

Висновки. 1. Проведено дослідження впливу п'яти кількісних факторів (кількості натрію стеарилфумарату, аеросилу, натрію кроскармелози, сорбіту та старлаку) на основні показники якості таблетної маси і таблеток аронії.

2. Встановлено, що найбільший вплив на вла-

ведено на рисунку 7. На час розпадання таблеток аронії найбільшим чином впливає кількість аеросилу (x_2), із збільшенням якого у їх складі час розпадання збільшується до 6 хвилин. При вивченні факторів x_4 на верхньому, а x_5 на нижньому рівнях таблетки розпадаються до 4 хвилин. Кількість натрію стеарилфумарату в межах 0,0025–0,005 г на 1 таблетку сприяє прискоренню часу розпадання таблеток аронії.

Таким чином, проведені дослідження дозволили із подальших досліджень виключити фактори x_1 та x_5 (кількості натрію стеарилфумарату та старлаку, відповідно), а фактори x_2 , x_3 та x_4 стабілізувати на кращих для них рівнях.

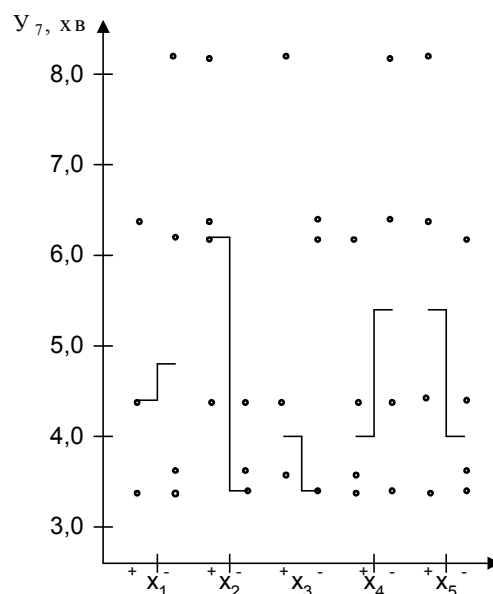


Рис. 7. Діаграма розсіювання результатів дослідження розпадання таблеток аронії.

стивості таблеток чинять аеросил, натрію кроскармелоза та сорбіт.

3. Отримані результати будуть враховані при подальших дослідженнях щодо встановлення оптимального співвідношення між допоміжними речовинами у складі таблеток аронії.

Література

1. Весельський В. Л. Моніторингова оцінка здоров'я дитячого населення та заходи щодо його забезпечення / В. Л. Весельський, Н. В. Медведовська, К. К. Кульчицька // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я. – 2006. – № 2. – С. 5-10.
2. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / [Т. А. Грошовий, В. П. Марценюк, Л. І. Кучеренко та ін.]. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2008. – 367 с.
3. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр».

- 1-ше вид. – Х.: ПІПЕГ, 2001. – 556 с.
4. Державна Фармакопея України. Допов. 2 / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-ше вид. – Х.: ПІПЕГ, 2001. – 620 с.
5. Державна Фармакопея України. Допов. 3 / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-ше вид. – Х.: ПІПЕГ, 2001. – 280 с.
6. Патент РФ №2399296 С1, МПК А23L1/00, А23L1/30. Способ получения биокорректоров из натурального сырья / А. Е. Груздева: заявл. 27.03.2009, опубл. 20.09.2010.

7. Савченкова Л. В. Фармакотерапія в педіатрії: особливості, небезпека і перспективи / Л. В. Савченкова, О. Д. Немяних // Клінічна фармація. – 2008. – № 2. – С. 4–10.
8. Чекман І. С. Клінічна фітотерапія. – К.: Видавництво А.С.К., 2003. – С. 347–348
9. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology: 3-d Ed. / Ed. by James Swarbrick. – New York / London: Informa Healthcare, 2007. – 4128 p.
10. Guideline on conduct of pharmacovigilance for medicines used by the paediatric population: European Medicines Agency, 27 July 2005.
11. The selection and use of essential medicines. Report of a WHO Expert Committee, 2002 (including the 12th Model list of essential medicines). – Geneva, World Health Organization, 2003 (WHO Technical Report Series, № 914)

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ КОЛИЧЕСТВЕННЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА СВОЙСТВА ТАБЛЕТОК АРОНИИ, ПОЛУЧЕННЫХ МЕТОДОМ ПРЯМОГО ПРЕССОВАНИЯ

И. Д. Дмитриевская, О. Д. Немяных

*Национальный фармацевтический университет, Харьков,
ГУ "Луганский государственный медицинский университет"*

Резюме: в статье представлены результаты исследований влияния пяти количественных факторов (количества натрия стеарилфумарата, аэросила, натрия кроскармеллозы, сорбита и старлака) на фармако-технологические свойства таблетной массы и основные показатели качества таблеток аронии, полученных методом прямого прессования. Установлено, что наибольшее влияние на свойства таблеток оказывают аэросил, натрия кроскармеллоза и сорбит.

Ключевые слова: таблетки, арония, вспомогательные вещества.

RESEARCH OF QUANTITATIVE PHARMACEUTICAL FACTORS INFLUENCE ON PROPERTIES OF ARONIA TABLETS, MANUFACTURED BY DIRECT COMPRESSING

I. D. Dmytriyevska, O. D. Nemyatykh

*Natioinal Pharmaceutical University, Kharkiv
SI "Luhansk State Medical University"*

Summary: the results of investigation of five quantitative factors influence (quantity of sodium stearilfumarate, aerosil, sodium croscarmellose, sorbit and starlac) to technological properties of tableting mass and aronia tablets quality indices, manufactured by direct compressing, are presented in the article. It was established that the most influence on properties of tablets render aerosil, sodium croscarmellose and sorbit.

Key words: tablets, aronia, excipients

Рекомендована д-м фармац. наук, проф. Т. Г. Калинюком
УДК 665.584.22:577.352.24

ВИВЧЕННЯ РЕОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ГІДРОФІЛЬНОЇ МАЗІ З ЕКСТРАКТОМ БРУНЬОК ТОПОЛІ

© Н. І. Філімонова, Д. А. Спиридонов

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: наведено результати вивчення фізико-хімічних параметрів м'якої лікарської форми з ліпофільним екстрактом тополі китайської *Populus Simonii Carr.* На основі реологічних досліджень встановлено показники, які характеризують її споживчі властивості. На підставі отриманих даних залежності напруги зсуву від швидкості зсуву встановлено оптимальне співвідношення компонентів поліетиленоксидної основи та доведено, що досліджувана лікарська форма має тиксотропні властивості. Реологічні властивості досліджуваної мазі відповідають існуючим вимогам до даної лікарської форми.

Ключові слова: рановий процес, м'яка лікарська форма, тополя, *Populus Simonii Carr.*, фізико-хімічні властивості, ПЕО – 400, ПЕО – 1500, напруга та швидкість зсуву.

Вступ. Лікування ран залишається однією із актуальних проблем сучасної медицини. Як свідчать статистичні дані, більше ніж 5 % хворих із ранами в лікувальних закладах потерпають від внутрішньолікарняних інфекцій. Частота гнійних ускладнень у відділеннях опікових травм складає 45-70 %. Кожен рік приблизно у 5 млн хворих розвиваються шпитальні інфекції, в тому числі приблизно у половини – після операційних втручань, через що в стаціонарах країни додатково залучено більше 25 млн ліжко-місць. В середньому летальність у результаті розвитку гнійних ускладнень у ряді стаціонарів сягає приблизно 30-40 % [2].

Основне місце в арсеналі лікарських засобів місцевої терапії займають мазі, креми, лініменти, гелі та пасти [4, 5]. Вимоги до препаратів для місцевого лікування ран у першій фазі ранового процесу багатогранні, а їх дія повинна бути якомога більш поліфункціональною. При цьому препарат необхідно вибирати з врахуванням стану рани [1]. Здатність виявляти фармакологічну активність у мазей пов'язана з типом основи, яка відіграє значну роль в транспортуванні активних речовин до осередку рани [6, 7, 8].

Пошук і розробка нових м'яких лікарських форм для лікування ранового процесу є актуальним напрямком сучасної фармацевтичної технології. Більшість мазей, які застосовують у медичній практиці, належать до структурованих дисперсних систем із пластично-в'язко-пружними властивостями, що впливають на якість їх намазування, фармакокінетичну і терапевтичну активність, процес екструзії з туб [3, 6].

Мета роботи – вивчення фізико-хімічних властивостей м'якої лікарської форми з екстрактом бруньок тополі.

Методи дослідження. Вивчено структурно-механічні властивості дослідних зразків мазей з різним співвідношенням ПЕО-400 і ПЕО-1500, за допомогою ротаційного віскозиметра «Реотест-2» при температурі 20°C і 34°C. Як біологічно активну речовину в експерименті використовували ліпофільний екстракт бруньок тополі китайської, як допоміжні речовини використовували поліетилен оксид 400 та 1500. Здатність до намазування мазі пов'язана з напругою зсуву, яку вимірювали за допомогою віскозиметра.

Результати й обговорення. У процесі експерименту використано п'ять зразків поліетиленоксидних основ у таких співвідношеннях ПЕО 1500 : ПЕО 400: № 1 – (1 : 9) ; № 2 – (1.5 : 8.5) ; № 3 – (2 : 8) ; № 4 – (2.5 : 7.5) ; № 5 – (3 : 7). На основі отриманих результатів будували криві залежності напруги зсуву (τ) від швидкості деформації (D_r) (рис. 1).

Аналіз отриманих результатів дає можливість зробити висновок, що оптимальним для мазевої основи є співвідношення ПЕО – 400 і ПЕО – 1500 – 8:2, оскільки крива текучості дослідного зразка мазі № 3 повністю укладається в ділянку оптимуму реології для гідрофільних мазей, межі якого обмежені кривими АА і ББ. Криві плинності інших дослідних зразків знаходяться за межами зони оптимальної ділянки.

Для вивчення тиксотропних властивостей будували повні реограми плинності розробленої мазі порівняно з мажевою основою.

При порівнянні петель гістерезису мазі та її основи видно, що їх характер однаковий, але ширина різна. Наявність петель гістерезису і значна площа поверхні, яка знаходиться між висхідною та низхідною кривими реограм, свідчать про достатню намазуваність на шкіру,

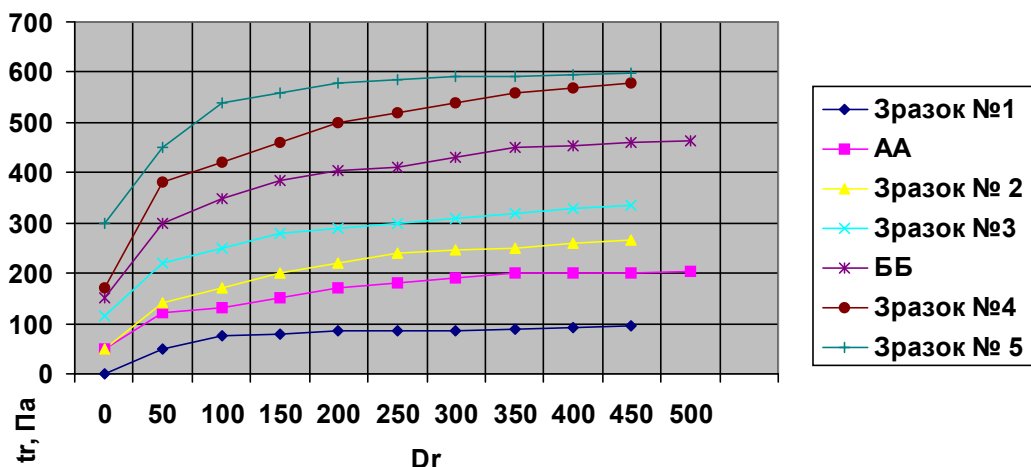


Рис. 1. Залежність напруги зсуву від швидкості деформації зразків мазі при температурі 20 °С.

спроможність до видавлювання з туб, добре фасування в туби або іншу тару.

Для більш повної і об'єктивної оцінки споживчих властивостей розробленої мазі, а саме її намазуваності, виконано експерименти з вивчення напруги зсуву в діапазоні швидкостей деформації 145 – 243 с', при яких моделюється намазуваність мазей на шкірний покрив.

Зразок мазі, що досліджувався, вміщували в

мірний циліндр віскозиметра, який термостатували при температурі 34 °С і проводили визначення напруги зсуву при двох швидкостях зсуву 145 та 243 с'. Для кожної швидкості зсуву брали окрему наважку мазі. Покази шкали вимірювального приладу реєстрували через 2-3 с після включення і через 15 с роботи приладу. На підставі отриманих даних величини напруги зсуву будували обмежені реограми плинності (рис. 2).

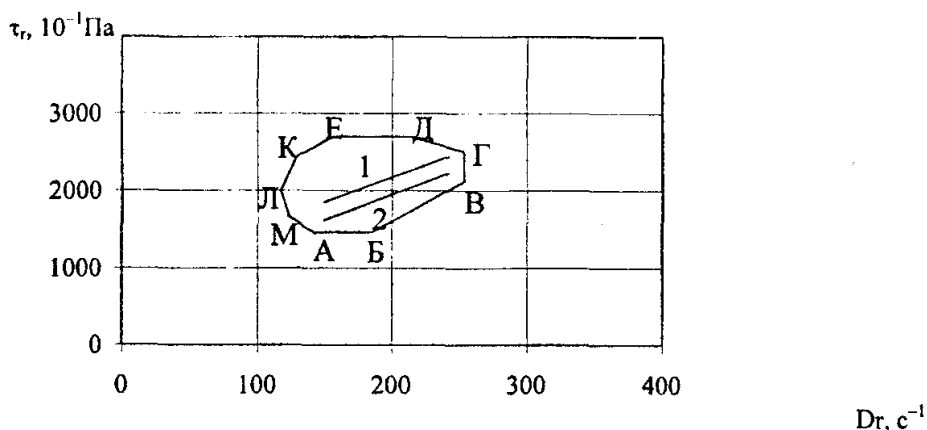


Рис. 2. Обмежені реограми плинності зразка мазі № 4 при температурі 34 °С: 1 – через 2-3 с; 2 – через 15 с.

Як видно з рисунка 2, намазуваність мазі є задовільною, тому що реограми плинності повністю вкладаються в реологічний оптимум, обмежений площею багатокутника АБВГДЕКЛМ, що також свідчить про хороші споживчі властивості розробленого складу мазі.

Висновки. На основі вивчення реологічних властивостей дослідних зразків мазі з ліпофільним екстрактом бруньок тополі на поліетиленоксидній основі з різним співвідношенням ПЕО-400 та ПЕО-1500 визначено їх оптимальне співвідношення 8:2.

Література

1. Ляпунова Н. А. Теоритическое обоснование состава комбинированных препаратов. В кн.: Теория и практика местного лечения гнойных ран. / Н. А. Ляпунова, И. М. Перцев. – К.: Здоров'я, 1995. – С. 218-238.

2. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний центр». – 1-ше вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
3. Перцев И.М. Фармацевтические и медико-биологические аспекты лекарств. В 2-х т. / И.М. Перцев,

И.А. Зупанец; под ред. И. М. Перцев, И. А. Зупанец. – Х.: Изд-во НФаУ, 1999. – Т.2 – С. 227 – 278.
4. Ляпунова А.Н. Создание мягких лекарственных средств на различных основах. Исследование реологических свойств гелей, образованных карбомерами / А. Н. Ляпунова, Н. В. Воловик // Фармаком. – 2001. – № 2 – С. 52-61.
5. Резникова А. Актуальные проблемы разработки новых лекарственных средств / А. Резникова // Еже-

недельник «Аптека», 2001. - № 49. – С. 6.
6. Фармацевтичні та біологічні аспекти мазей / [Перцев І.М., Котенко А.М., Чуешов О.В., Халеева О.Л.]. – Х.: Вид-во НфаУ: Золоті сторінки, 2003. – 288 с.
7. Davis S. S. Pharmacosomes: An emerging vesicular system / S. S. Davis // Acta. Pharm. Succ. - 1986. – Vol. 20, №1. – P. 32-39.
8. Sanferd J. Caide the Antimicrobae Therapy / J. Sanferd – Nest Fallthesed, 1989. – 283 p.

ИЗУЧЕНИЕ РЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ГИДРОФИЛЬНОЙ МАЗИ С ЭКСТРАКТОМ ПОЧЕК ТОПОЛЯ

Н. И. Филимонова, Д. А. Спиридонов

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: в статье приведены результаты изучения физико-химических параметров мягкой лекарственной формы с липофильным экстрактом тополя китайского *Populus Simonii Carr*. На основе реологических исследований были изучены показатели, которые характеризуют потребительские свойства мази.

Ключевые слова: рановый процесс, мягкая лекарственная форма, тополь, *Populus Simonii Carr*, физико-химические свойства, ПЕО – 400, ПЕО – 1500, напряжение и скорость сдвига.

STUDYING OF RHEOLOGICAL PROPERTIES OF HIDROPHIL OINTMENT WITH THE EXTRACT OF KIDNEYS OF THE POPLAR

N. I. Filimonova, D. A. Spyrndonov

National Pharmaceutical University, Kharkiv

Summary: in this article results of studying of physical and chemical parameters of the soft medicinal form with lipophil an extract of a poplar Chinese *Populus Simonii Carr* are presented. On a basis of reology researches indicators which characterize consumer properties of ointment have been studied.

Key words: woundes process, soft medicinal form, poplar, *Populus Simonii Carr*, physical and chemical properties, PEO – 400, PEO – 1500, pressure and speed of shift.

ДОСЛІДЖЕННЯ ТЕПЛОФІЗИЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ МАГНІТНОЇ РІДИНИ ДЛЯ КРІОТЕРАПІЇ

©І. О. Ведерникова, Є. Я. Левітін, А. О. Коваль

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: у роботі досліджено теплофізичні властивості магнітних рідин різного складу з магнетитом. Встановлено, що дія зовнішнього магнітного поля, яке направлене горизонтально, збільшує величину коефіцієнта теплопровідності магнітних рідин у 2 рази. Обґрунтовано оптимальний склад магнітної рідини як теплопровідного середовища для криогенної терапії з вмістом магнетиту 30,0 – 50,0 мас.%.

Ключові слова: криотерапія, магнетит, теплопровідність.

Вступ. Тривають дослідження із використання синтетичних наночасток магнетиту в створенні нових лікарських препаратів із магнітними властивостями [1– 7]. З огляду на те, що магнетит має досить високі значення теплопровідності (коефіцієнт теплопровідності магнетиту становить 10 Вт/м·К [8]), доцільним є використання часток магнетиту у складі теплопровідного середовища для криотерапії.

Криотерапія – лікування за допомогою низьких і наднизьких температур. Проводять її методом аплікацій, обдувань та зрошень речовинами, що мають низькі та наднизькі температури, або контактної криодеструкції, гіпотермії за допомогою приладів [9]. Залежно від способу дії, криогенні методи лікування здатні викликати різні ефекти – від імуностимуляції, стимулювання регенеративних процесів, до повної деструкції тканини (криодеструкція) [9–11]. Криотерапія належить до перспективних та універсальних методів лікування. Автори [12, 13] вказують, що криодія не чинить негативної дії на гомеостаз і стан імунореактивності організму хворих, суттєво підвищує показники клітинного і гуморального імунітету. Проте існує проблема створення щільного механічного та теплового контакту аплікатора з поверхнею тканини, на яку спрямована криодія [11]. У криогенній терапії використовують фізіологічний розчин, який наносять на патологічну зону для покращення адгезії з криоаплікатором. Але надмірна рухливість розчину не дозволяє зафіксувати його на поверхні тканини (особливо якщо це внутрішній бік крила носа, стінка глотки та ін.). Фізіологічний розчин не здатний проникати глибоко у патологічну тканину, що робить неможливим теплопередачу від аплікатора до всього об'єму патологічного осередку. Це уповільнює процес лікування та призводить до багаторазового здійснення криоаплікації,

особливо для видалення ороговілих, сухих і горбистих утворень, а також для осередків з великою глибиною проростання.

Використання часток магнетиту в складі засобу з м'якою консистенцією дозволить одержати магнітокероване теплопровідне середовище. Такий препарат має високу теплопровідність, здатний легко наноситися та фіксуватися на будь-якій поверхні. Під дією зовнішнього магнітного поля (МП) він може глибоко проникати в патологічну тканину, за рахунок заповнення дрібних тріщин, пустот, каналів та різних порожнин. Це дозволить зменшити час криогенної дії, збільшити глибину дії, величину криодеструкції та підвищити ефективність криотерапії щільних, ороговілих тканин.

Багато авторів вказують на властивість нанодисперсних часток магнітної фази легко орієнтуватися по силових лініях МП та утворювати ланцюжкові агрегати [8, 13]. Це спричинить створення щільних теплопровідних каналів, сприятиме проходженню холоду в глибину тканини.

Мета роботи – теоретично та експериментально встановити величини теплопровідності магнітних рідин із магнетитом та обґрунтувати склад магнітокерованого препарату для криогенного лікування та деструкції патологічних осередків.

Методи дослідження. У роботі використовували частинки магнетиту (Fe_3O_4), розміром 20–30 нм, які були синтезовані методом хімічної конденсації з водних розчинів солей ферум(II) та ферум(III) у лужному середовищі [6]. Вони мають високі значення магнітних властивостей, дозволені до використання в фармації (ТУ У 24.1-02010936-006:2008). Важливо, що магнетит має низьку токсичність та бактеріостатичні властивості [6, 7].

Як дослідні зразки використовували варіанти композицій магнетиту з різними компонента-

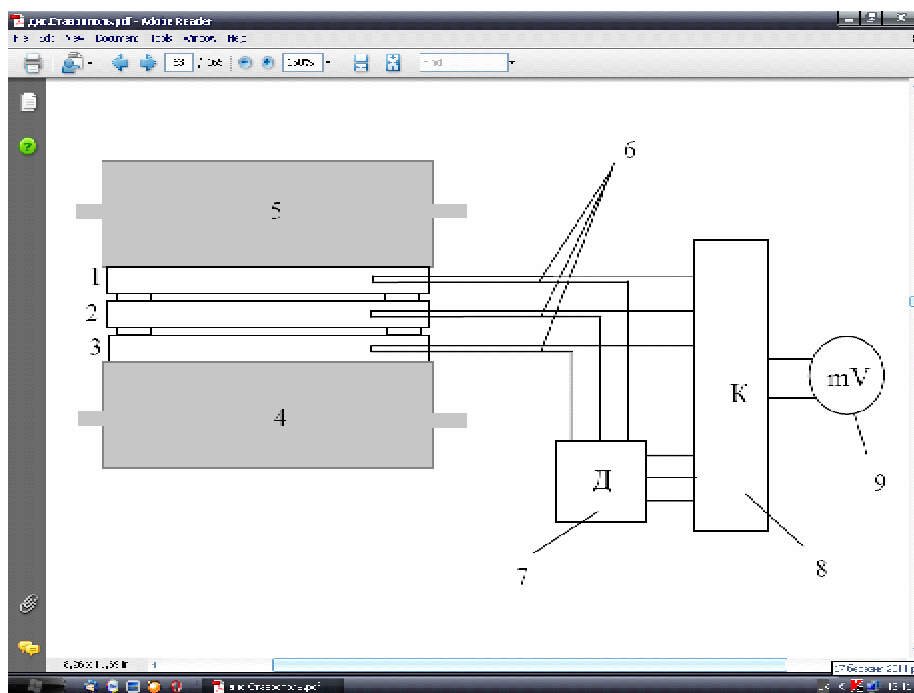
ми: суміш поліетиленоксидів, розчин Люголя з гліцерином, суміш обліпихової олії з олеїною кислотою. Одержані дослідні зразки магнітних рідин (МР) здатні рухатися та фіксуватися магнітом. Для оцінки магнітокерованості дослідних зразків МР використовували постійний магніт Н35В – М (ТУ У 21174514-001-96) та шматки пористого синтетичного матеріалу (паролон), розміром 3×5 см та завтовшки 2 см. Шматки матеріалу імітували ороговілу та суху поверхню патологічної тканини.

Невелику кількість зразку МР наносили на вертикальний бік шматка матеріалу, з іншого

боку встановлювали магніт та утримували його протягом 5–10 хвилин. Після експозиції оцінювали кількість зразка МР, яка залишилася на зовнішній поверхні та глибину його проникнення. При цьому визначали здатність композиції до фіксування, її рухомість, зручність використання, ступінь стікання під час експозиції та після усунення джерела МП.

Для експериментального визначення теплопровідності зразків МР використовувався метод плоского горизонтального шару [14]. Принципова схема виміральної установки наведена на рисунку 1.

Рис. 1. Схема установки для вимірювання теплопровідності:
1, 2, 3 – диски з латуні;
4, 5 – ємності для охолодження та теплопередачі;
6 – диференційні мідь-константові термопари;
7 – посудина Д'юара; 8 – ключ; 9 – мілівольтметр.



Установка складається з трьох круглих дисків з латуні розміром 5×100 мм. Крізь мідну ємність 4 пропускали холодну воду, за рахунок чого нижня пластина 3 мала постійну температуру. Температура верхньої пластини (50 °С) задавалася шляхом прокачування води крізь мідну ємність 5 за допомогою рідинного термостата. Для теплового контакту в простір між пластинами і ємностями 4, 5 заливали високотеплопровідну пасту. Зразок МР, який досліджувався, розміщували між дисками 1 та 2. Між дисками 2 та 3 розміщували шар еталонної речовини (гас). Різницю температур вимірювали за допомогою термопар 6 (холодні спай термопар занурювали в посудину Д'юара з льодом). Похибка методу 3%. Випадковий розбіг не перевищував 5%.

Коефіцієнт теплопровідності зразків МР розраховували за формулою:

$$\lambda = \lambda_e \frac{\Delta t_e}{\Delta t}$$

де λ_e , Δt_e – коефіцієнт теплопровідності та різниця температур шару еталонної речовини.

Для дослідження залежності коефіцієнта теплопровідності зразків МР від дії МП установка забезпечувалася системою намагнічення: кубічна п'ятисекційна обмотка зі співвідношенням числа витків 19:4:10:4:19. Ця система дозволяє створювати однорідне МП.

Результати й обговорення. З метою визначення оптимального складу магнітокерованої рідини, були досліджені варіанти композицій магнетиту з різними компонентами основи: суміш поліетиленоксидів (ПЕО-400 та ПЕО-1500) у співвідношенні 9:1 (варіанти I-V), 8:2 (варіанти VI-VII), розчин Люголя з гліцерином (варіант VIII) та суміш обліпихової олії з олеїною кислотою (варіант IX). Варіанти композицій наведені у таблиці 1.

При оцінюванні магнітокерованості зразків МР за допомогою постійного магніту було визначено, що варіанти композицій II – IV мають задо-

Таблиця 1. Дослідні варіанти композицій магнетиту з різними компонентами основи

Компоненти	Варіанти складу								
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
Магнетит, %	20	30	40	50	60	25	30	10	50
ПЕО-400, %	72	63,0	54,0	45,0	36,0	60,0	56	-	-
ПЕО-1500, %	8	7,0	6,0	5,0	4,0	15,0	14	-	-
Розчин Люголя у гліцерині, %	-	-	-	-	-	-	-	90	-
Обліпихова олія, %	-	-	-	-	-	-	-	-	47,5
Олеїнова кислота, %	-	-	-	-	-	-	-	-	2,5

вільну здатність до магнітної фіксації у вертикальному положенні, легко керуються магнітом. Збільшення вмісту магнетиту, за варіантом V, негативно впливає на реологічні властивості композиції, при цьому втрачаються і здатність зразка проникати в ділянки поверхні. Зменшення вмісту магнетиту, згідно з варіантом I, покращує реологічні характеристики, але призводить до втрати магнітної фіксації, зменшує стабільність композиції. Варіанти зразків МР VI та VII за консистенцією (ПЕО 400:1500 = 8:2) зберігають магнітну рухливість слабо. Збільшення вмісту ПЕО 1500 веде до загушення композицій.

Варіант VIII, з використанням розчину Люголя у гліцерині, дозволяє одержати зразок МР з високими магнітокерованими властивостями, композиція дуже рухлива, але при цьому дуже складно фіксується, та незручна в використанні. Такі ж недоліки має зразок МР за варіантом IX.

Для встановлення ефективності використання магнітокерованої лікарської форми як теп-

лопровідної речовини для криогенного лікування та деструкції патологічних осередків, визначали коефіцієнт теплопровідності зразків МР. Величина цього параметра значною мірою залежить від природи феромагнітного наповнювача та його концентрації, оскільки коефіцієнт теплопровідності феромагнетиту в середньому більш ніж на порядок перевищує теплопровідність будь-якої рідкої основи.

Коефіцієнт теплопровідності зразків МР (λ) визначали за залежністю від об'ємної концентрації магнетиту в зразку (φ_m) та коефіцієнта теплопровідності рідкої основи (λ_0) [5]:

$$\frac{\lambda}{\lambda_0} = 1 + 4,5\varphi_m$$

Встановлені результати (табл. 2) свідчать, що засоби за складом II, III та IV мають одні з найвищих значень коефіцієнта теплопровідності. Важливо, що коефіцієнт теплопровідності обраної поліетиленоксидної основи має досить високі значення.

Таблиця 2. Значення коефіцієнта теплопровідності дослідних зразків та їх компонентів

Речовина	Значення коефіцієнта теплопровідності, Вт / м•К
Поліетиленоксид [15]	0,2658
Гліцерин [15]	0,2760
Обліпихова олія [15]	0,1780
Засіб складу I	0,3041
Засіб складу II	0,3295
Засіб складу III	0,3549
Засіб складу IV	0,3803
Засіб складу V	0,4057
Засіб складу VI	0,3138
Засіб складу VII	0,3278
Засіб складу VIII	0,2916
Засіб складу IX	0,2466

У подальшому методом горизонтального шару експериментально було визначено величину коефіцієнтів теплопровідності зразків МР

II, III та IV та його залежність від напрямку і величини прикладеного МП.

На рисунку 2 наведено залежності відносних

значень коефіцієнтів теплопровідності зразків МР при дії МП (λ_0 – коефіцієнтів теплопровідності при відсутності МП) від відносних значень величини напруги МП (H_s – величина напруги МП, при якій λ досягає насичуваності).

Встановлено, що дія МП впливає на процес теплопередачі в досліджених зразках. Зі збільшенням концентрації магнетиту в зразках

МР дія МП на теплопровідність посилюється.

Було встановлено, що дія МП, направленою вертикально, майже не впливає на величину коефіцієнта теплопровідності (1', 2', 3', рис. 2). Навпаки, дія МП, такої ж напруженості, але направленою горизонтально, спричиняє істотний вплив на величину коефіцієнта теплопровідності (1, 2, 3, рис. 2).

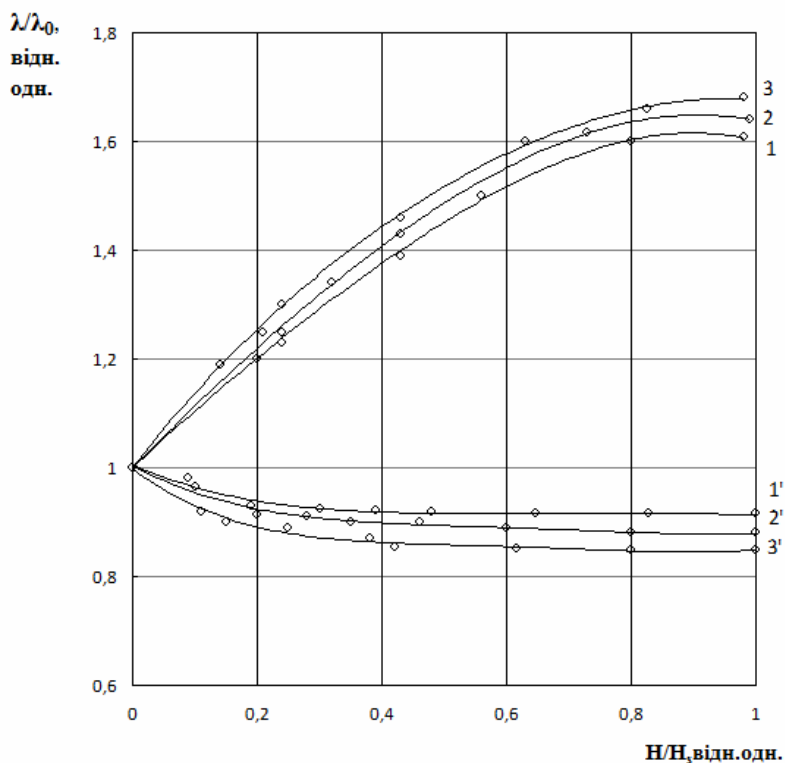


Рис. 2. Залежність відносного значення коефіцієнта теплопровідності від напруги МП
1, 2, 3 – зразки МР II, III та IV у поперечному МП
1', 2', 3' – зразки МР II, III та IV у поздовжньому МП.

У разі достатніх великих полів λ зростає удвічі. Це може бути пов'язане зі зміною характеру конвективного руху рідини під впливом МП, направленою уздовж горизонтального шару досліджуваної магнітної рідини.

Особливості поведінки МР у МП пов'язані з можливістю структуроутворення. Під впливом МП у зразку МР виникає взаємодія магнітних частинок, що призводить до посилення теплообміну за наявності температурного градієнта. Частки дрібнодисперсного магнетиту орієнтуються вздовж силових ліній наведеного поля та утворюють ланцюжки контакту одна з одною, тому теплопровідність засобу збільшується у декілька разів аж до значень теплопровідності магнетиту.

Висновки. 1. Теоретично обґрунтовано залежність величини коефіцієнта теплопровідності зразків МР від об'ємної концентрації магнетиту та складу МР.

2. Експериментально встановлено вплив дії МП різної величини та напрямку на теплопровідність зразків МР.

3. Обґрунтовано склад магнітокерованої форми для кріогенного лікування та деструкції патологічних осередків при загальному співвідношенні компонентів (мас. %):

магнетит	30,0 – 50,0
поліетиленоксид – 400	63,0 – 45,0
поліетиленоксид – 1500	7,0 – 5,0

Література

1. Amirfazli A. Magnetic nanoparticles hit the target / A. Amirfazli // Nature Nanotechnology. – 2007. – № 22. – P. 1–2.
2. Recent advances on surface engineering of magnetic

iron oxide nanoparticles and their biomedical applications / A. K. Gupta, R. R. Naregalkar, V. D. Vaidya, M. Gupta // Nanomed, 2007. – № 2. – P. 23-39.

3. Scientific and Clinical Applications of Magnetic

Microspheres/ Eds. Urs Hdfeli, Wolfgang Schytt, Joachim Teller, Maciej Zborowski // New York : PLENUM Press, 1997. – 644 p.

4. Tuan Vo-Din. Nanotechnology in biology and medicine. – New York: CRC Press, 2007. – 792 p.

5. Wilfried Andrđ and Hannes Nowak. Magnetism in medicine. – Berlin: Wiley-VCH, 2006. – 631 p.

6. Ведерникова І. О. Синтез, властивості та біологічна активність магнетиту та магнітокерованої рідини: автореф. дис. ... канд. фарм. наук: 15.00.02. – Харків, 2006. – 133 с.

7. Вивчення гострої та хронічної токсичності крему "Магнетит" при нашкірному нанесенні / Ведерникова І.О., Левітін Є.Я., Яковлева Л.В. // Запорожский медицинский журнал. – 2007. – № 2. – С.157-161.

8. Такетоми С. Магнитные жидкости / С. Такетоми, С. Тикадзуми; под ред. В. Е. Фертмана. – М.: Мир, 1993. – 272 с.

9. Баранов А. Ю. Лечение холодом. Криомедицина / А. Ю. Баранов, В. Н. Кидалов. – Санкт – Петербург: Медицина, 1999. – 272 с.

10. Korpan N. Basics of cryosurgery [Електронний ресурс] // Vienna: Springer, 2001 – 347 p. – Режим доступу : <http://books.google.com.ua/books>

11. Rubinsky B. Cryosurgery [Електронний ресурс] // Annu. Rev. .Biomedical Engineering . – 2000. – Vol.2. – P. 157-187.– Режим доступу : http://www.me.berkeley.edu/ME212/cryosurgery_review.pdf

12. Чернышев И. С., Архаров А. М., Буторина А. В. Проблемы становления практической криомедицины [Електронний ресурс] // Medlinks.ru. Медтехника и технологии. – 2009. – [http:Режим доступу – www.medlinks.ru/article.php?sid=37212&query](http://www.medlinks.ru/article.php?sid=37212&query)

13. Shalimov S. A., Litvinenko O. O., Lyalkin S. A., Galakhin K. A. Experience of cryosurgery for stage II-III breast carcinoma // Eur. J. Surg. Oncol. – 2004. – Vol. 30, № 2. – P. 126–131.

14. Филиппов Л.П. Исследование теплопроводности жидкостей. – М.: Наука, 1970. – 239 с.

15. Кикоин К. Таблицы физических величин. – М.: Атомиздат, 1976. – 1008 с.

ИССЛЕДОВАНИЕ ТЕПЛОФИЗИЧЕСКИХ СВОЙСТВ МАГНИТНОЙ ЖИДКОСТИ ДЛЯ КРИОТЕРАПИИ

И. А. Ведерникова, Е. Я. Левитин, А. А. Коваль

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: в работе исследовано теплофизические свойства магнитных жидкостей различного состава с магнетитом. Установлено, что действие горизонтально направленного внешнего магнитного поля, увеличивает величину коэффициента теплопроводности магнитных жидкостей в 2 раза. Обоснован оптимальный состав магнитной жидкости как теплопроводной среды для криогенной терапии с содержанием магнетита 30,0 – 50,0 масс.%.

Ключевые слова: криотерапия, магнетит, теплопроводность.

RESEARCH OF THERMOPHYSICAL PROPERTIES OF MAGNETIC LIQUID FOR CRYOTHERAPY

I. O. Vedernykova, Ye. Ya. Levitin, A. O. Koval

National Pharmaceutical University, Kharkiv

Summary: in this article the thermophysical properties of magnetic liquids of different composition with magnetite were investigated. It was set that action of external magnetic-field which directionally horizontally increases a size the coefficient of heat-conducting of magnetic liquids in 2 times. The optimum composition of magnetic liquid as a heat-conducting environment for cryotherapy with content of magnetite 30,0 – 50,0 the masse per cent was grounded.

Key words: cryotherapy, magnetite, heat-conducting.

Рекомендована д-м фармац. наук, проф. С. М. Марчишин

УДК 582.542.1:581.184.20

ВИЗНАЧЕННЯ ВМІСТУ СУМИ ФЛАВОНОЇДІВ В ЕКСТРАКТАХ ПРИЙМОЧОК ЗІ СТОВПЧИКАМИ КУКУРУДЗИ

©**О. І. Єзерська, Т. Г. Калинюк, Л. В. Вронська**¹

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

¹*Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського*

Резюме: визначено кількісний вміст флавоноїдів в екстрактах приймочок зі стовпчиками кукурудзи і досліджено його залежність від концентрації спирту етилового.

Ключові слова: приймочки зі стовпчиками кукурудзи, флавоноїди, кількісне визначення, екстракти.

Вступ. Пошук рослин, які можуть бути джерелом біологічно активних речовин, з метою створення високоефективних лікарських засобів є одним із основних завдань сучасної фармацевтичної науки. Особливо це стосується рослин, що мають багатовікову історію використання в народній медицині. До таких рослин належать кукурудза звичайна (*Zea mays*) – однорічна однодомна трав'яниста рослина родини злакових. Кукурудзяні приймочки містять сапоніни (до 3,18%), дубильні речовини, гіркі глікозиди (до 1,5%), флавоноїди, алкалоїди (до 0,5%), ефірну (до 0,12%) і жирну (до 2,5%) олії, стерини (стигмастерол, ситостерол), вітамін К (1 600 біологічних одиниць на 1 г), аскорбінову і пантотенову кислоти, спирт інозит, мікроелементи та інші речовини [1, 2].

Препарати з приймочок кукурудзи мають жовчогінні, діуретичні, кровоспинні й гіпоглікемічні властивості. Вони збільшують секрецію й поліпшують відтік жовчі, змінюють її фізико-хімічні властивості (знижуються в'язкість, питома вага, кількість білірубіну). Кровоспинна дія кукурудзи ґрунтується на її здатності прискорювати процес зсідання крові за рахунок впливу на синтез протромбіну в печінці і збільшення кількості тромбоцитів. Як жовчогінний засіб препарати з приймочок кукурудзи показані при жовчнокам'яній хворобі, гепатитах, холециститах і холангітах, як кровоспинний засіб – при геморагічних діатезах і маткових кровотечах різного походження. Крім того, препарати з приймочок кукурудзи дають добрі результати при лікуванні циститів, нирковокам'яної хвороби, набряків, пов'язаних з порушенням серцевої діяльності, та ожиріння [1].

Особливу увагу серед біологічно активних речовин кукурудзи заслуговують флавоноїди, завдяки антиоксидантній, протизапальній і жовчогінній дії.

Мета дослідження – визначення кількісного вмісту суми флавоноїдів в екстрактах приймо-

чок зі стовпчиками кукурудзи та вибір екстрагенту для вилучення флавоноїдів.

Методи дослідження. Екстракти приймочок зі стовпчиками кукурудзи отримували методом реперколяції, використовуючи сировину – приймочки зі стовпчиками кукурудзи виробництва ЗАТ «Ліктрави», м. Житомир (Україна). З метою вибору кращого екстрагенту флавоноїдів із досліджуваної сировини нами було отримано екстракти з використанням спиртових розчинів різної концентрації і води.

Дослідження якісного складу поліфенольних сполук в отриманих екстрактах проводили методом тонкошарової хроматографії, використовуючи хроматографічні пластинки Silica gel F₂₅₄ та систему розчинників кислота мурашина безводна – вода – етилацетат (6:9:90). Висушену та витриману протягом 10 хв при температурі 100 – 105 °С пластинку обробляли розчином 10 г/л аміноетилового ефіру дифенілборної кислоти, а потім – розчином 50 г/л макрополу 400 в метанолі, через 30 хв пластинку переглядали в УФ світлі з довжиною хвилі 365 нм. Плями флавоноїдів мали жовто-оранжеву флуоресценцію.

Кількісне визначення суми флавоноїдів проводили спектрофотометричним методом на основі реакції утворення комплексної сполуки флавоноїдів з хлоридом алюмінію у спиртовому середовищі [3]. Запис спектрів і вимірювання оптичної густини проводили на спектрофотометрі Carry – 50 М.

У дослідженнях використали стандартні зразки речовин флавоноїдів: гіперозид (ФСЗ ДФУ), апігенін (Fluka), кверцетин (Fluka), рутин (Sigma), лютеолін-7-глюкозид (ФСЗ), кемпферол (Sigma), розчини яких готували на метанолі шляхом розчинення відповідних точних наважок. Розчин 10 г/л аміноетилового ефіру дифенілборної кислоти і 50 г/л макрополу 400 в метанолі готували відповідно до методик, описаних у ДФУ [4, 5, 6].

Розчин 2 % хлориду алюмінію готували розчиненням відповідної наважки реактиву кваліфікації «ч.д.а» у 70 % спирті етиловому.

Результати й обговорення. Хроматографічні дослідження дозволили встановити присутність в отриманих екстрактах семи флавоноїдів, серед яких ідентифіковано гіперозид ($R_f = 0,21$), лутеолін-7-глюкозид ($R_f = 0,24$), апігенін (0,82). Чотири інші неідентифіковані речовини мали фактори рухливості відповідно: 0,12 (інтенсивна флуоресценція), 0,43, 0,71 (дуже інтенсивна флуоресценція), 0,76.

У диференційних електронних спектрах поглинання розчинів, отриманих зливанням відповідних аліквот досліджуваних екстрактів із 2 % розчином хлориду алюмінію, спостерігали появу максимуму поглинання при довжині хвилі (400 ± 2) нм (рис. 1). Як видно з рисунка 1, для всіх екстрактів спостерігається аналогічний хід кривих світлопоглинання. Порівнюючи отримані

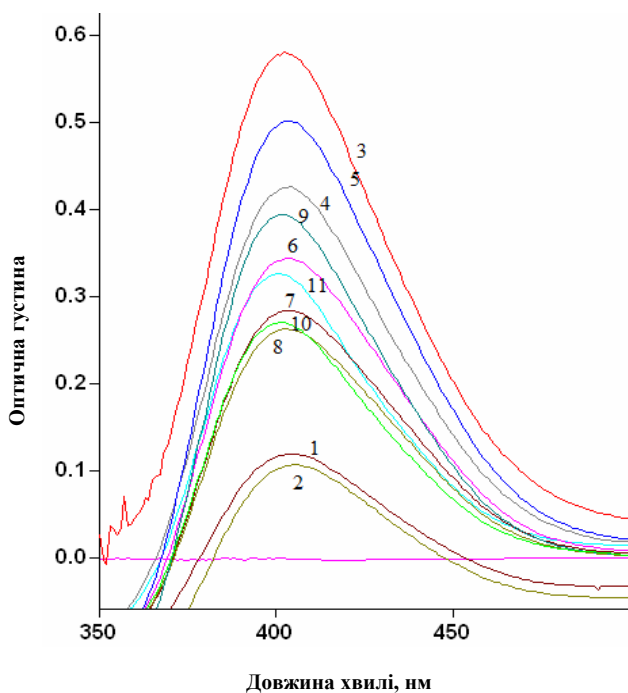


Рис. 1. Диференційні електронні спектри поглинання випробуваних розчинів в умовах кількісного визначення флавоноїдів в екстрактах приймочок зі стовпчиками кукурудзи: 1 – водний екстракт, 2 – 11 спиртові екстракти (концентрація спирту наведена у таблиці 1).

Кількісне визначення суми флавоноїдів у досліджуваних екстрактах приймочок зі стовпчиками кукурудзи проводили за такою методикою.

Методика кількісного визначення.

Випробуваний розчин. Аліквотну частину досліджуваного спиртового екстракту, достатню для отримання оптичної густини в межах 0,4 – 0,6,

спектри із спектрами стандартних флавоноїдів, отриманих в аналогічних випробуваних розчинах умовах, нами встановлено, що за ходом кривої світлопоглинання та положенням максимуму поглинання, спектри випробуваних розчинів і розчину лутеолін-7-глюкозиду ідентичні (рис. 2). Тому кількісний вміст суми флавоноїдів в екстрактах можна перераховувати на лутеолін-7-глюкозид або його аглікони – лутеолін, оскільки комплексоутворення з хлоридом алюмінію в обох випадках відбувається за орто-розміщеними гідроксильними групами у 3',4'-положенніях. Відрізнятиметься для цих двох речовин лише питомий коефіцієнт світлопоглинання, оскільки різними є молярні маси аглікону та глікозиду. Згідно з даними літератури [3], питомий коефіцієнт поглинання комплексу флавону з хлоридом алюмінію при довжині хвилі 400 нм для лутеоліну становить 549, а розрахований нами для лутеолін-7-глюкозиду – 387.

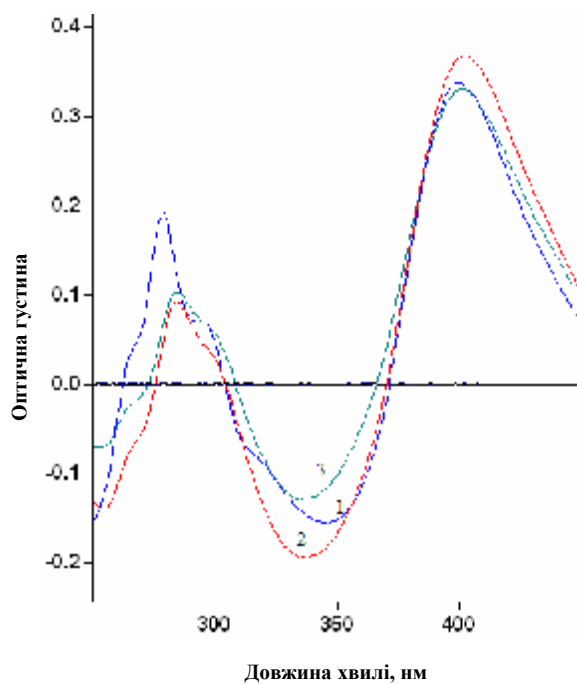


Рис. 2. Диференційні електронні спектри поглинання розчинів в умовах кількісного визначення флавоноїдів: 1 – лутеолін-7-глюкозиду, 2 – екстракт, отриманий на 50 % спирті, 3 – екстракт, отриманий на 60 % спирті.

поміщають у мірну колбу місткістю 25 мл і додають 10 мл 95 % спирту етилового, 4 мл 2 % спиртового розчину хлориду алюмінію і доводять об'єм отриманого розчину 95 % спиртом етиловим до позначки та перемішують.

Компенсаційний розчин. Аліквотну частину досліджуваних спиртових екстрактів, однаково за

розміром з аліквотою, взятою для приготування випробуваного розчину, поміщають у мірну колбу місткістю 25 мл, додають 0,1 мл льодяної оцтової кислоти і доводять об'єм отриманого розчину 95 % спиртом етиловим до позначки та перемішують.

Через 40 хв вимірюють оптичну густину розчину на спектрофотометрі при довжині хвилі 400 нм в кюветі з товщиною шару 10 мм, використовуючи відповідний компенсаційний розчин.

Вміст суми флавоноїдів в екстракті (X) у відсотках та в перерахунку на лютеолін, розраховували за формулою:

$$X = \frac{A \cdot 25}{E \cdot V_a \cdot 1},$$

де X – масово-об'ємна частка суми флавоноїдів в екстракті, у відсотках;

A – оптична густина випробуваного розчину;
 E – питомий показник поглинання при довжині хвилі 400 нм для лютеоліну 549;

V_a – об'єм аліквоти досліджуваного екстракту, взятої для аналізу, у мл.

Результати визначення кількісного вмісту суми флавоноїдів в екстрактах приймочок зі стовпчиками кукурудзи наведено у таблиці 1.

Як показують результати, наведені у таблиці 1, найбільша кількість флавоноїдів міститься в екстракті, що був отриманий з використанням 50 % спирту етилового. Таким чином, 50 % спирт етиловий – кращий екстрагент флавоноїдів з приймочок зі стовпчиками кукурудзи та може застосовуватись як при технологічному одержанні екстрактів, так і з аналітичною метою – при отриманні спиртових вилучень для контролю якості даної лікарської сировини.

Таблиця 1. Результати визначення суми флавоноїдів в екстрактах приймочок зі стовпчиками кукурудзи

№ за/п екстракту	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Концентрація спирту, %	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	95
Сума флавоноїдів у перерахунку на лютеолін, % 10^{-3}	2,68	2,43	13,20	19,34	22,84	31,31	25,85	23,93	17,93	6,14	3,71

Висновки. Запропоновано методику кількісного визначення суми флавоноїдів в екстрактах приймочок зі стовпчиками кукурудзи з перерахун-

ком вмісту на лютеолін або лютеолін-7-глюкозид. Кращим екстрагентом флавоноїдів з приймочок зі стовпчиками кукурудзи є 50 % спирт етиловий.

Література

1. Гродзінський А.М. Лікарські рослини: Енциклопедичний довідник / А. М. Гродзінський. – К.: Олімп, 1992. – С. 224–225.
2. Чекман І. С. Клінічна фітотерапія / І. С. Чекман. – К.: Видав. А.С.К., 2003. – 552 с.
3. Евдокимова О. В. Валидація методики кількісного визначення сумми флавоноїдів в столбиках с рыльцами кукурузы / О. В. Евдокимова // Фармація. – 2008. – № 7. – С. 14-17.
4. Державна Фармакопея України. – 1-ше вид. –

- Харків : Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2001. – 556 с.
5. Державна Фармакопея України. – 1-ше вид. – Харків : Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – Доповнення 2. – 2008. – 620 с.
6. Государственная фармакопея СССР. – Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М. : Медицина, 1989. – 400 с.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ СУММЫ ФЛАВОНОИДОВ В ЭКСТРАКТАХ СТОЛБИКОВ С РЫЛЬЦАМИ КУКУРУЗЫ

О. И. Езерская, Т. Г. Калынюк, Л. В. Вронска¹

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

¹Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

Резюме: определено количественное содержание флавоноидов в экстрактах рылец со столбиками кукурузы и исследована его зависимость от концентрации спирта этилового.

Ключевые слова: рыльца со столбиками кукурузы, флавоноиды, количественное определение, экстракты.

THE DETERMINATION OF FLAVONOIDS SUM IN ZEAЕ MAYDIS STYLI CUM STIGMATIS EXTRACTS

O. I. Yezercka, T. H. Kalynyuk, L. V. Vronska¹

Lviv National Medical University by Danylo Halytskyi

¹Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Summary: there was determined the quantitative content of flavonoids in extracts zeaе maydis styli cum stigmatis and investigated its dependence on the concentration of ethyl alcohol.

Key words: zeaе maydis styli cum stigmatis, flavonoids, assay, extracts.

Рекомендована д-м фармац. наук, проф. І. А. Мазуром

УДК 543.554: 615.451.2:547.295.1

РОЗРОБКА І ВАЛІДАЦІЯ ПОТЕНЦІОМЕТРИЧНОЇ МЕТОДИКИ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ СУМИ ОРГАНІЧНИХ КИСЛОТ У НАСТОЙЦІ ВАЛЕРІАНИ

©Л. В. Вронська

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Резюме: розроблено потенціометричну методику кількісного визначення суми органічних кислот у настійці валеріани. Досліджено лінійність, правильність і прецизійність запропонованої методики. Встановлено, що вміст суми органічних кислот у настійках валеріани вітчизняного виробництва становить більше 0,2 %.

Ключові слова: настійка валеріани, потенціометричне титрування, валідація, стандартизація.

Вступ. Для стандартизації рослинних лікарських засобів (ЛЗ) найбільш відповідними є придатними є високоселективні хроматографічні методи, використання яких широко передбачається в монографіях останніх редакцій провідних фармакопей світу і специфікаціях виробників для контролю якості лікарської рослинної сировини (ЛРС), рослинних препаратів і ЛЗ [1-5]. Однією з переваг цих методів є можливість одночасної ідентифікації і кількісного визначення біологічно активних речовин (БАР) або маркерів без тривалих і працемістких операцій розділення, концентрування і виділення. Разом з тим висока роздільна здатність цих методів створює, в окремих випадках, труднощі при аналізі та інтерпретації одержаних результатів. Але навіть порівняльне використання, без розшифрування, одержаних цими методами хроматограм за принципом "відбитків пальців", дозволяє вирішувати більшість вищезазначених завдань зі встановлення тотожності ЛЗ рослинного походження. Разом з тим, не знаючи тієї/того БАР/маркера, які б відповідали за біологічну активність ЛЗ, раціонально застосовувати сумарні фізико-хімічні методи кількісного визначення, як от спектрофотометрія, титриметрія. Саме цим підходом для

розробки методики кількісного визначення БАР у настійці валеріани ми скористалися.

Вітчизняні виробники контролюють у настійці валеріани кількісний вміст суми органічних кислот у перерахунку на кислоту валеріанову, починаючи практично від моменту її виробництва [6]. Для аналізу використовують кислотно-основне титрування з фенолфталеїном або пряме, або зворотне після лужного гідролізу естерів. В обох випадках спільним недоліком є, по-перше, фіксація кінцевої точки титрування, а не точки еквівалентності, по-друге, встановлення кінцевої точки титрування є дуже утруднене: червоно-коричневе забарвлення розчину повинно змінитись на малиново-рожеве. Стратегічний напрямок титриметричних методик у Європейській фармакопеї (і, відповідно, в ДФУ) – повна відмова від індикаторного титрування і перехід на потенціометричне титрування.

Тому метою нашої роботи була розробка методики кількісного визначення суми органічних кислот у настійці валеріани із заміною індикаторного титрування на фізико-хімічне.

Методи дослідження. Дослідження проводили на 10 зразках настійки валеріани 5 вітчизняних виробників (табл. 1).

Таблиця 1. Перелік настійок валеріани, використаних для кількісного визначення суми органічних кислот

№ зразка	Виробник	№ серії	Термін придатності
1	ВАТ "Тернофарм"	70509	VI.2014
2	ВАТ "Тернофарм"	60410	05.15
3	ВАТ "Тернофарм"	100510	06.15
4	ЗАТ Фармацевтична фабрика "Віола"	310610	06/15
5	ЗАТ Фармацевтична фабрика "Віола"	380710	07/15
6	ЗАТ Фармацевтична фабрика "Віола"	420810	08/15
7	ВАТ "Фітофарм", м. Артемівськ	151010	X 2015
8	ТОВ ДКП "Фармацевтична фабрика", м. Житомир	250409	04.14
9	ДП "Агрофірма Ян" ПП "Ян"	320710	07.15
10	ДП "Агрофірма Ян" ПП "Ян"	380810	08.15

Приготування стандартного розчину натрій гідроксиду та його стандартизацію виконували відповідно до вимог ДФУ [2].

Для потенціометричних вимірювань використовували мікропроцесорний рН/іон-метр AI 123 (Україна) (індикаторний електрод – скляний, електрод порівняння – хлорсрібний) та автоматичний титратор T-50 Mettler Toledo із застосуванням електроду DGI 111-SC (для водних розчинів (Mettler Toledo)).

Встановлення точки еквівалентності виконували шляхом її фіксації за кривими $E-V_T$, $pH-V_T$, $DE/DV-V_T$, $\Delta pH/\Delta V-V_T$. При ручному режимі вимірювання значення потенціалу або рН попередньо розраховували і будували відповідно інтегральні та диференціальні криві титрування.

Результати й обговорення. Попередньо було досліджено вплив кількості доданої до настійки води на прецизійність встановлення точки еквівалентності. Класично, відповідно до вимог ДФ Х, до 10 мл настійки додають 150 мл води і титрують 0,1 моль/л розчином натрій гідроксиду в присутності фенолфталеїну. Дода-

вання такої кількості води невиправдане і шкідливе через: збільшуючи об'єм розчину, зменшують у ньому концентрацію визначуваних органічних, і так за власною природою, слабких кислот. Для кривої титрування слабкої кислоти стрибок титрування є обмеженим і невеликим, тому вибір індикатора також дуже обмежений. Додаючи воду і розбавляючи визначуваний розчин у більш ніж 15 разів, зменшують величину стрибка титрування аж до його зникнення, що практично унеможливорює вибір індикатора і, власне, саму фіксацію кінцевої точки титрування. Але пояснення цьому розбавленню є: без розведення розчину водою на темному червоно-бурому забарвленні настійки ніколи не побачити кінцевої точки титрування.

Тому ми попередньо дослідили, як впливає кількість доданої води на вигляд кривої титрування і на прецизійність встановлення точки еквівалентності. На рисунку 1 наведені криві потенціометричного титрування 10 мл настійки, а також криві її титрування після попереднього додавання до неї 10 і 20 мл води відповідно.

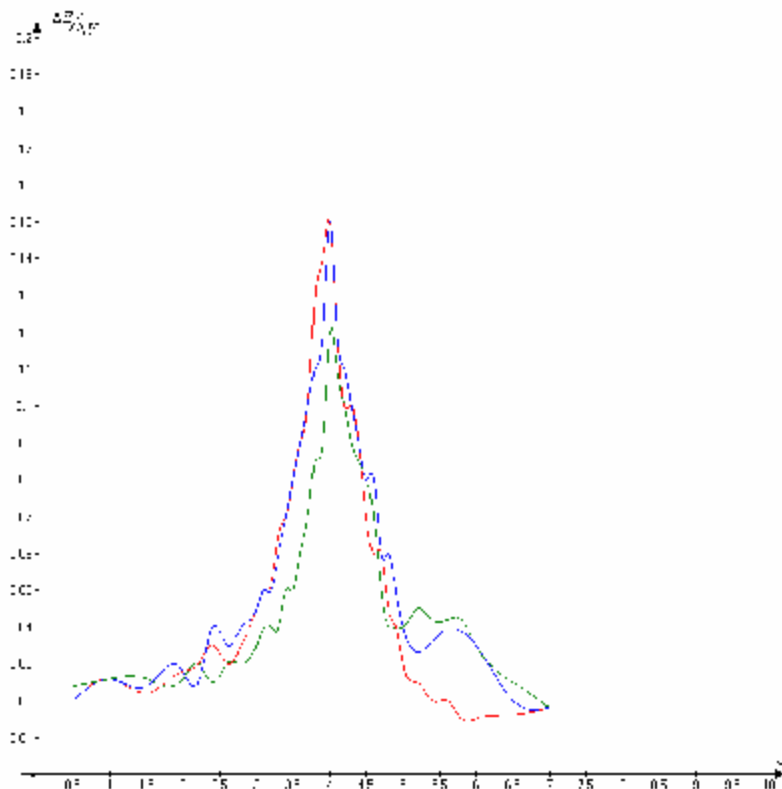


Рис. 1. Диференціальні криві потенціометричного титрування настійки валеріани: 1 – настійка валеріани, 2 – настійка валеріани з додаванням 10 мл води, 3 – настійка валеріани з додаванням 20 мл води. Вміст суми органічних кислот у перерахунку на валеріанову становить 0,327 %.

Як видно з рисунка 1, додавання води не впливає на прецизійність встановлення точки еквівалентності, вона відповідає одному й тому ж об'єму титранта. Вигляд диференціальної кривої в усіх трьох випадках є аналогічним. Тому при розробці титриметричної методики ми зупинили вибір на додаванні 20 мл води, тоді при загаль-

ному об'ємі досліджуваного розчину 30 мл електроди будуть добре занурені у розчин.

У вибраних умовах титрування було проведено визначення вмісту кислот для цієї ж настійки, але з побудовою диференціальної кривої титрування в координатах $\Delta pH/\Delta V - V$ (рис. 2).

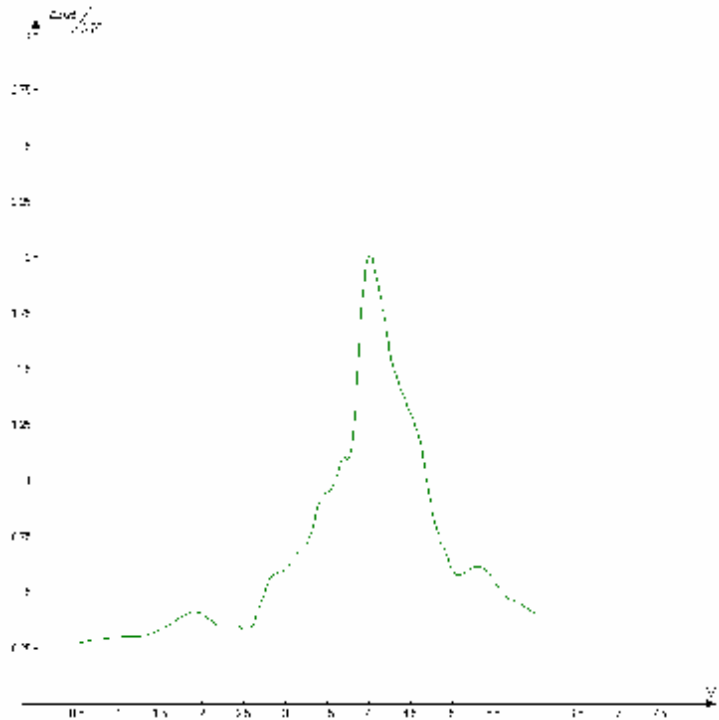


Рис. 2. Диференціальна крива потенціометричного титрування настойки валеріани. Вміст суми органічних кислот у перерахунку на валеріанову становить 0,327 %.

Як видно з рисунка 2, вимірювання рН розчину в процесі титрування та наступний розрахунок і побудова диференціальної кривої титрування не змінили вигляд кривої і не вплинули на прецизійність встановлення точки еквівалентності. Таким чином, при потенціометричному титруванні настойки валеріани можна проводити вимірювання зміни потенціалу або зміни рН розчину в процесі додавання титранта.

На даний час потенціометричне титрування є автоматизованим. Для цього застосовуються ав-

томатичні титратори, у яких подача і вимірювання об'єму титранта, розрахунок і побудова кривих титрування у бажаних координатах, і навіть розрахунок вмісту, є автоматичними, що дозволяє відкинути суб'єктивізм і можливі похибки вимірювання об'єму титранта чи значення рН або потенціалу. Нами проаналізована така ж серія настойки шляхом титрування на автоматичному титраторі і визначено вміст суми органічних кислот у перерахунку на валеріанову. Відповідні криві титрування зображені на рисунку 3.

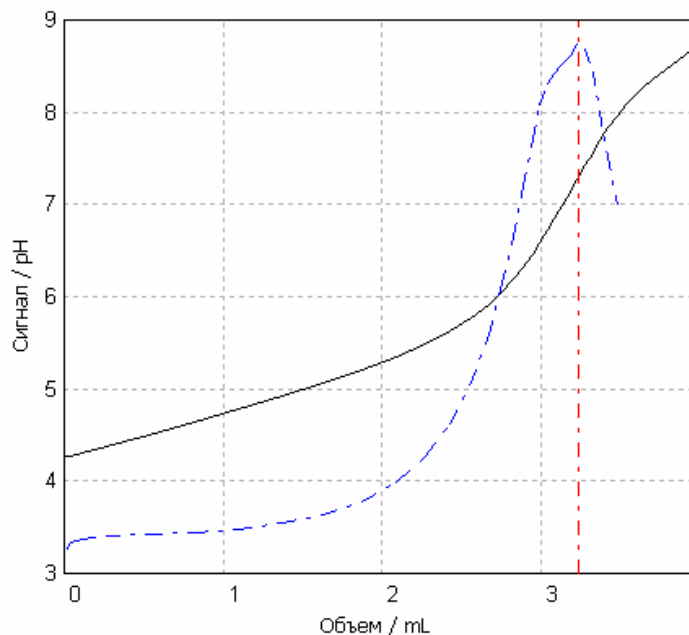


Рис. 3. Диференціальна крива потенціометричного титрування настойки валеріани. Вміст суми органічних кислот у перерахунку на валеріанову становить 0,330 %.

Як видно з рисунка 3, інтегральна і диференціальна криві титрування дозволяють чітко встановити точку еквівалентності. А різниця визначення кількісного вмісту при титруванні титрантами з різною концентрацією, у різні дні і на різному обладнанні прирівнюється до визначення відтворюваності методики, тобто визначення/встановлення точності міжлабораторного експерименту.

Таблиця 2. Результати вивчення впливу розбавлення настойки валеріани на прецизійність встановлення точки еквівалентності

V настойки, мл	V доданої води, мл	V _T , мл	Вміст суми кислот, %
10	10	3,156	0,332
10	20	3,157	0,332
10	30	3,148	0,331
10	40	3,108	0,327
10	50	3,112	0,328
		$\bar{V} = 3,136$	$W = 0,330$

Таким чином запропонована методика може застосовуватись для об'єктивного визначення вмісту суми органічних кислот у настойці валеріани. Детальні умови її застосування описані нижче.

Методика кількісного визначення суми органічних кислот у настойці валеріани. 10 мл препарату поміщають в стакан для титрування, додають 20 мл води і титрують 0,1 моль/л розчином натрій гідроксиду потенціометрично, застосовуючи скляний з водневою функцією електрод індикаторний і хлорсрібний, як електрод порівняння. При застосуванні автоматичного титратора застосовують електрод DGI 111-SC (Mettler Toledo) або аналогічний для водних розчинів з діапазоном вимірювання pH від 0 до 14.

Вміст суми органічних кислот (X) у перерахунку на валеріанову розраховують, використовуючи дані титрування, за формулою:

$$X = \frac{V_T \cdot K_n \cdot 0,01021}{V} \cdot 100,$$

де X – масово-об'ємна частка суми органічних кислот у препараті, у %;

Таблиця 3. Вміст суми органічних кислот у настойках валеріани різних виробників за результатами потенціометричного титрування (n=5, P=0,95)

№ зразка	Вміст, %
1	0,433 ± 0,003
2	0,227 ± 0,003
3	0,328 ± 0,002
4	0,212 ± 0,002
5	0,210 ± 0,002
6	0,321 ± 0,003
7	0,207 ± 0,002
8	0,398 ± 0,003
9	0,319 ± 0,003
10	0,211 ± 0,002

Отримана відносна похибка (від середнього арифметичного) становить 0,46 %, що задовольняє критеріальні фармакопейні вимоги.

Додатково було досліджено вплив кількості доданої води на точність встановлення точки еквівалентності при автоматичному титруванні із застосуванням електрода DGI 111-SC (Mettler Toledo). Результати визначення наведені у таблиці 2.

V_T – об'єм 0,1 моль/л розчину натрій гідроксиду, витраченого на титрування, в мл;

V – об'єм препарату, взятого для аналізу, в мл;

K_n – коефіцієнт поправки до концентрації розчину натрій гідроксиду;

0,01021 – титр 0,1 моль/л розчину натрій гідроксиду за валеріановою кислотою.

Результати визначення вмісту суми органічних кислот у настойках валеріани різних виробників, визначені за запропонованою методикою, наведено у таблиці 3. Як випливає з представлених даних, усі зразки настоек валеріани витримують вимоги ДФ X за показником "Кількісне визначення" – не менше 0,2 % у перерахунку на кислоту валеріанову.

Кожна методика повинна бути провалідована. Титриметрія, на відміну від багатьох фізичних і фізико-хімічних методів аналізу, є неспецифічним методом кількісного визначення. Тому завдання валідації кількісних титриметричних методик – переконатися у тому, що в процесі титрування результати кількісного визначення отримуються з необхідною точністю і прецизій-

ністю та не виходять за регламентовані допуски, наприклад $\pm 1\%$. Інші речовини, присутні у субстанції або ГЛЗ, як домішки або що, також можуть титруватись, але їхній вплив не повинен спотворювати загальний результат визначення – результати не повинні виходити за регламентовані допуски.

Таким чином, при валідації запропонованої методики нами досліджувались наступні валідаційні характеристики: лінійність, правильність і прецизійність.

При вивченні характеристики лінійності досліджували діапазон 50-150 % від номінального вмісту, тобто для титрування відбирали аліквоти об'ємом 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14 і 15 мл, які

зважували на аналітичних вагах для точнішого переведення у нормалізовані координати. До кожної проби додавали необхідну кількість води до загального об'єму розчину 30 мл. Отримані проби титрували, вимірювали об'єм титранту, витраченого на титрування, та розраховували вміст суми органічних кислот. Результати вимірювань та розрахунків представлені у таблиці 4. Проведення розрахунків та висунення критеріальних вимог здійснювали відповідно до [7].

Виходячи зі значень коефіцієнта кореляції та виконання критеріальних вимог щодо правильності регресійної прямої, можна стверджувати про виконання лінійності і прийнятність методики за цією характеристикою.

Таблиця 4. Результати дослідження валідаційних характеристик методики кількісного визначення суми органічних кислот

№ за/п	V _{із} , мл	V _{і,норм} , %	V _{Т,вимір} , мл	V _{Т,норм} , %	Критеріальні вимоги і прийнятність	
1	5	50,10	2,038	49,98	Рівняння прямої: $V_{Т,норм} = 1,0019 \cdot V_{і,норм} - 0,1575$ Тангенс кута нахилу: $b = 1,0019$ Точка перетину з віссю ординат: $a = -0,1575$ Коефіцієнт кореляції: $r = 0,99999$	
2	7	69,95	2,856	70,06		
3	8	79,96	3,258	79,92		
4	9	90,09	3,674	90,12		
5	10	100,00	4,077	100,00		
6	11	110,05	4,485	110,00		
7	12	120,10	4,901	120,20		
8	14	139,85	5,710	140,05		
9	15	148,95	6,076	149,03		
Коефіцієнт кореляції: $r = 0,99999$					$r > 0,99894$	виконується
Правильність регресійної прямої δ_{RL} : $\delta_{RL, 80} = 0,3869$ $\delta_{RL, 120} = 0,3213$					$\delta_{RL} \leq 1,0667$	Виконується за критерієм практичної незначущості
Статистична незначущість $a = -0,1575$ $ b - 1 = 0,0019$					$\leq 0,7777$ $\leq 0,0074$	Виконується за критеріями статистичної незначущості

Для всіх точок прямої виконуються критерії статистичної і практичної незначущості систематичної похибки, тому приймається рішення про витримування для даної методики правильності і прецизійності.

Таким чином, розроблена методика може застосовуватись для аналізу настоек валеріани та її рідких екстрактів. Узагальнюючи отримані результати кількісного визначення та враховуючи стан вітчизняного фітохімічного виробництва, раціонально залишити показником добро-

якості настоек валеріани при її стандартизації сумарний вміст суми органічних кислот з кількісним критерієм – не менше 0,2 %.

Висновки. Розроблена потенціометрична методика кількісного визначення суми органічних кислот у настоек валеріани. Досліджено її лінійність, правильність і прецизійність. Встановлено, що проаналізовані зразки настоек валеріани вітчизняних виробників містять більше 0,2 % органічних кислот у перерахунку на валеріанову.

Література

1. Аналіз методів стандартизації кореневищ із кореня валеріани та препаратів на їх основі за вмістом діючих речовин / О. В. Середя, Л. О. Середя, В. О. Бовтенко [та ін.] // Фармаком. – 2007. – № 2. – С. 41 – 54.
2. Державна Фармакопея України. – 1-ше вид. – Х.:

PIPEГ, – 2001. – 556 с.

3. Державна Фармакопея України. Доповнення 2. – Х.: PIPEГ, 2008. – 603 с.

4. European Pharmacopoeia 7-ed. Electronic version – 3357 p.

5. Сур С. В. Методологія оцінки якості рослинних лікарських засобів на підставі результатів, одержаних за допомогою сучасних аналітичних методик / С. В. Сур // Фармацевтичний журнал. – 2002. – № 3. – С. 64 -70.
6. Государственная Фармакопея СССР. – X-е изд. –

М.: Медицина, 1968. – 1076 с.

7. Стандартизированная процедура валидации количественных методик титрования лекарственных средств / А. И. Гризодуб, Д. А. Леонтьев, С. О. Чикалова [и др.] // Фармаком. – 2009. – № 2. – С. 5 – 29.

РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ ПОТЕНЦИОМЕТРИЧЕСКОЙ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ СУММЫ ОРГАНИЧЕСКИХ КИСЛОТ В НАСТОЙКЕ ВАЛЕРИАНЫ

Л. В. Вронска

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

Резюме: разработана потенциометрическая методика количественного определения суммы органических кислот в настойке валерианы. Исследовано линейность, правильность и прецизионность предложенной методики. Установлено, что содержание суммы органических кислот в настойках валерианы отечественного производства составляет более 0,2 %.

Ключевые слова: настойка валерианы, потенциометрическое титрование, валидация, стандартизация.

DEVELOPMENT AND VALIDATION OF POTENTIOMETRIC METHOD FOR QUANTITATIVE DETERMINATION OF ORGANIC ACIDS AMOUNT IN VALERIAN TINCTURE

L. V. Vronska

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Summary: potentiometric method of quantitative determination of the organic acids amount in the valerian tincture was developed. Linearity, accuracy and precision of the proposed method was investigated. It was established that the amount of organic acid content in valerian tinctures of domestic production amounts is more than 0.2 %.

Key words: tincture of valerian, potentiometric titration, validation, standardization.

Рекомендована д-м фармац. наук, проф. В. В. Трохимчуком

УДК 615.15:002:615.242

АНАЛІЗ ДИНАМІКИ ДОКАЗОВИХ ДАНИХ ПРО ЛІКАРСЬКІ РОСЛИННІ ЗАСОБИ У БАЗІ КОКРАНА

© **І. Г. Мудрак***, **О. М. Заліська**

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Резюме: у статті за оригінальною методикою проведено аналіз доказової інформації про лікарські рослинні засоби за 2000–2011 рр. у міжнародній базі Кокрана. Встановлено структуру і показники динаміки про рослинні препарати та методи альтернативної медицини. Обґрунтовано і підготовлено інформаційне забезпечення неперервної освіти провізорів про рослинні препарати за даними доказової медицини.

Ключові слова: лікарські рослинні засоби, база Кокрана, доказова фітотерапія.

Вступ. Інтегральний розвиток доказової медицини і фармакоекономіки у провідних країнах світу та зростання обсягів реалізації фітотерапевтичних препаратів на світовому ринку зумовили необхідність оцінювати лікарські рослинні засоби (ЛРЗ) за показниками доведеної ефективності, безпечності й економічних вигад для пацієнтів та охорони здоров'я в цілому [17]. За даними ВООЗ, у 75 країнах світу діють законодавчі акти щодо використання ЛРЗ [16]. У Державній Фармакопеї України (2008) затверджені вимоги до ЛРЗ, а Державний формуляр лікарських засобів (2009–2011) містить значну кількість ЛРЗ, що зумовлює необхідність аналізу джерел доказової медицини про ЛРЗ [3].

Відповідно до Концепції розвитку фармацевтичного сектора галузі охорони здоров'я України на 2011–2020 рр. (Наказ МОЗ від 13.09.2010 р. № 769) передбачається створення єдиного інформаційного поля у фармації для забезпечення об'єктивною, оперативною, повною, обґрунтованою, доказовою та доступною інформацією про лікарські засоби, що актуально і для рослинних препаратів [12].

Методи дослідження. Дослідження ефективності ЛРЗ широко проводяться в Україні [1, 2, 4, 5, 13–15]. Авторами статті були обґрунтовані методики інформаційного, фармакоекономічного аналізу ЛРЗ, інформаційного забезпечення, зокрема, виданий інформаційний лист, який впроваджений у практику закладів охорони здоров'я України [8–10]. За вищевказаною оригінальною методикою аналізу [9] ЛРЗ проводиться вивчення фітотерапевтичних засобів для лікування респіраторних захворювань [6].

Аналіз літератури показав, що в Україні опубліковано мало доказових даних про ЛРЗ. Че-

рез впровадження в Україні формулярної системи доцільним є при перегляді Державного, регіональних і локальних формулярів враховувати доведену ефективність ЛРЗ. Доцільним є оптимізація навчального процесу провізорів із питань доказової фітотерапії.

Метою цього дослідження було провести аналіз динаміки доказових даних про ЛРЗ у міжнародних центрах, зокрема у базі Кокрана за 2000–2011 рр., встановити показники оновлення інформації про ЛРЗ.

Результати й обговорення. На першому етапі було виявлено, які діють спеціалізовані центри та бази інформації про ЛРЗ. Найбільші центри – це Національний центр альтернативної медицини (National Center for Complementary and Alternative Medicine), відділ Національного інституту раку, у Колумбійському університеті – центр Розенталя, які спеціалізуються на зборі даних про ефективність ЛРЗ при онкологічних захворюваннях, ревматоїдному артриті, менопаузних розладах, гепатиті С. Ці бази даних містять монографії на лікарські рослини про ефективність і побічні дії за даними рандомізованих досліджень, які проводилися у США.

Слід констатувати, що порівняно з 2007 роком станом на 01.06.2011 р. збільшилась кількість центрів інформації про ЛРЗ, які спеціалізуються на вивченні ефективності дієтичних, біологічно активних добавок (Dietary Supplements), причому інформація у базах диференціюється для спеціалістів та споживачів [16].

Вивчення джерел у мережі Інтернет проводили у два етапи за 2000–2007 рр та 2008–2011 рр. За опрацьованою нами методикою [9] був проведений інформаційний аналіз даних про ЛРЗ у базі Кокрана (www.cochrane.org), яка містить систематичні огляди про ефективність

(безпе́чність) ЛРЗ за результатами мета-аналізу проведених досліджень у світі.

Аналіз релевантних публікацій у базі даних Кокрана за 2000–2007 рр. за пошуковими словами “herbal medicine”, “plant”, показав, що наявні 24 систематичні огляди про застосування лікарських рослин, китайських трав при лікуванні різних захворювань.

На другому етапі вивчення бази Кокрана за 2008–2011 рр. показало стрімке збільшення кількості систематичних оглядів і протоколів про ЛРЗ. Станом на 01.06.2011 р. наявні 189 оглядів і протоколів про застосування ЛРЗ при різних захворюваннях. Отже, показник зростання інформації про ЛРЗ у базі Кокрана становить 7,9 раза. Це пов'язано з діяльністю спеціально-

го відділу у Товаристві Кокрана (Complementary Medicine Field), який проводить аналіз опублікованих джерел інформації про методи, заходи додаткової та альтернативної медицини (у вітчизняній термінології – народної і нетрадиційної медицини), у тому числі ЛРЗ.

Слід вказати, що у базі Кокрана цей відділ уже підготував 555 систематичних оглядів і протоколів про методи, заходи і засоби додаткової та альтернативної медицини. Водночас за досліджуваний період 3,2 % з цієї сукупності оглядів були вилучені через появу нових даних результатів рандомізованих досліджень, що свідчить про постійне оновлення інформації. Цікавою є структура систематичних оглядів про методи, заходи додаткової та альтернативної медицини, що подано на рисунку 1.

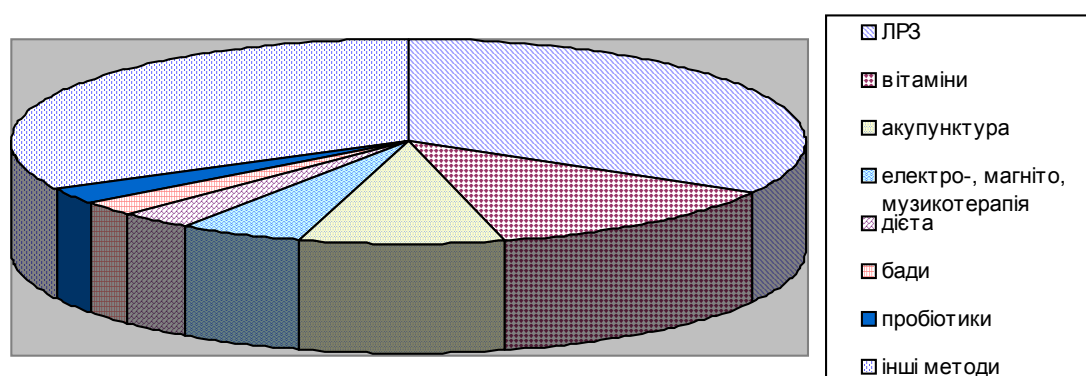


Рис. 1. Структура систематичних оглядів про методи, заходи і засоби додаткової та альтернативної медицини у базі Кокрана.

Як свідчать дані рисунка 1, основну питому вагу серед оглядів і протоколів додаткової та альтернативної медицини у базі Кокрана займають публікації про ЛРЗ. Цікавими є результати мета-аналізу прийому вітамінів, пробіотиків, біологічно активних добавок, дієти та інших заходів, методів лікування.

Розглянемо, як подано інформацію про ефективність ЛРЗ на прикладі журавлини лікарської (*Vaccinium macrocarpon*) у базі Кокрана [18, 19]. У двох систематичних оглядах проаналізовано дані щодо ефективності профілактики та лікування інфекцій сечостатевої системи. Встановлено механізм дії журавлини лікарської, який базується не лише на зміні реакції сечі в кислу сторону, як вважали раніше, а завдяки наявності деяких речовин, які запобігають прикріпленню бактерій до клітин сечовивідних шляхів, вмісту значної кількості саліцилової кислоти.

Експертами знайдено 10 досліджень, які включали 1 049 пацієнтів, які профілактично приймали сік журавлини порівняно з групою плацебо (7 досліджень), таблетки (2), комбіновано сік і таблетки (1). З використанням статистичних методів виявлено, що приймання пре-

паратів з журавлини значно знижує рівень захворюваності на сечостатеві інфекції протягом 12 місяців (відношення шансів $OR=0,65$, $p=95\%$) порівняно з групою плацебо. Більш доведена ефективність у групі жінок з рецидивуючими інфекціями, ніж у літніх чоловіків. Висновки авторів мета-аналізу такі: існує ряд доказів, що журавлинний сік може зменшити кількість симптомів сечостатевих інфекцій у жінок, особливо з рецидивуючою інфекцією. Така ефективність є менше доведена для інших груп пацієнтів. Оптимальні дози і лікарські форми (сік чи капсули з соком) поки що не встановлені, що вимагає ретельно контрольованих досліджень [18].

Щодо ефективності лікування препаратами журавлини експертами після ретельного пошуку у базах даних не виявлено рандомізованих клінічних досліджень, які би оцінювали ефективність лікування інфекції сечовивідних шляхів. Таким чином, на даний час немає жодних доказів належної якості, які б свідчили, що сік журавлини ефективний для лікування інфекції сечовивідних шляхів. Експерти рекомендують провести добре розроблені рандомізовані дослідження, щоб оцінити ефективність журавлинного соку в лікуванні

сечостатевих інфекцій. Результати повинні включати такі показники, як зниження симптомів, стерилізація сечі, побічні ефекти і прихильність до терапії. Дозування (кількості і концентрації) і тривалість терапії повинні бути оцінені [19].

Висновки. Таким чином, встановлено зростання доказової інформації у 8 разів про ЛРЗ у базі Кокрана за 2008–2011 рр., що вимагає впровадження навчальних матеріалів в освітній процес провізорів для надання належної фармацевтичної опіки. Нами були узагальнені деякі

доказові дані про ЛРЗ, підготовлені навчальні матеріали, які використовуються у до- і післядипломній підготовці провізорів [7, 9].

Моніторинг міжнародних даних про ЛРЗ та створення Національного центру фармацевтичної інформації про ЛРЗ і за результатами досліджень лікарських рослин, фітопрепаратів в Україні є необхідним для забезпечення об'єктивною, повною інформацією спеціалістів та споживачів для раціонального використання у практиці охорони здоров'я.

Література

1. Гарник Т.П. Современная фитотерапия: природная сокровищница здоровья плюс новые технологии // Медична газета "Здоров'я України". – 200. – № 1. – С. 6–7.
2. Гриценко О. М. Лікознавство і закони Всесвіту / О. М. Гриценко, М. В. Курик // Медичний Всесвіт. – 2002. – № 1. – С. 1–3.
3. Державний формуляр лікарських засобів України / В. Т. Чумак, В. І. Мальцев, А. М. Морозова [та ін.]. – Випуск другий. – К.: Морион, 2010. – 845 с.
4. Дрогвоз С. М. Преимущества силибинина в терапии заболеваний печени / С. М. Дрогвоз, Е. Г. Щекина // Сучасна гастроентерологія. – 2008. – № 2. – С. 49–52.
5. Кобзар А. Я. Фармакогнозія в медицині / А. Я. Кобзар: монографія. – Київ, 2004. – 476 с.
6. Макух Х. І. Застосування лікарських засобів рослинного походження для лікування респіраторних захворювань за принципами доказової медицини / Х. І. Макух // Матеріали VI Всеукраїнської науково-практичної конференції з клінічної фармакології. – Вінниця, 10-11 листопада, 2010. – С. 283.
7. Методичні рекомендації з безперервної професійної освіти з фармакоєкономіки для провізорів зі спеціальностей "Організація та управління фармацією", "Загальна фармація" між передатестаційними циклами / [О. М. Заліська, М. В. Слабий, Б. Л. Парновський, І. Г. Мудрак]. – Львів, 2009. – 18 с.
8. Мудрак І. Г. Фармакоєкономічні дослідження лікарських засобів рослинного походження, які використовуються в гастроентерології та урології: автореф. дис. ... канд. фармац. наук: спец.15.00.01 „Технологія ліків та організація фармацевтичної справи. – Львів, 2009. – 22 с.
9. Мудрак І. Г. Методика інформаційного забезпечення про рослинні лікарські засоби за даними доказової медицини / І. Г. Мудрак : [Інформац. лист] – МОЗ України, Укрмедпатентінформ. – Київ, 2008. – 3 с.
10. Мудрак І. Г. Оптимізація інформаційного забезпечення про лікарські рослинні засоби за даними доказової медицини / І. Г. Мудрак, О. М. Заліська // Фармацевтичний часопис. – 2010. – № 4. – С. 64–67.
11. Про затвердження Концепції розвитку фармацевтичного сектору галузі охорони здоров'я України на 2011–2020 рр. : Наказ МОЗ України від 13.09.2010 р. № 769 // Офіційний вісник. – 2010. – № 12. – С. 14–18.
12. Про введення в дію Доповнення 2 до Державної Фармакопеї України 1-го видання : Наказ МОЗ України від 29.01.2008 р. № 33 // Офіційний вісник. – 2008. – № 4. – С. 56–57.
13. Харченко Н. Сучасні гепатопротектори в лікуванні хворих із хронічними ураженнями печінки / Н. Харченко // Ліки України. – 2004. – № 3. – С. 14–18.
14. Чекман І. С. Клінічна фітотерапія / І. С. Чекман. – К.: А.С.К., 2003. – 552с.
15. Dietary Supplements Labels Database. [Електронний ресурс] – Режим доступу до інформації: <http://dietarysupplements.nlm.nih.gov/dietary>
16. Guidelines for the Assessment of Herbal Medicines. Geneva, World Health Organization, 1991 (WHO/TRM/91.4) [Електронний ресурс] – Режим доступу до інформації : http://who.int/hq/1991/WHO_TRM_91
17. Legal status of traditional medicine and complementary/alternative medicine: a worldwide review (document WHO/EDM/TRM/2001.2). Geneva, World Health Organization, 2001. [Електронний ресурс]. – Режим доступу до інформації: http://who.int/_publications/2001/9241593237_part4.pdf
18. R. G. Jepson Cranberries for preventing urinary tract infections / R. G. Jepson, J. C. Craig // The Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2011. – Issue 6, Copyright © 2011 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley and Sons, Ltd.
19. Jepson R. G. Cranberries for treating urinary tract infections / R. G. Jepson, L. Mihaljevic, J. C. Craig // The Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2011. – Issue 6, Copyright © 2011 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley and Sons, Ltd.

АНАЛИЗ ДИНАМИКИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ИНФОРМАЦИИ О ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВАХ В БАЗЕ КОКРАНА

И. Г. Мудрак, О. М. Залиская

*Винницкий национальный медицинский университет имени М. И. Пирогова
Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого*

Резюме: в статье проведено исследование базы данных Кокрана о лекарственных растительных средствах за 2005–2011 гг. Выявлено значительное увеличение информации о ЛРС в период 2008–2011 гг., показатель роста систематических обзоров о растительных препаратах 7,9 раза. Внедрены учебные материалы по вопросам доказательной фитотерапии в до- и последиplomную подготовку провизоров.

Ключевые слова: лекарственные растительные средства, база Кокрана, доказательная фитотерапия.

ANALYSIS OF EVIDENTIAL INFORMATION ABOUT HERBAL MEDICINES IN COCHRANE DATABASE

I. H. Mudrak, O. M. Zaliska

*Vinnitsia National Medical University by M. I. Pyrohov
Lviv National Medical University by Danylo Halytskyi/*

Summary: in this article a study of the Cochrane database of medicinal herbal medicines for years 2005–2011, was conducted. There was revealed a significant increase of information about the herbal medicines for the period 2008–2011, the rate of growth of systematic reviews of herbal preparations 7.9 times. The training materials on evidence-based information about herbal medicines in pre- and post-graduate training of pharmacists were introduced.

Key words: herbal medicines, Cochrane data base, evidence-based phytotherapy.

Рекомендована д-м фармац. наук, проф. Т. Г. Калинюком

УДК 615.15:002

ІНФОРМАТИЗАЦІЯ МОНІТОРИНГУ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ОСТЕОПОРОЗУ

©А. А. Лендяк

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Резюме: проведено вивчення арсеналу антиостеопоротичних лікарських засобів та опрацьовано можливі шляхи оптимізації якості фармакотерапії остеопорозу. Спроектована структура експертної комп'ютерної системи «Інспектор фармакотерапії остеопорозу».

Ключові слова: остеопороз, антиостеопоротичні препарати, взаємодія лікарських засобів, експертні фармацевтичні системи.

Вступ. Остеопороз – це системне захворювання кісток, що характеризується зниженням кісткової маси в одиниці об'єму, порушенням мікроархітекtonіки кістки з підвищенням ризику виникнення переломів [1]. За даними експертів ВООЗ, остеопороз займає третє після захворювань серцево-судинної системи та цукрового діабету місце в рейтингу основних медико-соціальних проблем сучасності. Ситуацію з остеопорозом називають «мовчазною епідемією», тому що втрата маси кісткової тканини перебігає латентно і нерідко діагностується тільки після переломів [2].

Часто відсутність належної профілактики остеопорозу серед пацієнтів, які знаходяться в групі ризику, і відсутність своєчасного фармакотерапевтичного втручання призводять до спонтанних переломів, і, як наслідок, до різкого зниження якості життя пацієнта та до значного збільшення витрат системи охорони здоров'я. Тому проблема раціональної фармакотерапії та профілактики остеопорозу гостро стоїть на державному рівні і свідченням тому є ті факти, що їй присвячені розділ 7.7. Державного формуляра лікарських засобів III випуску (затвердженого наказом МОЗ України №159 від 23.03.2011р.); Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим з остеопорозом (затверджений наказом МОЗ України № 676 від 12.10.2006 р.) та Протокол №1.29. Профілактика захворювання на остеопороз (затвердженого наказом МОЗ України № 960 від 05.11.2010 р. «Про затвердження протоколів провізора») [3–5].

Завдання даної роботи – вивчення теоретичного арсеналу антиостеопоротичних лікарських засобів; здійснення аналізу листків-призначень хворим на остеопороз у розрізі раціональної фармакотерапії та опрацювання можливих шляхів оптимізації якості фармакотерапії остеопорозу.

Методи дослідження. Для аналізу застосування антиостеопоротичних лікарських засобів у стаціонарах було вивчено листки-призначення хворим з остеопорозом у Луцькій міській клінічній лікарні. Вибірка складала 80 листків-призначень, які були оформлені в період із липня 2010 року по квітень 2011 року. Середній вік пацієнтів склав 59 років; жінки склали 78 % вибірки, чоловіки – 22 %. Ранжування лікарських засобів, які призначали, здійснювали методом АВС-аналізу.

Результати й обговорення. Метою фармакотерапії остеопорозу є такий вплив на метаболізм кісткової тканини, який би міг призвести до підвищення її міцності (за рахунок попередження втрати мінеральної щільності кісткової тканини) та зменшення частоти виникнення остеопоротичних переломів і, як наслідок, забезпечення рухомості і якості життя [6].

Сьогодні існують різні терапевтичні можливості та безпечні й ефективні фармакологічні способи лікування, які довели швидкості впливу (протягом року) і здатність знижувати ризик перелому хребта на 65 % і ризик перелому кісток, відмінних від хребта, на 70 %. Важливо зробити вибір способу лікування з огляду на особливості пацієнта і його спосіб життя. Ускладнює вибір оптимального препарату той факт, що були проведені лише кілька досліджень, які порівнюють ефективність двох препаратів між собою, тому іноді складно вирішити, який з них є найефективнішим. Тому вибір лікарського засобу буде залежати як від ефективності, так і від інших параметрів, включно побічні ефекти, ціну й фактичну доступність на ринку.

Нами був проведений аналіз теоретичного арсеналу зареєстрованих в Україні препаратів для профілактики і лікування остеопорозу та встановлено, що він складає 78 торгових назв лікарських засобів з восьми фармакотерапевтичних груп:

- A11 – вітаміни – 22 торгові назви;
- G03 – гормони статевих залоз і препарати, що застосовуються при патології статевої сфери – 21 торгова назва;
- M05 – засоби, що застосовуються при захворюваннях кісток – 18 торгових назв;
- A12 – мінеральні добавки – 9 торгових назв;
- H05 – засоби, що регулюють кальцієвий обмін – 4 торгові назви;
- A14 – анаболічні агенти для системного застосування – 2 торгові назви;
- A16 – інші препарати, що впливають на травний тракт та метаболізм – 1 торгова назва;
- C10 – гіполіпідемічні препарати – 1 торгова назва.

Загалом існують такі фармакотерапевтичні групи лікарських засобів, які використовують для профілактики та етіологічного і патогенетичного лікування остеопорозу:

- антирезорбтивні препарати: сповільнюють стоншення кістки (бісфосфонати, замісна гормональна терапія, аналоги естрогену (селективні модулятори естрогенових рецепторів – SERM), тиболон і кальцитонін);
- кісткоутворюючі препарати: сприяють відновленню кісток (паратгормон);
- інші препарати з комплексним механізмом дії (стронцію ранелат, деносумаб).
- препарати кальцію й вітаміну D.

В Україні не зареєстровано жодного препарату паратгормону та деносумабу. Паратгормон і його аналоги продемонстрували значний вплив на мінеральну щільність кісткової тканини і кількість переломів при моно-використанні, а також в комбінації з антирезорбтивним агентом [7]. Міжнародне дослідження, у якому взяли участь жінки постменопаузального періоду з попереднім переломом хребта, показує, що паратгормон (теріпаратид) ефективний для лікування остеопорозу. Результати показали, що ризик перелому хребта знизився на 65% за 18 місяців лікування. Ризик переломів кісток, відмінних від хребта, знизився на 50%. Теріпаратид збільшує кісткову масу й поліпшує кісткову архітектуру.

Рецепторний активатор ядерного фактора каппа В ліганд (RANKL), протеїн, що виробляється остеобластами, зв'язується з рецепторним активатором ядерного фактора каппа В (RANK) і є первинним медіатором у диференціюванні остеокластів, їх активації й виживанні. Деносумаб є повністю людським моноклональним антитілом, що зв'язується з RANKL з високим ступенем спорідненості й специфічності й блокує взаємодію RANKL і RANK, імітуючи ендogenous антиостеокластичні ефекти остеопротегерину. У жінок постклімактеричного періоду з низькою

кістковою масою деносумаб підвищує мінеральну щільність кісткової тканини та знижує резорбцію кістки [8]. Зміни в мінеральній щільності кісткової тканини є статистично достовірними, порівняно із групою плацебо, у поперековому відділі хребта, стегнової кістки й дистальної третини променевої кістки. Проте впровадженню на фармацевтичний ринок України паратгормону та деносумабу перешкоджають фінансова недоступність даних лікарських засобів.

Для аналізу актуального застосування антиостеопоротичних лікарських засобів було вивчено 80 листків-призначень хворим з остеопорозом у Луцькій міській клінічній лікарні. За результатами їх опрацювання, за частотою призначень можна розділити антиостеопоротичні лікарські засоби на три групи.

• Група А – препарати, які призначають найчастіше (домінуючі в призначеннях препарати). Це препарати кальцію та вітамін D – частота призначень 98,5% сумарно за різними торговими найменуваннями та бісфосфонати (алендронові кислота, ібандронова кислота тощо) – 57,5% сумарно за різними торговими найменуваннями.

• Група В – препарати, які призначають із середньою частотою. Це стронцію ранелат – частота призначень 17,5%, естрогени та селективні модулятори рецепторів естрогена – 11,5 % та кальцитоніни – 11,5%.

• Група С – препарати, що призначають із низькою частотою. Це препарати анаболічних стероїдів та гомеопатичні лікарські засоби. Частота призначення цих препаратів складає 1–6 %.

У ході вивчення даних листків-призначень також виявлено випадки несумісності лікарських засобів, які призначають, або їх можливої взаємодії.

• У двох випадках можлива адитивна взаємодія, тому що в призначеннях було два кальцієвмісних лікарських засоби.

• В одному випадку хворому на остеопороз не призначено базового антиостеопоротичного лікарського засобу (призначений тільки комбінований препарат кальцію та вітаміну D).

• В одному випадку був призначений одночасний вранішній прийом алендронату натрію та препарату кальцію, що значно знижує адсорбцію алендронату.

• В одному випадку призначений алендронат натрію без супутнього приймання препарату кальцію з вітаміном D.

• В одному випадку призначений стронцію ранелат разом і антибіотиком тетрациклінового ряду.

Ці дані зумовлюють необхідність впровадження експертної системи, яка інформуватиме кори-

стувача про основні засади раціональної фармакотерапії остеопорозу і про можливі випадки небажаної взаємодії лікарських засобів [9].

Таким чином, спроектовано структуру комп'ютерної експертної системи «Інспектор фармакотерапії остеопорозу». Користувачу пропонується

ввести торгову або міжнародну непатентовану назву лікарського засобу або вибрати зі списку, зареєстрованих в Україні препаратів з антиостеопоротичною активністю, після чого система надасть інформацію за чотирма напрямками (див. схему 1).



Схема 1. Структура комп'ютерної експертної системи «Інспектор фармакотерапії остеопорозу».

Використання даної системи в щоденній роботі дозволяє виключити всі вищенаведені приклади некоректного застосування лікарських засобів, тому що при введенні в систему торгового найменування препарату кальцію та вітаміну D в розділі «Особливості застосування ЛЗ» вказано, що «для ефективного лікування остеопорозу даний препарат повинен призначатися разом із базовим антиостеопоротичним препаратом із однієї з наступних груп: бісфосфонати, стронцію ранелат, кальцитонін тощо», а в розділі «Взаємодія з іншими ЛЗ» вказані торгові найменування інших кальцієвмісних препаратів.

При введенні в систему запиту «Алендронова кислота» в розділі «Особливості застосування» вказано, що «між прийомом цього препарату і прийомом іншого перорального лікарського засобу потрібно витримати проміжок в одну-дві години», а також, що «клінічні дослідження, які підтверджують ефективність даного препарату, проводили із одночасним прийомом пацієнтом препарату кальцію з вітаміном D. Тому для ефективної фармакотерапії слід вживати достатню кількість кальцію та вітаміну D. Ця ж інформація міститься і в Протоколі № 1.29. Профілактика захворювання на остеопороз, зокрема, п. 2.5: «Роз'яснювати, що оптимальна профілактика остеопорозу вимагає комбінації немедикаментозних і медикаментозних методів, серед яких основне місце посідає прийом препаратів кальцію та вітаміну D» та містить посилання на відповідний розділ Державного формуляра щодо особливостей застосування кальцієвмісних препаратів.

При введенні запиту «Стронцію ранелат» в розділі «Взаємодія з іншими ЛЗ» вказано, що

«двовалентні катіони стронцію ранелату можуть утворювати в шлунково-кишковому тракті комплекси із тетрацикліном для перорального застосування й антибактеріальними препаратами з групи хінолонів для перорального застосування та зменшувати їх абсорбцію. Одночасне застосування стронцію ранелату не рекомендується із зазначеними лікарськими засобами. Під час застосування тетрациклінів або антибіотиків із групи хінолонів для перорального застосування, лікування стронцієм ранелату слід тимчасово припинити».

Висновки. 1. Одержано ранжований ряд лікарських засобів для фармакотерапії остеопорозу щодо частоти їх застосування в окремо взятій лікувально-профілактичній установі, який можна розділити на групу А (препарати кальцію та вітаміну D; бісфосфонати); групу В (стронцію ранелат; естрогени, селективні модулятори рецепторів естрогену та кальцитоніни); групу С (анаболічні стероїди та гомеопатичні лікарські засоби).

2. Проведений аналіз листків-призначень підкреслює доцільність створення експертних комп'ютерних систем, які інформуватимуть користувача про основні засади раціональної фармакотерапії та про можливі випадки небажаної взаємодії лікарських засобів.

3. Актуальність запропонованої експертної системи підтверджено фактами впровадження її моделі в Українському науково-медичному центрі проблем остеопорозу (акт впровадження від 12.01.2011р.) та у відділенні ревматології, нефрології і внутрішньої патології Клінічної лікарні «Феофанія» ДУС (акт впровадження від 14.01.2011р.).

Література

1. Consensus Development Conference: diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis // *Am. J. Med.* – 1993. – № 94 (6). – P. 646-650.
2. Поворознюк В. В. Остеопороз – мовчазна епідемія / В. В. Поворознюк, Н. В. Григор'єва // *Здоров'я України.* – 2007. – № 3(165). – С. 61.
3. Про затвердження третього випуску Державного формуляра лікарських засобів та забезпечення його доступності: наказ МОЗ України від 23.03.2011 р. №159. [Електронний ресурс]. – Режим доступу до інформації: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20110329_159.html
4. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ревматологія»: наказ МОЗ України від 12.10.2006 р. № 676. [Електронний ресурс]. – Режим доступу до інформації: <http://www.moz.gov.ua/ua/main/?docID=6861>
5. Про затвердження протоколів провізора: наказ МОЗ України від 05.11.2010 р. №960. [Електронний ресурс]. – Режим доступу до інформації: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20101105_960.html
6. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women / J. A. Kanis, N. Burlet, C. Cooper [et al.]. // *Osteoporosis International.* – 2008. – Vol. 19, № 4. – P. 399–428.
7. Effects of recombinant human parathyroid hormone (1-84) on vertebral fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis / S. L. Greenspan, H. D. Bone, M. P. Ettinger [et al.]. // *Annals of Internal Medicine.* – 2007. – Vol. 146 (5). – P. 326–339.
8. Denosumab in Postmenopausal Women with Low Bone Mineral Density / M. R. McClung, E. M. Lewiecki, S. B. Cohen [et al.]. // *New England Journal of Medicine.* – 2006. – Vol. 354 (8). – P. 821–831.
9. Lendiak A. Study of the expediency of implantation in Ukraine the informational Internet-system about osteoporosis / A. Lendyak // *Osteoporosis International.* – 2010. – Vol. 21 Supp. 1. – 2010. IOF World Congress on Osteoporosis (Florence, Italy). – P. 204–205.

ИНФОРМАТИЗАЦИЯ МОНИТОРИНГА ОБЕСПЕЧЕНИЯ ФАРМАКОТЕРАПИИ ОСТЕОПОРОЗА

А. А. Лендяк

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Резюме: произведено изучение арсенала антиостеопорозных лекарственных средств и проработаны возможные пути оптимизации качества фармакотерапии остеопороза. Спроектирована структура компьютерной информационной системы «Инспектор фармакотерапии остеопороза».

Ключевые слова: остеопороз, антиостеопорозные препараты, взаимодействие лекарственных средств, экспертные фармацевтические системы.

INFORMATIZATION OF THE MONITORING OF OSTEOPOROSIS' PHARMACOTHERAPY MAINTAINCE

А. А. Lendiak

Lviv National Medical University by Danylo Halytskyi

Summary: the range of anti-osteoporotic drugs was studied and the possible ways of optimization of quality of osteoporosis' pharmacotherapy were explored. The structure of computer information system «Inspector of osteoporosis' pharmacotherapy» was designed.

Key words: osteoporosis, anti-osteoporotic drugs, drugs interaction, expert pharmaceutical systems.

Рекомендована д-м фармац. наук, проф. Т. Г. Калинюком
УДК 615.1:004.65:004.82

ТРАНСФОРМАЦІЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ІНФОРМАЦІЇ У ФАРМАЦЕВТИЧНІ ЗНАННЯ ТА КОМП'ЮТЕРНИХ БАЗ ДАНИХ У БАЗИ ЗНАТЬ НА ПРИКЛАДІ СТВОРЕННЯ ЕКСПЕРТНИХ СИСТЕМ ІЗ ВЗАЄМОДІЇ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЩО ФУНКЦІОНУЮТЬ НА ОСНОВІ МЕТОДІВ ДОКАЗОВОЇ ФАРМАЦІЇ

©А. І. Бойко

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Резюме: опрацьовано методологію доказової фармації, обґрунтовано тезаурусний підхід у дослідженні еволюції фармацевтичних знань у сфері взаємодії лікарських засобів, опрацьовано джерело фармацевтичної інформації з високим рівнем доказовості (Модельний Формуляр ВООЗ, 2008 р.) та отримано фармацевтичні знання про взаємодію лікарських засобів, які оброблено для подальшого використання в розробленій базі знань експертної системи (на моделі лікарських засобів для лікування діабету).

Ключові слова: фармацевтичні знання, бази знань, взаємодія лікарських засобів, доказова фармація, фармацевтична діагностика рецептів.

Вступ. У 2010 р. авторами на основі теорії семантичної інформації Ю. А. Шрейдера (1965 р.) [10] доведено, що бази знань у фармацевтичній галузі повинні будуватися на основі семантичної фармацевтичної інформації. На основі опрацьованої теорії розвитку тезаурусу фармацевтичного сектора авторами запропоновано концептуальні шляхи створення та функціонування фармацевтичних баз знань [2]. При цьому А. І. Бойком промодельовано шляхи переходу фармацевтичної інформації у фармацевтичні знання на прикладі бази даних "Споживання лікарських засобів хворими на діабет", проводиться її трансформація до бази знань "Фармацевтична діабетологія" [3], в якій, зокрема, будуть використані знання про взаємодію лікарських засобів, про що детально вказано нижче. Результати вищенаведених досліджень доповідалися і обговорювалися на Першому Всеукраїнському з'їзді "Медична та біологічна інформатика і кібернетика" (Київ, червень 2010 р.) та конференції "Медична та біологічна інформатика і кібернетика: віхи розвитку" (Київ, квітень 2011 р.) [1, 3].

Враховуючи різні погляди на зміст та завдання доказової фармації, триваючу на світовому рівні наукову дискусію про інтеграцію доказової медицини та доказової фармації [5,11,13,16]. ми вважаємо, що вивчення питань взаємодії лікарських засобів при їх одночасному застосуванні та отримання доказових даних про факти та результати таких взаємодій є безпосереднім завданням доказової фармації. Знання про взаємодію ліків, отримані та відповідним чином узагальненні на основі методів доказової фар-

мації, в наступному, безперечно, можуть використовуватись у комп'ютерних базах знань та служити для прийняття відповідних управлінських рішень.

Методи дослідження. При проведенні дослідження використані методи фармацевтичної інформатики, сучасне визначення та методологія якої наведена в монографії Б. Л. Парновського та співавт. (2008 р.) [8] з наступним розширенням та прикладним узагальненням у навчальному посібнику А. І. Бойка "Фармацевтична інформатика" (2010 р.) [4], а саме: методи семантичного аналізу фармацевтичних інформаційних джерел з високим рівнем доказовості, метод формування тезаурусу предметної сфери "Доказова фармація" та предметної сфери "Фармацевтична допомога", створення фармацевтичних комп'ютерних баз даних та баз знань. У дослідженні нами також використано методи фармацевтичної діагностики, опрацьовані Г. Ю. Яцковою та Б. Л. Парновським (1999 р.) [9], на прикладі діагностики рецептів.

Продовжуючи розгляд методів наших досліджень, поставимо за мету опрацювання методології доказової фармації. На нашу думку, методи доказової фармації включають:

1) пошук доказової інформації про лікарські засоби;

2) систематизацію отриманої доказової інформації та трансформацію її у доказові фармацевтичні знання;

3) передачу доказових фармацевтичних знань за допомогою відповідних баз знань.

Результати й обговорення. У попередніх дослідженнях нами обґрунтовано тезаурусний

підхід до еволюції медичних та фармацевтичних знань, в т.ч. в процесі розвитку інформаційних медичних та фармацевтичних технологій та переході від комп'ютерних фармацевтичних баз даних до баз знань [2, 3].

Відомо, що наприкінці 80-х років у світі була сформована нова концепція клінічної теорії та практики – доказова медицина, яка визначається як технологія отримання, обробки та застосування наукової медичної інформації та дозволяє приймати ефективні клінічні рішення [12]. Завданням доказової медицини є пошук, узагальнення та поширення доказових клінічних, що, безперечно, змінює та вдосконалює тезаурус медичної галузі.

У 1975 р. Б. Л. Парновським доведено, що фіксованою моделлю стану фармацевтичної науки є фармакопея. Діюча Державна фармакопея (ДФ) – документ законодавчого характеру, який містить перелік лікарських засобів, що рекомендовані до застосування з описом їхніх властивостей, методик якісного та кількісного визначення, правил зберігання, а також викладення загальних методів аналізу лікарських засобів, відповідної апаратури тощо. Автор справедливо вважає, що ДФ фактично відображає сукупність уніфікованих фармацевтичних знань на конкретний період часу, а тому ДФ можна розглядати (у широкому значенні цього терміну) як тезаурус фармацевтичних знань [6].

Вищевказане дозволяє нам вважати, що Державна фармакопея як найбільш цілісна та досконала система знань є основою доказової фармації. А генеральною лінією наукових та прикладних фармацевтичних досліджень є розширення системних знань із доказової фармації, зокрема: пошук, збір, обробка (аналіз і синтез), порівняння, узагальнення та розповсюдження інформації про взаємодію лікарських засобів.

У наших дослідженнях тезаурус фармації ми розглядаємо у його класичному понятті, що використовується в теорії інформації, а саме як семантичне наповнення інформаційної системи певної галузі (сфери) знань (рис.1).

Очевидно, аналогічний тезаурусний підхід можна застосувати і для дослідження еволюції знань у сфері взаємодії лікарських засобів. Проведений нами аналіз літературних джерел, в т.ч. і енциклопедичного довідника *Metabolic Drug Interactions* (2000 р.), виданого 86 авторами різних наукових шкіл світу під редакцією Rene H. Levy (США) [14], вказує на виділення трьох основних типів взаємодії лікарських засобів: хімічної (фізико-хімічної), фармакодинамічної та фармакокінетичної. Насамперед, протягом минулих століть отримувалися знання в сфері хімічної взаємодії ліків, тоді як етіологія фарма-

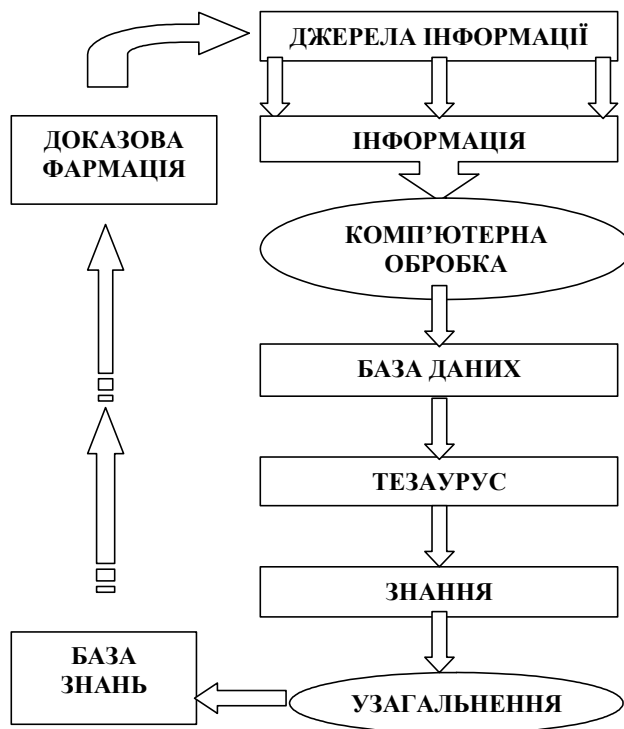


Рис. 1. Рух та перетворення семантичної фармацевтичної інформації.

кокінетичного типу взаємодії тривалий час була вивчена недостатньо. Але за останні 30 років були отримані нові інформаційні дані про значення великої родини універсальних ферментів організму людини – цитохром Р450-залежної монооксигенази (цитохром 450/Cytochrome P450/CYP 450), що відповідають за метаболізм більшості лікарських засобів та інших ксенобіотиків. Завдяки цьому отримано нові дані про дію численних індукуючих чи інгібуючих факторів для різних видів цитохромів Р450 (зокрема, приймання фенобарбіталу, ріфампіцину, карбамазепіну, фенітоїну, омепразолу, аміодарону, циметидину тощо; вживання алкоголю, грейпфрутового соку, тютюнокуріння і т.д.) на метаболізм, а тому ефективність та безпечність надзвичайно великого числа лікарських засобів. Отримані інформаційні дані про взаємодію ліків з 80-х років ХХ ст. формують новий тезаурус інформаційної сфери "Взаємодія лікарських засобів". Ці знання про взаємодію ліків, узагальнені методами доказової фармації, створюють нові знання, які формують базу знань фармацевтичної галузі та використовуються в інформаційних джерелах високого рівня доказовості, зокрема, Формулярах лікарських засобів, які застосовуються спеціалістами медичної та фармацевтичної галузі для прийняття професійних рішень (в т.ч. управлінського характеру).

У плані практичного аспекту застосування знань із взаємодії лікарських засобів ми опрацювали експертну систему фармацевтичної діагностики рецептів, функціональну схему якої подано на рисунку 2.

Розроблена нами система фармацевтичної діагностики взаємодії різних ЛЗ при одночасному застосуванні розподілена на дві підсистеми:

· експертно-діагностична, завданням якої є комп'ютерний інформаційний пошук, обробка та забезпечення в діалоговому режимі спеціалістів інформацією про результати клінічних спостережень за вказаною взаємодією ЛЗ. Провізор чи лікар звертаються до експертно-діагностичної системи для одержання даних про можливість та результати взаємодії ліків (в т.ч. безрецептурних);

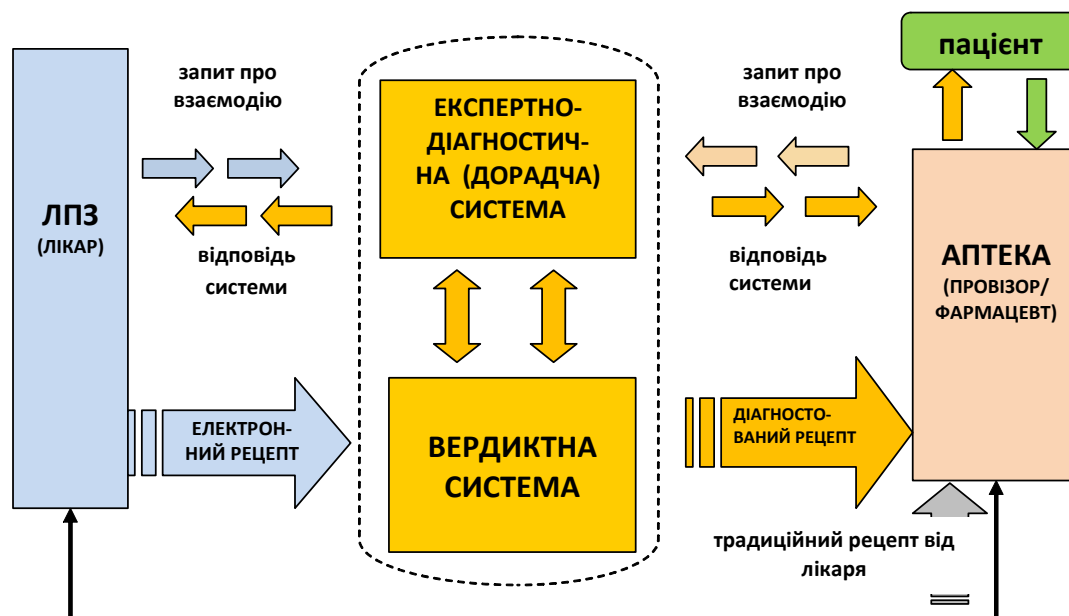


Рис. 2. Схема функціонування системи "Фармацевтична діагностика електронних рецептів".

· вердиктна, завданням якої є директивне заключення можливості (неможливості) видачі лікарського засобу (лікарських засобів) за електронним рецептом на основі врахування взаємодії ліків. При необхідності додається інформація, яка конкретизує особливості приймання препарату. На нашу думку, якщо комп'ютерна програма вердиктної системи видає інформацію про недопустимість одночасного застосування будь-яких ЛЗ, виписаних в одному (чи декількох) електронних рецептах для одночасного застосування, провізор (фармацевт) зобов'язаний проконсультуватися з лікарем для прийняття обґрунтованого остаточного рішення.

За аналогією з доказовою медициною, яка веде пошук, аналіз, узагальнення найновішої та достовірної наукової інформації про ефективніші, безпечні та економічні підходи до лікування [7], є об'єктивна необхідність в опрацюванні фармацевтичних даних, які мають високий рівень доказовості, наприклад, Формулярів лікарських засобів.

Нами опрацьовано Модельний Формуляр ВООЗ (2008 р., створений згідно з 15-м Модельним переліком основних лікарських засобів ВООЗ, 2007 р.) [15] з позиції набуття знань у

галузі фармацевтичної діабетології про взаємодію гіпоглікемічних лікарських засобів з іншими при одночасному застосуванні.

У Модельному Формулярі ВООЗ (2008 р.) присутні такі лікарські засоби для лікування цукрового діабету:

- інсулін (короткої та середньої тривалості дії);
- глібенкламід;
- метформін.

Взаємодію комбінацій лікарських засобів представлено у двох типах:

1) комбінації з потенційно небезпечною взаємодією (назвемо її – тип I), якої необхідно уникати (при неможливості уникнення – застосовувати комбінацію під строгим контролем та відповідним моніторингом);

2) комбінації препаратів з відомою взаємодією, яка, зазвичай, не призводить до серйозних наслідків (назвемо – тип II).

Встановлено, що для інсуліну виокремлено лише взаємодії з несерйозними наслідками (тип II) з наступними препаратами:

- групою оральних гормональних контрацептивів (естрогенів та прогестинів), що знижують гіпоглікемічний ефект інсуліну;

· 14-ма окремими лікарськими засобами: знижують гіпоглікемічний ефект (дексаметазон, гідрокортизон, левоноргестрел, медроксипрогестерон, норетистерон, преднізолон, фуросемід, гідрохлортіазид), змінюють цукрознижувальну дію інсуліну з можливістю маскування такого симптому гіпоглікемії, як тремор (атенолол, пропранолол, тимолол), змінюють гіпоглікемічний ефект (еналаприл, тестостерон), можливо послаблює толерантність організму до глюкози (ніфедипін);

· алкоголем, який змінює гіпоглікемічний ефект інсуліну.

Аналогічно для *метформіну* встановлено лише взаємодії з несерйозними наслідками (тип II) з наступними препаратами:

· групою оральних гормональних контрацептивів (естрогенів та прогестинів), що знижують його гіпоглікемічний ефект;

· 13-ма окремими лікарськими засобами;

· алкоголем, який може змінювати гіпоглікемічний ефект метформіну.

Для *глібенкламіду* встановлено:

· 5 потенційно небезпечних взаємодій (тип I): змінюють гіпоглікемічний ефект (хломфенікол, ібупрофен), збільшує концентрацію глібенкламіду в плазмі з наступною гіпоглікемією (флуконазол), пришвидшує метаболізм, зменшуючи гіпоглікемічний ефект (рифампіцин), змінює гіпоглікемічний ефект глібенкламіду, одночасно змінюючи власний антикоагулянтний ефект (варфарин);

· взаємодії, які не призводять до серйозних наслідків (тип II):

– 19 окремими лікарськими засобами;

– 2 комбінаціями лікарських засобів (сульфаметоксазол з триметопримом та сульфадоксин із піримітаміном), які нечасто змінюють дію глібенкламіду;

– групою гормональних оральних контрацептивів, яка проявляє антагонізм до гіпоглікемічної дії глібенкламіду;

– алкоголем, що змінює цукрознижувальний ефект основного препарату.

Отримані знання оброблені нами для використання у базі знань експертної системи “Фармацевтична діагностика електронних рецептів” та бази знань “Фармацевтична діабетологія”. Нижче, у зведеній таблиці 1, представлено окремий сектор комп’ютерної бази знань “Взаємодія лікарських засобів”, опрацьованої на основі Модельного Формуляра ВООЗ (2008 р.) в частині взаємодії гіпоглікемічних ЛЗ, а також принципи функціонування вердиктної та дорадчої систем комп’ютерної експертної системи “Фармацевтична діагностика електронних рецептів”.

Через X нами позначено профільний гіпоглікемічний лікарський засіб, через Y – препарат/групу препаратів/алкоголь, для яких виявлено факт клінічного прояву взаємодії при спільному застосуванні з препаратом X:

препарат X + препарат Y → факт взаємодії → заключення вердиктної системи з відповідним інформуванням спеціаліста (вердиктною та дорадчою системами).

Таблиця 1. Використання фармацевтичних знань про взаємодію лікарських засобів у базі знань комп’ютерної експертної системи “Фармацевтична діагностика електронних рецептів” (на моделі гіпоглікемічних лікарських засобів)

№ за/п	Препарат Y	Препарат X (наявність факту взаємодії та її тип)			Заклучення вердиктної системи	Інформування спеціаліста дорадчою/вердиктною системою: 1 – ефект взаємодії; 2 – інформація для користувача
		Інсулін (X ₁)	Глібенкламід (X ₂)	Метформін (X ₃)		
1	2	3	4	5	6	7
1	Дексаметазон (Y ₁)	II	II	II	відпустити	1. Зниження гіпоглікемічного ефекту препарату X 2. Застосовувати під особливим контролем та моніторингом показників глікемії
2	Левоноргестрел (Y ₂)	II	II	II	відпустити	
3	Гідрокортизон (Y ₃)	II	II	II	відпустити	
4	Гідрохлортіазид (Y ₄)	II	II	II	відпустити	
5	Фуросемід (Y ₅)	II	II	II	відпустити	
6	Медроксипрогестерон (Y ₆)	II	II	II	відпустити	
7	Норетистерон (Y ₇)	II	II	II	відпустити	

1	2	3	4	5	6	7
8	Преднізолон(Y ₈)	II	II	II	відпустити	
9	Оральні контрацептиви (естрогени та гестагени) (Y ₉)	II	II	II	відпустити	
10	Атенолол(Y ₁₀)	II	II	II	відпустити	1.Посилення гіпоглікемічного ефекту (інсуліну). Можуть маскувати тремор – небезпечний симптом гіпоглікемії. Застосовувати під особливим контролем, моніторингом рівня цукру в крові та настороженістю до гіпоглікемії
11	Пропанолол(Y ₁₁)	II	II	II	відпустити	
12	Тимолол(Y ₁₂)	II	II	II	відпустити	
13	Еналаприл(Y ₁₃)	II	II	II	відпустити	1.Можливе посилення гіпоглікемічного ефекту препарату X. 2.Застосовувати під особливим контролем та моніторингом показників глікемії
14	Тестостерон(Y ₁₄)	II	II	II	відпустити	
15	Алкоголь(Y ₁₅)	II	II	II	відпустити	1.Посилення гіпоглікемічного ефекту препарату X. 2.Застосовувати під особливим контролем та моніторингом показників глікемії
16	Ніфедипін(Y ₁₆)	II	---	---	відпустити	1.Іноді зменшує толерантність до глюкози. 2.Застосовувати під контролем та моніторингом показників глікемії
17	Флуконазол(Y ₁₇)	---	I	---	відпуск заборонено (обов'язкове узгодження з лікарем, що виписав рецепт)	1.Підвищення концентрації препарату X в крові. 2.Якщо можливо – уникнути одночасного сумісного призначення
18	Хлорамфенікол(Y ₁₈)	---	I	---		1.Посилення гіпоглікемічного ефекту препарату X. 2.Якщо можливо – уникнути одночасного сумісного призначення
19	Ібупрофен(Y ₁₉)	---	I	---		1.Можливе посилення гіпоглікемічного ефекту препарату X. 2.Якщо можливо – уникнути одночасного сумісного призначення.
20	Рифампіцин(Y ₂₀)	---	I	---		1.Можливе пришвидшення метаболізму препарату X та зниження його ефективності. 2.Якщо можливо – уникнути одночасного сумісного призначення
21	Варфарин(Y ₂₁)	---	I	---		1.Можливе посилення гіпоглікемічного ефекту препарату X. Зміна антикоагулянтного ефекту варфарину. 2.Якщо можливо – уникнути одночасного сумісного призначення
22	Хлорпромазин(Y ₂₂)	---	II	---	відпустити	1.Можливий антагонізм до гіпоглікемічної дії препарату X. 2.Застосовувати під контролем та моніторингом показників глікемії
23	Флуфеназин(Y ₂₃)	---	II	---		

1	2	3	4	5	6	7
24	Ципрофлоксацин (Y ₂₄)	---	II	---	відпустити	1.Можливе посилення гіпоглікемічного ефекту препарату X. 2.Застосовувати під контролем та моніторингом показників глікемії
25	Сульфадіазин срібла(Y ₂₅)	---	II	---	відпустити	1.Можливе (зрідка) посилення гіпоглікемічного ефекту препарату X. 2.Застосовувати під контролем та моніторингом показників глікемії
26	Сульфадіазин(Y ₂₆)	---	II	---		
27	Сульфадоксин + піриметамін(Y ₂₇)	---	II	---		
28	Сульфаметоксазол + триметоприм(Y ₂₈)	---	II	---		
29	Триметоприм(Y ₂₉)	---	II	---		

Безумовно, такі фармацевтичні знання не є канонічними та вичерпними. Вони можуть змінюватись, розвиватися, доповнюватися, що власне і передбачає тезаурусний підхід.

Опрацьована нами база знань фармацевтичної галузі, забезпечуючи знаннями спеціалістів та отримуючи від них зворотний зв'язок, в свою чергу, також отримує семантичну інформацію, яка характеризується виникаючими у ній новими знаннями про стан тезаурусів-користувачів (спеціалістів медичної та фармацевтичної галузі), що розвиває тезаурус фармації та породжує нові, більш досконалі знання.

Висновки. 1. Проведено дослідження з розвитку методології доказової фармації, яка включає методи: пошуку доказової інформації про лікарські засоби; систематизацію отриманої доказової інформації та трансформацію її у доказові фармацевтичні знання; передачу доказових фармацевтичних знань за допомогою відповідних баз знань.

2. Обґрунтовано тезаурусний підхід до еволюції фармацевтичних знань, в т.ч. при транс-

формації комп'ютерних фармацевтичних баз даних до баз знань.

3. Опрацьовано джерело фармацевтичної інформації з високим рівнем доказовості (Модельний Формуляр ВООЗ, 2008 р.) для екстрагування фармацевтичних знань про взаємодію лікарських засобів (на моделі лікарських засобів для лікування діабету).

4. Отримано фармацевтичні знання про взаємодію інсуліну, глібенкламіду та метформіну з іншими лікарськими засобами. Виокремлено 29 фактів взаємодії з окремими препаратами, фармакологічними групами, алкоголем, які кластеризовано за двома типами: потенційно небезпечна взаємодія та взаємодія, що не призводить до серйозних наслідків.

5. Отримані фармацевтичні знання оброблено для використання в базі знань вердиктної та дорадчої підсистем комп'ютерної експертної системи "Фармацевтична діагностика електронних рецептів" та базі знань "Фармацевтична діабетологія".

Література

1. Бойко А. І. Експертна оцінка індивідуальної фармакотерапії діабету за допомогою комп'ютерних баз даних / А. І. Бойко, Б. Л. Парновський // Матеріали Першого Всеукраїнського з'їзду "Медична та біологічна інформатика і кібернетика" з міжнародною участю. – К. – 2010. – С. 31.
2. Бойко А. І. Розвиток методології фармацевтичної інформатики від комп'ютерних баз даних до баз знань / А. І. Бойко, Н. А. Прилипко, Б. Л. Парновський // Ліки України плюс. – 2010. – № 2. – С. 76–78.
3. Бойко А. І. Трансформація баз даних до баз знань на прикладі комп'ютерного моніторингу споживання проти діабетичних лікарських засобів / А. І. Бойко, Б. Л. Парновський // Збірник праць конференції "Медична та біологічна інформатика і кібернетика: віхи розвитку" з міжнародною участю. – К. : НМАПО імені П. Л. Шупика, 2011. – С. 43.

4. Бойко А. І. Фармацевтична інформатика [навчальний посібник] / А. І. Бойко; за ред. Б. Л. Парновського. – Львів: Кварт, 2010. – 140 с.
5. Заліська О. М. Доказова фармація: теорія та практика / О. М. Заліська, Б. Л. Парновський // Фармацевтичний журнал. – 2007. – № 6. – С. 32–35.
6. Парновський Б. Л. Інформаційний підхід до розвитку до аналізу розвитку фармацевтичної науки / Б. Л. Парновський // Фармацевтичний журнал. – 1975. – № 1. – С. 86.
7. Уваренко А. Р. Доказова медицина у спектрі наукової медичної інформації та галузевої інноваційної політики / А. Р. Уваренко. – Житомир: Полісся. – 2005. – 188 с.
8. Фармацевтична інформатика: [монографія] / [Парновський Б. Л., Слабий М. В., Заліська О. М. та ін.]. – Львів: Кварт, 2008. – 446 с.

9. Фармацевтична профілактика та її кадрове забезпечення / [Яцкова Г. Ю., Слабий М. В., Крамаренко Г. В., Парновський Б. Л.]. – Львів: Кварт, 2007. – 200 с.
10. Шрейдер Ю. А. Об одной модели семантической теории информации / Ю.А.Шрейдер // Проблемы кибернетики. – 1965. – Вып. 13. – С. 234–240.
11. Bond C. Evidence - Based Pharmacy / C.Bond, editor. – London: Pharmaceutical Press, 2000. – 226 p.
12. Evidence based medicine: what it is and what it isn't / D.Sackett, W.Rosenberg, W.Gray [et al.] // British Medical Journal. – 1996. – № 312. – С. 71–72.
13. Evidence-based pharmacy. Mosby's Medical Dictionary, 8th edition. – Elsevier, 2009. – 2056 p.
14. Metabolic Drug Interactions / [R. Levy, K. Thummel, W. Trager [et al.]. – Lippincott Williams & Wilkins. – 2000. – 793 p.
15. WHO model formulary / edit.: M. Stuart, M. Kouimtzi, S.Hill. – WHO, 2008. – 634 с.
16. Wiffen P. Evidence-based Pharmacy / P. Wiffen. – Radcliffe Medical Press, 2001. – 182 p.

ТРАНСФОРМАЦИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ИНФОРМАЦИИ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ЗНАНИЯ И КОМПЬЮТЕРНЫХ БАЗ ДАННЫХ В БАЗЫ ЗНАНИЙ НА ПРИМЕРЕ СОЗДАНИЯ ЭКСПЕРТНЫХ СИСТЕМ ПО ВЗАИМОДЕЙСТВИЮ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, КОТОРЫЕ ФУНКЦИОНИРУЮТ НА ОСНОВЕ МЕТОДОВ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАЦИИ

А. И. Бойко

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Резюме: проработана методология доказательной фармации, обоснован тезаурусный подход в исследованиях эволюции фармацевтических знаний в сфере взаимодействия лекарственных средств, проработан источник фармацевтической информации с высоким уровнем доказательности (Модельный Формуляр ВОЗ, 2008 г.) и получены фармацевтические знания о взаимодействии лекарственных средств, которые обработаны для последующего использования в разработанной базе знаний экспертной системы (на модели гипогликемических лекарственных средств).

Ключевые слова: фармацевтические знания, базы знаний, взаимодействие лекарственных средств, доказательная фармация, фармацевтическая диагностика рецептов.

TRANSFORMATION OF THE PHARMACEUTICAL INFORMATION IN PHARMACEUTICAL KNOWLEDGE AND COMPUTER DATABASES IN KNOWLEDGE BASES ON THE EXAMPLE OF CREATION OF EXPERT SYSTEMS ON INTERACTION OF MEDICINES WHICH FUNCTION ON THE BASIS OF METHODS OF EVIDENCE PHARMACY

A. I. Boyko

Lviv National Medical University by Danylo Halytskyi

Summary: methodology of evidence medicine was studied, thesaurus approach was grounded in researches of evolution of pharmaceutical knowledges in the field of drug interaction, a pharmaceutical information generator with the high level of evidentialness (WHO Model Formulary, 2008) was studied, pharmaceutical knowledges were extracted and geared-up for the use in knowledge bases of expert systems (on the model of antidiabetic medicines).

Key words: pharmaceutical knowledge, knowledge bases, drug interaction, evidence pharmacy, pharmaceutical diagnostics of prescriptions.

ЗАСТОСУВАННЯ ЕЛЕМЕНТІВ ЛОГІСТИЧНОГО УПРАВЛІННЯ ДЛЯ ВДОСКОНАЛЕННЯ РОБОТИ АПТЕЧНОЇ МЕРЕЖІ

© І. Я. Городецька, П. К. Стадницький

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Резюме: вивчено особливості транспортного забезпечення аптечних закладів регіональної аптечної мережі. Проведено розрахунок витрат на доставку товару в аптеки та запропоновано шляхи їх оптимізації.

Ключові слова: аптечні мережі, транспортні витрати.

Вступ. Одним із найактуальніших напрямків розвитку фармацевтичної логістики в сучасних умовах є удосконалення процесу логістичного обслуговування, яке доцільно розглядати як важливу складову обслуговування споживача, що дає можливість забезпечити необхідний рівень задоволення потреб клієнтів за якнайнижчих сукупних витрат та гарантованого отримання ними відповідного товару у відповідній кількості, у певному місці, в певний час та за певною ціною [2]. Раціональна, економічно і технологічно обґрунтована організація транспортного забезпечення лікарськими засобами та товарами аптечного асортименту великої кількості аптек та їх структурних підрозділів набуває особливого значення в умовах ринкової конкуренції [3]. З огляду на це, метою нашого дослідження було опрацювання методів оптимізації транспортних витрат в організації роботи аптечної мережі.

Методи дослідження. Використовували методи спостереження, порівняння, узагальнення, зіставлення, системного аналізу.

Результати й обговорення. Протягом останнього десятиріччя відбувається стрімкий розвиток нового явища у фармацевтичній галузі України — мережевої логістики. Сьогодні в Україні існують понад 50 аптечних мереж, що відіграють серйозну роль на фармацевтичному ринку, частка яких в загальному обсязі аптечного продажу залежно від регіону коливається від 25 до 30 % [5]. Незаперечними перевагами аптечних мереж можна вважати:

- наявність єдиної маркетингової стратегії, що дозволяє удосконалити цінову та асортиментну політику та гарантує більшу економічну стабільність порівняно з одиночними аптеками;
- диверсифікація асортименту — до 10 тис. позицій, велика частка парафармацевтичної продукції;
- економія на витратах завдяки збільшенню обсягів закупівлі у оптових компаній та скоро-

чення управлінських витрат внаслідок утворення єдиного адміністративного центру;

- активне використання відкритої форми торгівлі (у форматі фармацевтичних маркетів);
- надання додаткових послуг і безкоштовної інформаційної допомоги;
- надання системи знижок;
- нижчі ціни на лікарські засоби;
- вдало організована логістика;
- широкі можливості у боротьбі з проникненням у роздрібну торгівлю контрафактної та фальсифікованої продукції;
- оптимізація товарно-грошових потоків і створення реальних можливостей для перерозподілу коштів із метою підтримки нерентабельних торгових точок [1, 5].

Серед недоліків цієї системи управління — дублювання функцій дистриб'юторів та подовження функціонального циклу [6].

Ліцензійні умови провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової, роздрібною торгівлі лікарськими засобами ставлять до транспортування лікарських засобів низку вимог, а саме:

- ліцензіат під час транспортування лікарських засобів повинен забезпечити умови зберігання лікарських засобів відповідно до вимог, встановлених виробником;
- транспортний засіб для перевезення лікарських засобів повинен забезпечувати дотримання визначених виробником умов зберігання ліків і дозволяти проведення систематичного вологого прибирання з використанням дезінфікуючих засобів;
- під час транспортування лікарських засобів мають бути дотримані умови, що забезпечують збереження їх належної якості, схоронності та цілісності, не допускають потрапляння в них пилу, атмосферних опадів і впливу сторонніх запахів;
- лікарські засоби під час транспортування повинні бути захищені від пошкодження упако-

ки, розливання, забруднення, контамінації іншими лікарськими засобами або речовинами;

· перевезення лікарських засобів, які вимагають особливих температурних умов зберігання, повинно здійснюватись тільки спеціально обладнаним транспортом, оснащеним рефрижераторними установками, обладнаними пристроями для постійного моніторингу температури або термоконтейнерами [4].

Нами проведено дослідження особливостей

транспортного забезпечення аптечних закладів регіональної аптечної мережі протягом 2010 року. Роздрібний сегмент мережі складав понад 100 аптек у 7-ми областях західного регіону України, переважна більшість з них становили аптеки (83 %), аптечні пункти – 15 % та лише 2 % - аптечні кіоски. Найбільше аптечні заклади мережі представлені у Львові та Львівській області (відповідно 29 % та 33 % усіх закладів), значно менше у інших областях (рис. 1).

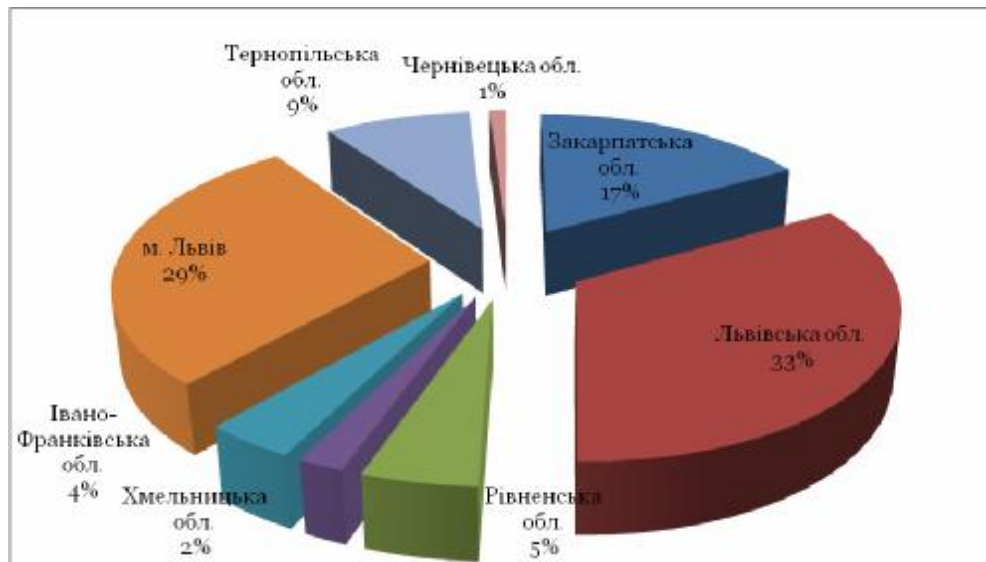


Рис. 1. Розподіл аптечних закладів регіональної аптечної мережі за областями.

Підтримання єдиного асортименту у 102 аптеках мережі вимагає значних зусиль із раціоналізації та оптимізації транспортних витрат. Організація замовлень у компанії налаштована таким чином, що аптеки отримують основне планове замовлення товару 1 раз на тиждень, а також можливе екстрене дозамовлення протягом тижня. Розроблено 20 планових маршрутів. Ми проаналізували та зіставили такі показники: загальну протяжність маршрутів доставки товару, розхід та вартість палива на кожному маршруті та середній

обсяг перевезень, який становив суму щотижневої доставки товару в аптечні заклади мережі на кожному маршруті. Оскільки різні маршрути обслуговують різну кількість аптек (від 2 до 17), для оцінки вартості транспортного забезпечення необхідно було використати узагальнений показник, а саме – вартість доставки товару на 1000 грн, який розраховували, поділивши вартість палива, використаного на обслуговування маршруту, на середнє значення щотижневої доставки товару. Результати наведено в таблиці 1.

Таблиця 1. Характеристика транспортного забезпечення аптечних закладів регіональної аптечної мережі

№ маршруту	Кількість аптек	Кілометраж (км)	Розхід палива (л)	Вартість доставки (грн)	Середній обсяг перевезень (тис. грн)	Вартість доставки на 1000 грн (грн)
1	6	28	2,8	22,40	225,5	0,10
2	5	44	4,4	35,20	211,2	0,17
3	2	24	2,4	19,20	95,8	0,20
4	3	15	1,5	12,00	124,3	0,10
5	2	14	1,4	11,20	134,8	0,08
6	3	35	3,5	28,00	167,8	0,17
7	3	18	1,8	14,40	159,4	0,09
8	3	22	2,2	17,60	144,3	0,12
9	6	227	22,7	181,60	189,7	0,96
10	3	180	18,0	144,00	167,2	0,86
11	3	134	13,4	107,20	178,1	0,60

№ маршруту	Кількість аптек	Кілометраж (км)	Розхід палива (л)	Вартість доставки (грн)	Середній обсяг перевезень (тис. грн)	Вартість доставки на 1000 грн (грн)
12	17	789	78,9	631,20	534,6	1,18
13	6	670	67,0	536,00	232,4	2,31
14	4	210	21,0	168,00	202,3	0,83
15	2	84	8,4	67,20	85,1	0,79
16	9	295	29,5	236,00	337,5	0,70
17	6	634	63,4	507,20	212,3	2,39
18	4	271	27,1	216,80	180,4	1,20
19	8	512	51,2	409,60	297,7	1,38
20	2	31	3,1	24,8	111,8	0,22

Як видно з даних таблиці 1, маршрути доставки товару в аптечні заклади мережі можна розділити на чотири групи: дешеві (№ 5, 7, 1, 4, 2, 6, 8, 3, 20) – вартість доставки 1000 грн товару складає від 0,08 грн до 0,22 грн; середньовартісні (№11,16,15,14,10,9) – аналізований показник становить від 0,60 грн до 0,96 грн; дороги (№12,18,19) – 1,18-1,38 грн та особливо дороги (№13,17) – 2,31-2,39 грн.

Варто зауважити, що для повноцінної характеристики транспортного забезпечення необ-

хідно враховувати інші аспекти витрат компанії, пов'язаних з організацією роботи даної ділянки, а саме: заробітна плата водіїв, оплата відряджень (дводенні маршрути), сервісне обслуговування та ремонт автомобілів тощо. Аналіз організації транспортного забезпечення аптечних закладів мережі дозволив встановити можливість об'єднання маршрутів, що сприятиме зменшенню транспортних витрат. Пропозиції об'єднання маршрутів наведено в таблиці 2.

Таблиця 2. Пропозиції об'єднання маршрутів доставки для аптечної мережі

Існуючі маршрути					Об'єднані маршрути				
№ маршруту	Кількість аптек	Кілометраж (км)	Середній обсяг перевезень (тис. грн)	Вартість доставки на 1000 грн (грн)	№ маршруту	Кількість аптек	Кілометраж (км)	Середній обсяг перевезень (тис. грн)	Вартість доставки на 1000 грн (грн)
5	2	14	134,8	0,08	5об.	11	68	606,3	0,09
6	3	35	167,8	0,17					
7	3	18	159,4	0,09					
8	3	22	144,3	0,12					
14	4	210	202,3	0,83	14об.	6	244	287,4	0,68
15	2	84	85,1	0,79					

Як видно з даних таблиці 2, запропоноване об'єднання 4-х маршрутів (№ 5, 6, 7, 8) дозволить знизити середню вартість доставки товару (з 0,12 (середній показник для 4-х маршрутів) до 0,09 грн). Об'єднання маршрутів № 4 і 15 знизить вартість доставки 1000 грн товару на 0,11-0,15 грн). Для віддалених високовартісних маршрутів доцільно розробити модель змішаного постачання з використанням транспорту постачальників. Крім витрат на доставку товару, зменшуються витрати на їх належне зберігання на аптечному складі. Відділ постачання компанії та

фірма-постачальник розділяють транспортні потоки товарів із доставкою безпосередньо в аптечні заклади. Для оперативності використовують електронні засоби комунікацій: Інтернет, електронну пошту.

Висновок. Проведений розрахунок витрат на доставку кожної 1000 грн товару в аптеки дозволив визначити «дорогі» та «дешеві» маршрути і запропонувати шляхи оптимізації транспортних витрат у компанії, а саме: об'єднання маршрутів та запровадження використання моделі змішаного постачання.

Література

1. Бобровский Д. Информационные технологии для поддержки конкурентных преимуществ аптечной сети. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.topsbi.ru/default.asp?artID=1218>
2. Громовик Б. П. Теоретико-методологічні та прикладні засади логістичного управління фармацевтичними підприємствами: автореф. дис... д-ра фармацевт. наук: спец. 15.00.01 «Технологія ліків та організація фармацевтичної справи»/ Б. П. Громовик. – К., 2005. – 41 с.
3. Куценко С. А. Маршрутизація перевезень при виконанні замовлень оптовими фармацевтичними фірмами / С. А. Куценко, З. М. Мнушко // Фармац. журн. – 2007. – № 3. – С. 21-26.
4. Організація продажу та логістика роздрібної та оптової торгівлі лікарськими засобами: матеріали дру-
- гої Всеукраїнської фармацевтичної конференції «АПТЕКА–2008 Весна» (26–29 травня 2008 р.) // «Еженедельник «АПТЕКА», 2008. – № 23 (644), 24 (645), 25 (646), 26 (647).
5. Про затвердження Ліцензійних умов провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової, роздрібної торгівлі лікарськими засобами. – Наказ Державної інспекції з контролю лікарських засобів МОЗ України від 21.09.2010 р. № 340 – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.zakon.rada.gov.ua/>
6. Умаров С. З., Сойников Е. В. Реализация системного подхода на уровне формирования сети аптекных складов. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://logiconf.ru/pharmlogic/index.php?section=pages&PID=40&site=e30796bb18c587afeb1fa270f35c375a>

ПРИМЕНЕНИЕ ЭЛЕМЕНТОВ ЛОГИСТИЧЕСКОГО УПРАВЛЕНИЯ ДЛЯ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ РАБОТЫ АПТЕЧНОЙ СЕТИ

И. Я. Городецкая, П. К. Стадницкий

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Резюме: изучены особенности транспортного обеспечения аптечных учреждений региональной аптечной сети. Произведено расчет издержек на доставку товара в аптеки и предложено пути их оптимизации.

Ключевые слова: аптечные сети, транспортные издержки.

USE OF ELEMENTS OF LOGISTICS MANAGEMENT FOR IMPROVEMENT OF WORK OF PHARMACY NETWORK

I. Ya. Horodetska, P. K. Stadnytskyi

Lviv National Medical University by Danylo Halytskyi

Summary: peculiarities of transport supply of pharmacies of regional pharmacy network were under research. Calculation of expenses for good supply to the pharmacies was done and ways of their optimization were proposed.

Key words: pharmacy network, transport expenses.

МАРКЕТИНГОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ РИНКУ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНИХ ПРЕПАРАТІВ

© **Г. М. Коріневська, О. В. Тригубчак**

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Резюме: проведено дослідження асортименту антигіпертензивних засобів першого ряду на фармацевтичному ринку України. Визначено співвідношення лікарських засобів за діючими речовинами та виділено лідерів у кожній фармакотерапевтичній групі. Встановлено частку препаратів вітчизняного та іноземного виробництва, позиції України та іноземних країн-постачальників щодо обсягу представлених на українському фармацевтичному ринку засобів антигіпертензивної дії.

Ключові слова: антигіпертензивні засоби, маркетингові дослідження, фармацевтичний ринок, асортимент.

Вступ. Артеріальна гіпертензія (АГ) – це найпоширеніше хронічне захворювання у всьому світі, для якого характерні високі показники інвалідизації та смертності від серцево-судинних та церебро-васкулярних ускладнень. У 15–20 % дорослого населення усього світу, тобто майже в кожного третього, відмічено підвищення артеріального тиску (АТ), що є результатом складної взаємодії ендокринних, нейрогенних та метаболічних чинників [2,12]. Значне поширення АГ серед населення різних країн світу, що відрізняються як за етнічними, так і соціально-географічними і культурними особливостями, нашою є важливість думки про першочергову необхідність здійснення адекватного контролю над величиною АТ в масштабах популяції [3,11,13].

Згідно з результатами популяційних досліджень в Україні АГ зустрічається у 15–20 % дорослого населення, а у осіб похилого віку цей показник зростає до 30–40 %. За даними статистики, в Україні зареєстровано понад 11 млн людей з цією патологією [1, 5].

Основним підходом при лікуванні АГ вважається ефективний та адекватний контроль АТ. Згідно з рекомендаціями ВООЗ метою антигіпертензивної терапії є досягнення цільового рівня систолічного та діастолічного тиску [5, 9-10,14].

Головними напрямками у лікуванні АГ є немедикаментозна та медикаментозна терапії. Остання передбачає призначення препаратів першого або другого ряду. До препаратів першого ряду належать діуретики, інгібітори ангіотензинперетворювального фермента (ІАПФ), антагоністи кальцію (АК), антагоністи рецепторів ангіотензину (АРА II) та бета-адреноблокатори (БАБ) [3, 5, 6, 9].

Однак при виборі антигіпертензивного засобу необхідно враховувати не лише властивості

фармакотерапевтичної групи, а й лікарську форму, дозу, виробника конкретного препарату, можливість поєданого використання двох або більше засобів в одній лікарській формі. Тому на шляху призначення раціональної фармакотерапії АГ виникає чимало труднощів.

Так, останніми роками все частіше проводиться маркетинговий аналіз наявних на ринку України антигіпертензивних засобів, однак деякі автори надають перевагу аналізу лише в межах конкретної фармакотерапевтичної групи [8], або загальному вивченню усіх класів препаратів для лікування АГ як однієї групи [4, 7].

Мета нашої роботи – комплексне вивчення асортименту зареєстрованих на ринку України антигіпертензивних препаратів першого ряду для оптимізації вибору лікарського засобу для лікування АГ.

Методи дослідження. У ході дослідження була використана методика збору первинної інформації за допомогою документального аналізу на основі даних Довідника Державного фармакологічного центру, методи порівняння, маркетингових досліджень, графіко-математична оцінка, економіко-статистична методика аналізу ринку та узагальнення результатів.

Результати й обговорення. У результаті маркетингових досліджень нами встановлено, що вони представлені 878 лікарськими формами. Серед них 187 – лікарські засоби вітчизняного виробництва (21,3 %), решта 691 – імпортні (78,7 %). Вітчизняні препарати виробляють 24 фармацевтичні компанії. Серед них провідними виробниками на сьогодні є ЗАТ «Дарниця» – 9 препаратів (16 позицій), ВАТ «Фармак» – 7 препаратів (15 позицій), БХФЗ – 8 препаратів (14 позицій).

Більшість засобів першого ряду дублюються вітчизняними виробниками. Це такі засоби, як

верапаміл – 5 фірм, ніфедипін – 6, дилтіазем – 3, амлодипін – 12, ріодипін – 1, каптоприл – 5, еналаприл – 13, лізіноприл – 4, кандесартан – 1, ірбесартан – 1, індапамід – 4, фурсосемід – 5, гідрохлортіазид – 1, метопролол – 4, бетаксол – 1, бісопролол – 3, атенолол – 8, карведілол – 2, небіволол – 1, пропранолол – 2.

Закордонні антигіпертензивні засоби постачають на територію України 92 іноземні фармацевтичні підприємства з 33 країн, у тому числі 20 фірм з Індії; 11 – з Німеччини; 5 – з Польщі; по 4 – з Болгарії, Росії; по 3 – з Чехії, Австрії, Македонії, Угорщини, Великобританії, Франції, Словенії; по 2 з Канади; Туреччини; по 1 з Фінляндії, Італії, Ісландії; Боснії, Палестини, Йорданії, США, Ірану, Румунії, Кіпру, Швеції, Сербії, Білорусії, Іспанії, Словацької Республіки, Ізраїлю, Хорватії, Латвії.

Щодо відсоткової частки поставок препаратів, то лідирує Індія, частка якої складає 25,69 %, на другому місці Німеччина – 20,18 %, на третьому Словенія – 8,26 %, на четвертому Чехія – 7,34 %. Частка решти країн незначна і коливається від 0,46 % до 4,5 %. Що стосується фірм виробників, то асортиментний аналіз показав, що провідне місце посідають фірми: Berlin Chemie (Німеччина) – 18 найменувань, KRKA (Словенія) – 12 найменувань, Zentiva (Чехія) – 10 найменувань, Genom biotech (Індія) – 8 найменувань.

Асортимент антигіпертензивних лікарських

засобів представлений такими лікарськими формами: таблетки (91,5 %), капсули (6 %), розчини для ін'єкцій (2,5 %), що пов'язано зі зручністю застосування таблеток.

Щодо аналізу по окремих групах, то безумовним лідером ринку є препарати ІАПФ (306 лікарських засобів, 71 торгова назва), на другому місці БАБ (207 лікарських засобів, 72 торгових назви), на третьому – БК (192 лікарських засоби, 79 торгових назв).

Серед ІАПФ лідирує еналаприл (96 лікарських засобів, 23 торгових назви, 29 виробників – 16 закордонних і 13 вітчизняних), на другому місці лізіноприл (72 лікарських засоби, 18 торгових назв, 16 виробників – 12 закордонних і 4 вітчизняних), на третьому – каптоприл (24 лікарських засоби, 6 торгових назв, 12 виробників – 7 закордонних і 5 вітчизняних). Частка решти препаратів незначна. Переважають препарати закордонного виробництва, відсоток яких становить 80,39 % (рис. 1).

Серед БАБ, які використовують у терапії гіпертонічної хвороби, головним чином представлені селективні БАБ (99 %), яких налічується 204 лікарських засоби під 70 торговими назвами.

Безпосередньо серед селективних БАБ лідирують із незначною різницею препарати метопрололу, атенололу, бісопрололу та карведілолу (рис. 2).

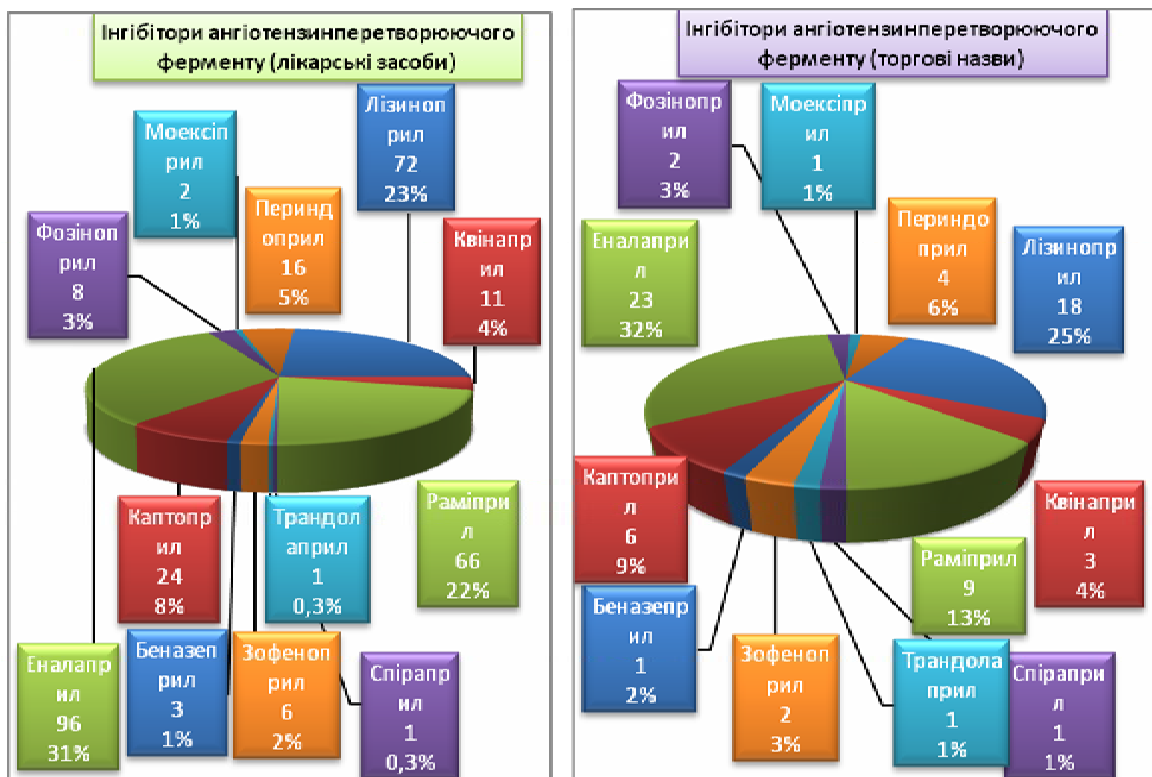


Рис. 1. Розподіл інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту за кількістю лікарських засобів та торгових назв.

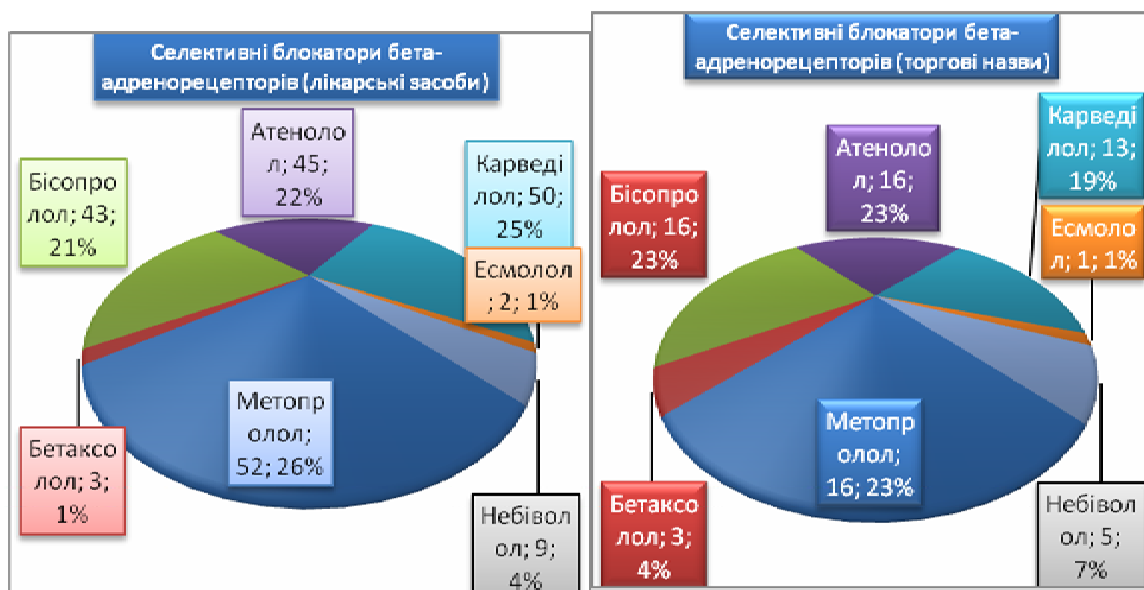


Рис. 2. Розподіл селективних бета-адреноблокаторів за лікарськими формами та торговими назвами.

Серед БАБ переважають препарати іноземного виробництва – 49 виробників, 164 лікарських засоби, тоді як вітчизняні засоби представлені лише 21 виробником і 43 лікарськими засобами.

У групі БК на першому місці похідні дигідропіридину, частка яких складає 77 %, на другому та третьому бензотіазепіну та фенілалкаміну відповідно. У групі похідних дигідропіридину лідером за кількістю як лікарських засобів, так і торгових назв є амлодипін (93 лікарських засоби, 38 торгових назв), одразу за ним йде ніфе-

дипін – 37 лікарських засобів, 15 торгових назв. Група похідних фенілалкаміну представлена лише верапамілом, а група похідних безотіазепіну лише дилтіаземом. Знову ж таки переважають препарати закордонного виробництва майже у 2 рази.

У групі АРА II найчисельніше представлений лосартан. Частка решти засобів за кількістю торгових назв коливається від 3 % у епросартану до 21 % у телмісартану, за кількістю лікарських засобів від 6 % до 13 % відповідно (рис. 3).

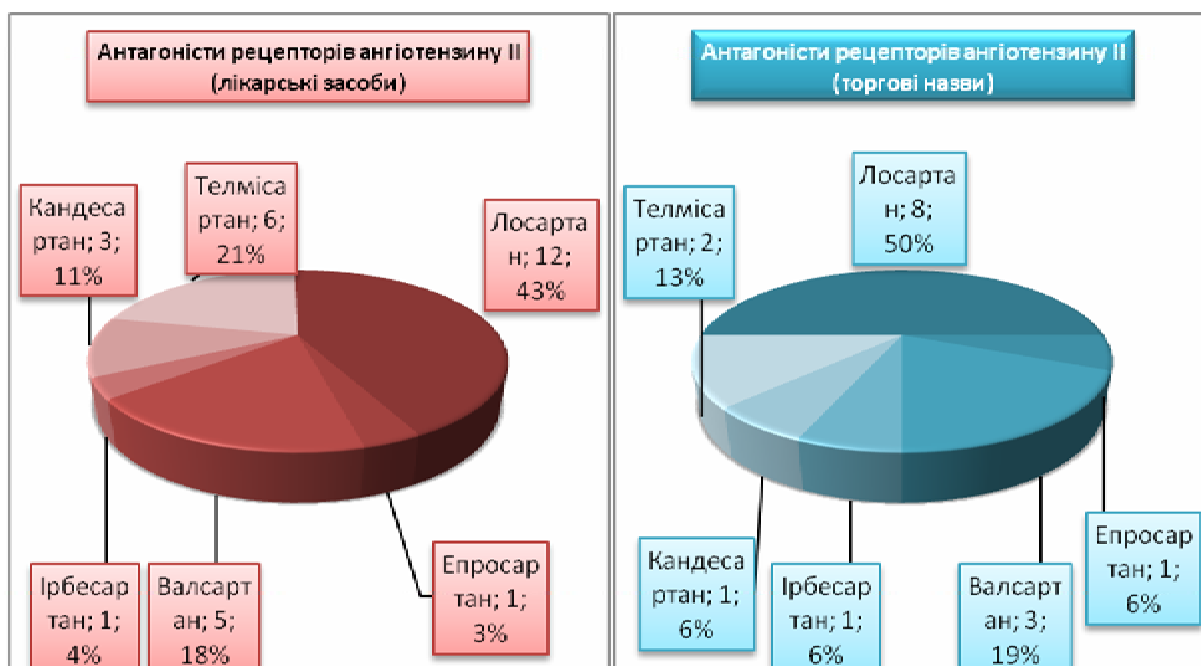


Рис. 3. Розподіл антагоністів рецепторів ангіотензину II за лікарськими засобами та торговими назвами.

На ринку діуретиків (81 лікарський засіб, 38 торгових назв) переважають сульфаміди, прості препарати, серед яких лідером є індапамід. На

другому місці – прості препарати сульфамідів, на третьому тiazидні діуретики, які представлені лише гідрохлортiazидом (рис. 4).

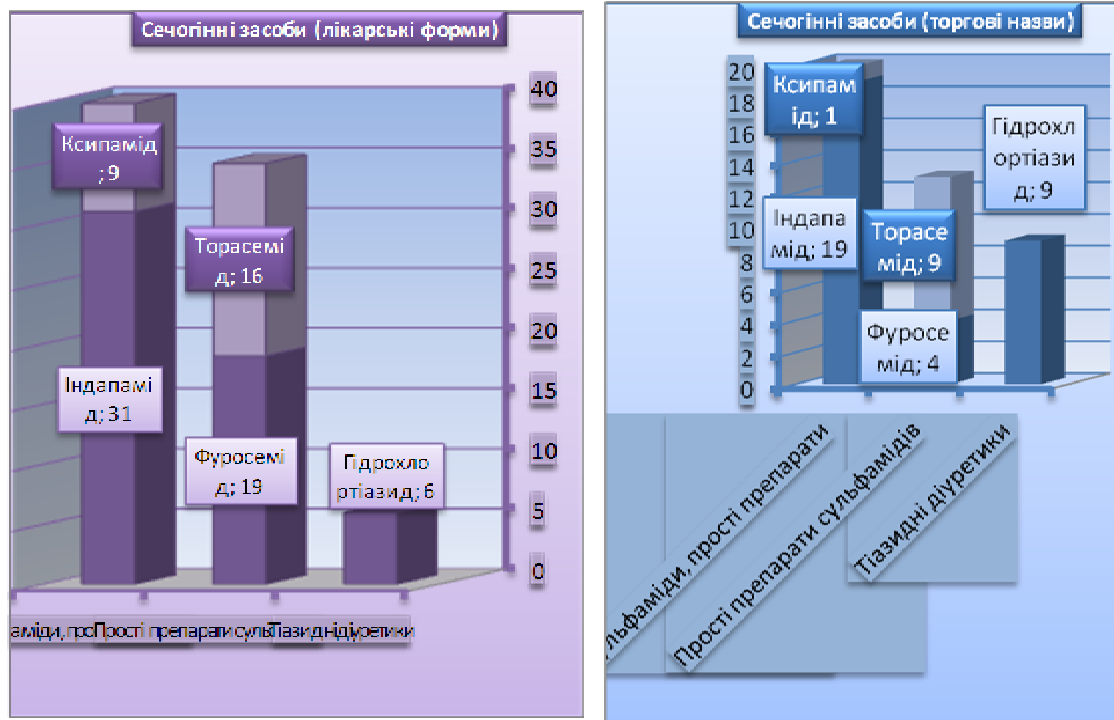


Рис. 4. Розподіл діуретиків за лікарськими формами та торговими назвами.

Препарати закордонного виробництва становлять 80 % їх постачають на ринок України 24 фармацевтичні компанії.

Висновки. 1. Асортимент антигіпертензивних засобів на ринку України представлений 878 лікарськими засобами. Серед них 187 – лікарські засоби вітчизняного виробництва (21,3 %), решта 691 – імпорتنі (78,7 %).

2. Серед ІАПФ переважають препарати закордонного виробництва – 80,39 %. Перше місце займають препарати на основі еналаприлу.

3. У групі селективних БАБ найширшим асор-

timentом характеризуються препарати метопрололу, атенололу, бісопрололу та карведілолу.

4. 77 % асортименту БК складають похідні дигідропіридину, лідером як за кількістю лікарських засобів, так і за кількістю торгових найменувань є амлодипін.

5. В групі АРА II найчисельніше представлений лосартан, частка якого складає 43 % за кількістю лікарських засобів і 50 % за кількістю торгових назв.

6. На ринку діуретиків переважають сульфаміди, прості препарати, серед яких лідером є індапамід.

Література

1. Антигіпертензивная эффективность фелодипина у больных с легкой и умеренной артериальной гипертензией (результаты многоцентрового исследования «Фауст») / Сиренко Ю. Н., Рековец О. Л., Дзяк Т. В. [и др.] // Украинский кардиологический журнал. – 2005. – № 6. – С. 56-62.
2. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации / Шальнова С. А., Баланова Ю. А., Константинов В. В. [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2006. – № 14. – С. 45-50.
3. Березин А. Е. Стратегические подходы к профи-

лактике и лечению артериальной гипертензии / А. Е. Березин // Украинський медичний часопис. – VII/VIII 2007. – № 4 (60).

4. Зобова І. О. Оптимізація лікарського забезпечення хворих на есенціальну гіпертензію: автореф. дис. ... канд. фарм. наук. – Харків, 2011. – 24 с.

5. Коваленко В. Н. Реализация национальной программы профилактики и лечения артериальной гипертензии в Украине / В. Н. Коваленко, Ю. Н. Сиренко // Украинський медичний часопис. – 2003. – № 5. – С. 97-101.

6. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії /

- Є. П. Свіщенко, А. Е. Багрій, Л. М. Єна [та ін.] – К.: Інститут кардіології АМН України. – 2004. – С. 62-64.
7. Сятиня М. Л. Дослідження асортименту лікарських препаратів на фармацевтичному ринку України / Сятиня М. Л., Попович В. П., Негода С. Т. // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2011. – №1. – С. 108-111.
8. Тимошик Ю. В. Маркетингові дослідження ринку серцево-судинних засобів на прикладі блокаторів кальцієвих каналів / Тимошик Ю.В., Петренко В.В. // Фармацевтичний журнал. – 2010. – № 1. – С. 15-19.
9. 2007 European Society of Hypertension – European society of Cardiology. Guidelines for the management of arterial hypertension / J. Hypertension. – 2007. – № 25. – P. 1105–1187.
10. Lenfant С. Гипертензия и ее последствия в мире. / С. Lenfant // Артериальная гипертензия. – 2005. – №2. – С. 86-90.
11. Trends of mortality from cardiovascular and cerebrovascular diseases in Europe and other areas of the world F. Levi, F. Lucchini, E. Negri [et al.] // Heart. – 2002. – Vol. 88. – P. 119–124.
12. Hypertension: its prevalence and population attributable fraction for mortality from cardiovascular disease in the Asia-Pacific region / A. L. Martiniuk, C. M. Lee, C. M. Lawes [et al.] // J. Hypertension. – 2007. – №25(1). – P. 73–79.
13. G. R. Wang Outpatient hypertension treatment, treatment intensification and control in Western Europe and the United States / G. R. Wang, G. C. Alexander, R. S. Stafford // Arch. Intern. Med. – 2007. №167(2). – P. 141–147.
14. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada and the United States / K. Wolf-Maier, R. S. Cooper, J. R. Bamgas [et al.] // JAMA. – 2003. – №289/18. – P. 2363–2369.

МАРКЕТИНГОВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ РЫНКА АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ

А. Н. Кориневская, О. В. Тригубчак

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

Резюме: проведено исследование ассортимента антигипертензивных средств первого ряда на фармацевтическом рынке Украины. Определено соотношение лекарственных средств по действующему веществу и выбрано лидеров в каждой фармакотерапевтической группе. Установлено долю препаратов отечественного и иностранного производства, позиции Украины и иностранных стран-поставщиков по объёму представления на украинском фармацевтическом рынке средств антигипертензивного действия.

Ключевые слова: антигипертензивные средства, маркетинговые исследования, фармацевтический рынок, ассортимент.

MARKETING RESEARCH OF ANTIHYPERTENSIVE MEDICINES MARKET

H. M. Korinevska, O. V. Tryhubchak

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Summary: research of antihypertensive medicines assortment of the first range presented on the pharmaceutical market of Ukraine was carried out. The parity of medicines according to the active substance was defined and leaders in every pharmacotherapeutic group is choosen. The share of domestic and foreign medicines is defined, positions of Ukraine and the foreign countries-suppliers concerning volumes of medicines with antihypertensive action presented on the Ukrainian pharmaceutical market are established.

Key words: antihypertensive drugs, marketing researches, the pharmaceutical market, assortment.

Рекомендована д-м біол. наук, проф. Л. М. Вороніною

УДК 615:615.242:612.111:615.451.16

ВИВЧЕННЯ МЕМБРАНОСТАБІЛІЗУВАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ РОСЛИННОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

©Л. І. Шульга, О. А. Щербак¹, Л. М. Малоштан¹, О. Ф. Пімінов

Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації

¹Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: проведено вивчення мембраностабілізуючої активності рослинного лікарського засобу на моделі спонтанного гемолізу еритроцитів. Одержані результати свідчать про наявність мембранопротекторної дії досліджуваного препарату, що підкреслює доцільність його застосування в комплексній терапії запальних захворювань пародонта.

Ключові слова: рослинні лікарські засоби, мембраностабілізуюча активність.

Вступ. Останнім часом спостерігається поширення застосування лікарських засобів природного походження у терапії багатьох захворювань. Також залишається актуальним проведення всебічних наукових досліджень з метою створення нових рослинних препаратів, спираючись на багатовіковий досвід фітотерапії та сучасні досягнення фітохімії та фітофармакології [3, 6, 7].

Захворювання пародонта займають одне з провідних місць серед стоматологічних захворювань, вони поширені серед дорослого та дитячого населення, клініцистами відзначається зростання цієї патології [10]. Стоматологи застосовують лікарські засоби у різноманітних лікарських формах, однак ефективність терапії захворювань пародонта залишається недостатньою [1, 11].

У стоматологічній практиці при лікуванні деяких запальних захворювань, серед яких гінгівіт та пародонтит, місцево використовують як безпосередньо лікарські рослини, а саме екстемпорально виготовлені з них настої, відвари для полоскань, аплікацій, зрошень, так і одержані фітохімічні препарати, які також містять широкий спектр природних біологічно активних сполук [1, 5, 6].

Результатами багатьох досліджень показано, що лікування запальних захворювань пародонта мусить бути комплексним, отже для усунення порушень, викликаних запальним процесом, виправдане застосування засобів на основі лікарської рослинної сировини з протизапальною, протимікробною, протигрибковою, ранозагоювальною, мембраностабілізуючою та знеболювальною дією, які будуть впливати на запальний процес, попереджуючи його поширення, а також відновлювати структурні та функціональні властивості пародонтального

комплексу тканин [2, 4, 5, 9, 12].

На кафедрі технології ліків та клінічної фармакології з фармацевтичною опікою ІПКСФ НФаУ, з урахуванням інформаційних джерел стосовно застосування лікарських рослин для лікування запальних захворювань пародонта та власних скринінгових досліджень, опрацьовано склад та технологію одержання складної настійки «Касдент», а проведеними мікробіологічними дослідженнями встановлено наявність вираженої антимікробної та антифунгальної активності розробленого лікарського засобу.

Мета даної роботи – провести вивчення мембраностабілізуючої активності рослинного фітозасобу «Касдент», оскільки структурно-функціональні порушення мембранних комплексів клітин є одним з пускових механізмів запально-дистрофічних хвороб пародонта.

Методи дослідження. Мембранопротекторну дію складної настійки визначали за методом F. C. Jager [8], що базується на визначенні позаеритроцитарного гемоглобіну, який входить до складу крові внаслідок спонтанного лізису мембран еритроцитів, викликаного перекислним окисленням ліпідів киснем повітря.

Дослідження проводили на нелінійних білих щурах обох статей масою 180–200 г. Експериментальні тварини були розділені на 5 груп: перша група тварин отримувала досліджувану настійку в дозі 12 мл/кг (рекомендована доза), яка була попередньо випарена від спирту та доведена очищеною водою до початкового об'єму.

Друга група отримувала референс-препарат Силібор (виробник ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна) в дозі 25 мг/кг, оскільки механізм дії даного гепатопротекторного засобу обумовлено його антиоксидантною та мембранопротекторною активністю.

Третій групі тварин вводили досліджувану настойку в дозі 12 мл/кг у нативному вигляді. Тварини четвертої групи отримували спирт етиловий 40 % у дозі 12 мл/кг (позитивний контроль), а п'ята група (контроль) – еквівалентну кількість розчинника – воду очищену.

Тваринам дослідних груп протягом 3-х днів внутрішньошлунково вводили досліджувані речовини. На 4-ту добу досліду у всіх тварин брали кров з хвостової вени та визначали ступінь гемолізу еритроцитів за формулою:

$$X = \frac{(E_1 + E_2)}{2E_3} \times 100\%$$

де X – ступінь гемолізу;

Таблиця 1. Мембраностабілізуюча активність складної настойки на моделі спонтанного гемолізу еритроцитів (n = 5)

Дослідна група	Ступінь спонтанного гемолізу, %	Мембраностабілізуюча активність, %
Група 1 (складна настойка без спирту 12 мл/кг)	5,75±0,78*	51,76
Група 2 (силібор, 25 мг/кг)	5,10±0,86*	57,21
Група 3 (складна настойка, 12 мл/кг)	39,85±1,05	–
Група 4 (спирт етиловий 40%, 12 мл/кг)	46,27±1,52	–
Група 5 (контроль)	11,92±1,04	–

Примітки: * – відхилення достовірне щодо контролю (P ≤ 0,05); n – кількість тварин у кожній групі.

Було встановлено, що складна настойка (без спирту) в дозі 12 мл/кг (група 1) достовірно зменшувала ступінь спонтанного гемолізу еритроцитів порівняно з контрольною групою (група 5) на 51,76 % та була на рівні препарату порівняння – препарату силібор за виразністю активності (під дією якого ступінь гемолізу еритроцитів зменшувався на 57,21 % – група 2).

При порівнянні результатів ступеня гемолізу еритроцитів у експериментальних групах 3 та 4 (позитивний контроль) відмічаємо, що при введенні дослідним тваринам групи 3 складної настойки значення цього показника зменшувалось на 13,88 % порівняно з групою, яка одержувала спирт етиловий 40 %, що свідчить на користь протективного впливу фітозасобу та пояснюється дією комплексу біологічно активних

E₁, E₂ – екстинції першої і другої проб з робочим розчином;

E₃ – екстинції проби з очищеною водою.

Мембраностабілізуючу активність розраховували за формулою:

$$A = 100 - \frac{X_{\text{досл.}}}{X_{\text{контр.}}} \times 100\%$$

де A – мембраностабілізуюча активність;

X_{досл.} – ступінь гемолізу в дослідній групі ;

X_{контр.} – ступінь гемолізу в контрольній групі.

Результати й обговорення. Одержані результати щодо ступеня спонтанного гемолізу еритроцитів всіх дослідних груп піддавали статистичній обробці та отримані значення вносили у таблицю 1.

речовин, які входять до складу розробленого лікарського засобу «Касдент».

Висновки. 1. Проведеними дослідженнями встановлено, що складна настойка без спирту зменшує ступінь спонтанного гемолізу еритроцитів та не поступається за виразністю референс – препарату силібор.

2. Доведено, що порівняно з позитивним контролем (спирт етиловий 40 %) складна настойка чинить протекторну дію, хоча порівняно з контролем має виражений ступінь гемолізу.

3. Визначено мембранопротекторний ефект настойки «Касдент», що дозволяє рекомендувати її для подальшого вивчення як лікарського засобу, призначеного для лікування запальних станів пародонта в терапевтичній стоматології.

Література

1. Белоклицкая Г. Ф. Эхинацея (экстракт жидкий) в комплексном лечении больных генерализованным пародонтитом / Г. Ф. Белоклицкая, Т. Д. Центило // Инновационные технологии – в стоматологическую практику: материалы III (X) з'їзду асоціації стоматологів України, 16-18 жовт. 2008 р. – Полтава : «Дивосвіт», 2008. – С. 123-124.
2. Вольф Г. Пародонтология / Вольф Г., Гетберт Г. Ф.,

Ратейцхак М. – М. : МЕДпресс-информ, 2008. – 547 с.
3. Гарник Т. П. Сучасні технології виробництва фітозасобів та перспективи фітотерапії / Т. П. Гарник // Фітотерапія. Часопис. – 2008. – № 1. – С. 59-63.
4. Дмитриева Л. А. Пародонтит / Л. А. Дмитриева. – М. : Медпресс-информ, 2007. – 504 с.
5. Заболотний Т. Д. Терапевтичний потенціал біологічно активних речовин лікарської рослинної сировини

- шлях до підвищення ефективності, безпечності лікування й профілактики захворювань пародонта / Т. Д. Заболотний, К. А. Мороз // Інноваційні технології – в стоматологічну практику: матеріали III (X) з'їзду асоціації стоматологів України, 16-18 жовт. 2008 р. – Полтава : «Дивосвіт», 2008. – С. 161.
6. Кьосев П. А. Лекарственные растения: самый полный справочник / П. А. Кьосев. – М. : ЭКСМО, 2011. – 944 с.
7. Лавренов В. К. Современная энциклопедия лекарственных растений / В. К. Лавренов, Г. В. Лавренова. – М. : ЗАО «ОЛМА Медиа Групп», 2009. – 272 с.
8. Посібник до лабораторних та семінарських занять по біологічній хімії: навч.-метод. посібник для ВУЗів / [Вороніна Л. М., Десенко В. Ф., Кравченко В. М., Сахарова Т. С.]. – Х. : Основа, 1996. – 432 с.
9. Цепов Л. М. К вопросу об этиологии и патогенезе воспалительных заболеваний пародонта (обзор литературы) / Л. М. Цепов, А. И. Николаев, Е. М. Жажков // Пародонтология. – 2000. – № 2. – С. 9-13.
10. Borrell N. Analytical epidemiology of periodontitis / N. Borrell, N. Papapanou // J. of Clinical Periodontology. – 2005. – Vol. 32 (6). – P. 132–158.
11. Bromberg L. E. Novel periodontal drug delivery system for treatment of periodontitis / L. E. Bromberg, D. K. Buxton, P. M. Friden // J. Cont. Release. – 2001. – Vol. 71 (3). – P. 251–259.
12. Kornman K. S. Mapping the pathogenesis of periodontitis: a new look / K. S. Kornman // J. Periodontol. – 2008. – Suppl. 8. – P. 1560–1568.

ИЗУЧЕНИЕ МЕМБРАНОСТАБИЛИЗИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ РАСТИТЕЛЬНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

Л. И. Шульга, Е. А. Щербак¹, Л. Н. Малоштан¹, А. Ф. Пиминов

Институт повышения квалификации специалистов фармации

¹*Национальный фармацевтический университет, Харьков*

Резюме: проведено изучение мембраностабилизирующей активности растительного лекарственного средства на модели спонтанного гемолиза эритроцитов. Полученные результаты свидетельствуют о наличии мембранопротекторного действия исследуемого препарата, что подчеркивает целесообразность его использования в комплексной терапии воспалительных заболеваний пародонта.

Ключевые слова: растительные лекарственные средства, мембраностабилизирующая активность.

THE STUDY OF MEMBRANE STABILIZING ACTIVITY OF THE HERBAL MEDICINE

L. I. Shulha, O. A. Shcherbak¹, L. M. Maloshtan¹, O. F. Piminov

Institute of the Qualification Improvement of Specialists of Pharmacy,

¹*National University of Pharmacy, Kharkiv*

Summary: the study of membrane stabilizing activity of the herbal medicine was conducted on a model of hemolysis of erythrocytes. The obtained results attest membrane stabilizing activity of the herbal medicine under study, that proves appropriateness of its using in complex therapy of parodontium inflammatory diseases.

Key word: herbal remedies, membrane stabilizing activity.

ДОСЛІДЖЕННЯ ЗАЛЕЖНОСТІ АНТИГІПОКСИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ВІД ХІМІЧНОЇ СТРУКТУРИ У РЯДУ АМОНІЄВИХ СОЛЕЙ N-(3-МЕТИЛ-7- β -МЕТОКСІЕТИЛКСАНТИНІЛ-8-)АМІНООЦТОВОЇ КИСЛОТИ

© В. І. Корнієнко, Б. А. Самура, М. І. Романенко, О. О. Мартинюк

Харківська зооветеринарна академія

Національний фармацевтичний університет, Харків

Запорізький державний медичний університет

Резюме: проведено експериментальне дослідження антигіпоксичної активності 9 вперше синтезованих похідних амонієвих солей N-(3-метил-7- β -метоксі-етилксантиніл-8-)амінооцтової кислоти. Встановлено, що найбільшу антигіпоксичну активність проявила амонійна сіль і-пропоксипропіламоній N-(3-метил-7- β -метоксіетилксантиніл-8-)амінооцтової кислоти (спол. 10), яка збільшує тривалість життя щурів, в умовах гострої нормобаричної гіпоксії на 59,2%. Похідні N-(3-метил-7- β -метоксіетилксантиніл-8-)амінооцтової кислоти є перспективною групою органічних речовин для подальшого синтезу і фармакологічного скринінгу з метою створення на їх основі антигіпоксичних препаратів.

Ключові слова: амонієві солі N-(3-метил-7- β -метоксіетилксантиніл-8-)амінооцтової кислоти, антигіпоксична активність.

Вступ. Гіпоксія – це патологічний процес, який визначає розвиток різноманітних захворювань людини. Гіпоксію характеризують як невідповідність енергопотребі клітини енергопродукції у системі мітохондріального окислювального фосфорилування [7]. Причини порушення продукції енергії у гіпоксичній клітині залежать від розладу зовнішнього дихання, кровообігу у легенях, кисень-транспортувальної функції крові, порушення системного, регіонарного кровообігу та мікроциркуляції [18]. Безпосередньою причиною більшості патологічних станів є зниження надходження кисню у мітохондрії [3]. У результаті розвивається пригнічення мітохондріального окислення, що призводить до пригнічення фосфорилування та викликає прогресуючий дефіцит АТФ, основного джерела енергії у клітині [8].

Гіпоксія призводить до модифікації функцій біологічних мембран, що зачіпає ліпідний бішар та мембранні ферменти, які призводять до порушення головних функцій мембран: бар'єрної, рецепторної, каталітичної [11]. Основними причинами цього явища є енергодефіцит та активація на його тлі фосфоліполізу та перекисного окислення ліпідів. Розпад фосфоліпідів та інгібування їх синтезу призводять до підвищення концентрації ненасичених жирних кислот, посилення їх перекисного окислення [10, 14].

Антигіпоксанти справляють нормалізуючий вплив на енергетичний баланс у клітинах при гіпоксії та ішемії, стабілізують мітохондріальні

мембрани, зменшують пригнічення дегідрогенази циклу Кребса, запобігають відокремленню окислення та фосфорилування, збільшують продукцію АТФ на одиницю споживаного дефіцитного кисню [6, 13, 12].

Триметазидин блокує 3-кетоацилтіолазу, гальмує окислення всіх жирних кислот, але не змінює накопичення активованих жирних кислот у мітохондріях [4, 17]. Під впливом триметазидину збільшується окислення пірувату та гліколітична продукція АТФ, зменшується концентрація АМФ і АДФ, гальмується накопичення лактату та спостерігається розвиток ацидозу, пригнічується вільнорадикальне окислення [16].

Разом з терапевтичними ефектами антигіпоксанти можуть викликати побічну дію: диспептичні явища (нудоту, блювання, біль у животі), головний біль, безсоння, відчуття серцебиття, алергічні реакції, можливе шкірне висипання [2]. Тому пошук нових антигіпоксанти є раціональним. Нашу увагу привернули похідні N-(3-метил-7- β -метоксіетилксантиніл-8-)амінооцтової кислоти.

Результати комп'ютерного прогнозу за програмою PASS можливих видів фармакологічної активності похідних N-(3-метил-7- β -метоксіетилксантиніл-8-)амінооцтової кислоти свідчать про високу вірогідність проявлення властивостей антигіпоксанти, що стало підставою для проведення цих досліджень.

Робота виконана у рамках наукової програми науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету з проблеми «Ство-

рення нових лікарських препаратів» (№ державної реєстрації 0198U007008).

Метою даного дослідження було вивчення антигіпоксичної активності вперше синтезованих амонієвих солей N-(3-метил-7-β-метоксіетилксантиніл-8-) амінооцтової кислоти у дослідах на щурах.

Методи дослідження. Об'єктом дослідження були 10 сполук у ряду амонієвих солей N-(3-метил-7-β-метоксіетилксантиніл-8-) амінооцтової кислоти, синтез яких здійснено на кафедрі біологічної хімії Запорізького державного медичного університету під керівництвом доктора фармацевтичних наук, професора М. І. Романенко. Структура синтезованих сполук підтверджена за допомогою сучасних фізико-хімічних методів елементного аналізу, УФ-, ІК-, ПМР- і мас-спектрометрії, зустрічним синтезом, а чистота синтезованих речовин контролювалася методом тонкошарової хроматографії.

Дослідження антигіпоксичної активності синтезованих речовин проведено на моделі гострої нормобаричної гіпоксії з гіперкапнією у дослідах на білих щурах лінії Вістар. Для проведення досліджень відбирали самців однієї маси (у межах від 170 до 180 г). Дослідним щурам вводили внутрішньочеревно, за допомогою металевого зонда досліджувані речовини у дозі 0,01 ЛД₅₀ у вигляді 3-5 % тонкодисперсної водної суспензії, стабілізованої твіном-80. Через 30 хв щурів поміщали у ізольовані камери об'ємом 1000 мл та вимірювали час до настання агонального стану тварин [9]. Як препарат порівняння вибрано антигіпоксиксанти аміналон (виробництво Київський вітамінний завод). Аміналон вводили перорально одноразово у дозі 25 мг/кг у виді 3-5 % тонкодисперсної водної суспензії,

стабілізованої твіном-80. Контрольним щурам вводили еквівалентну кількість 3-5 % тонкодисперсної водної суспензії з твіном-80.

При проведенні експериментальних досліджень тварини знаходились у стандартних умовах згідно з нормами та принципами Директиви Ради ЄС з питань захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та інших наукових досліджень [1].

Отримані результати оброблені загальноприйнятими методами варіаційної статистики за т критерієм Ст'юдента з використанням програмного забезпечення "Windows-2000" та електронних таблиць Excel [5].

Результати й обговорення. Отримані результати вивчення антигіпоксичної активності амонієвих солей N-(3-метил-7-β-метоксіетилксантиніл-8-) амінооцтової кислоти наведені у таблиці 1. Встановлено, що досліджувані речовини (спол. 3, 6, 8-10) збільшували тривалість життя щурів, поміщених у герметичні камери, в умовах гострої нормобаричної гіпоксії в межах від 17,7 до 59,2 %. Так, серед амонієвих солей N-(3-метил-7-β-метоксіетилксантиніл-8-) амінооцтової кислоти найбільшу антигіпоксичну активність виявила амонійна сіль і-пропоксипропіламонієва сіль N-(3-метил-7-β-метоксіетилксантиніл-8-) амінооцтової кислоти (спол. 10), яка збільшує тривалість життя щурів в умовах гострої нормобаричної гіпоксії на 59,2% (p<0,05). Заміна і-пропоксипропіламонієвої амонійної солі (спол. № 10) на дигідроксіетилламонієву (спол. № 6), морфолінову (спол. № 6), N-метилпіперазінову (спол. № 8) та діетилламонієву (спол. № 9) амонієві солі призводить до зменшення антигіпоксичної активності з 59,2 до 17,7%. Піперидинова сіль 1-N-бензил-

Таблиця 1. Антигіпоксична активність похідних N-(3-метил-7-β-етоксіетилксантиніл-8-) амінооцтової кислоти

Сполука №	Шифр	Доза мг/кг	Тривалість знаходження щурів у закритій камері, хв		
			M±m	Довірчий інтервал при p=0,05	% до контролю
1	γ-7935	23,1	27,0±0,56	25,6÷28,4	103,8
2	γ-7936	22,2	27,8±1,13	25,0÷30,6	109,6
3	γ-7937	23,6	34,6±1,72*	30,2÷38,8	133,1
4	γ-7938	6,15	26,0±1,25	22,9÷29,1	-
5	γ-7939	17,9	22,8±0,68*	21,1÷24,5	87,7
6	γ-7940	11,3	35,6±1,05*	32,0÷37,2	136,9
7	γ-7943	7,8	16,8±0,81*	14,8÷18,8	64,6
8	γ-7944	15,4	33,8±1,53*	30,1÷37,5	130,0
9	γ-7945	15,8	30,6±1,76	26,3÷34,9	117,7
10	γ-7946	13,4	41,4±1,65*	37,4÷45,4	159,2
Аміналон		25,0	40,5±0,74*	42,7÷46,3	155,7
Контроль		—	26,0±0,52	24,7÷27,3	100

Примітка. * – достовірність відміни з контролем (p<0,05).

N-(3-метил-7-ацетилметилксантиніл-8-) піперазинію (спол. № 4) не впливала на тривалість життя щурів в умовах гострої нормобаричної гіпоксії. Заміна діетиламонієвої солі (спол. № 9) на N-етилпіперазинієву N-(3-метил-7-β-метоксіетилксантиніл-8-)амінооцтової кислоти (спол. 7) зменшувала тривалість життя щурів в умовах гострої нормобаричної гіпоксії на 35,4% (p<0,05).

Препарат порівняння аміналон також проявив антигіпоксичну дію, збільшував тривалість життя у щурів на 55,7%. Таким чином, за результатами скринінгових досліджень, встановлено, що антигіпоксичну активність сполуки 10 можна порівняти з еталонним препаратом аміналоном.

Відомо що у круговороті енергії, який відбувається у клітині, АТФ є головною ланкою процесів, які перебігають із виділенням або споживанням енергії, та визначає енергетичний стан клітин живого організму [4]. Основна маса АТФ утворюється у результаті окислювального фосфорилування у дихальному ланцюзі мітохондрій, незначна – при субстратному фосфорилуванні [15]. Можна припустити, що збільшення тривалості життя дослідних щурів в умовах гострої нормобаричної гіпоксії є результатом

поліпшення метаболічних процесів та підвищення рівня АТФ у дихальному ланцюзі мітохондрій під дією напівсинтетичних амонієвих солей N-(3-метил-7-β-метоксіетилксантиніл-8-)амінооцтової кислоти, які досліджувалися [4].

Отримані дані антигіпоксичної активності амонієвих солей N-(3-метил-7-β-метоксіетилксантиніл-8-)амінооцтової кислоти є підставою для більш поглибленого дослідження механізмів антигіпоксичної активності з метою створення нового ефективного лікарського засобу з антигіпоксичною дією.

Висновки. 1. У ряді амонієвих солей N-(3-метил-7-β-метоксіетилксантиніл-8-)амінооцтової кислоти найбільшу антигіпоксичну активність проявила амонійна і-пропоксипропіламонієва сіль N-(3-метил-7-β-метоксіетилксантиніл-8-)амінооцтової кислоти (спол. 10). Вона збільшувала тривалість життя щурів на 55,7% в умовах гострої нормобаричної гіпоксії.

2. Амонійні солі N-(3-метил-7-β-метоксіетилксантиніл-8-)амінооцтової кислоти (спол. 10) є перспективною групою органічних сполук для подальшого синтезу та фармакологічного скринінгу з метою створення на їх основі ефективних антигіпоксичних препаратів.

Література

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів; за ред. О. В. Стефанова. – К.: Авіцена, 2001. – С. 433-443.
2. Компендиум-2007 – Лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А. П. Викторова. – К.: Морион, 2007. – 2270 с.
3. Копцов С. В. Современные аспекты применения антигипоксантов в медицине критических состояний / С. В. Копцов, А. Е. Вахрушев, Ю. В. Павлов // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. – 2002. – № 2. – С. 54-56.
4. Костюченко А. Л. Современные реальности клинического применения антигипоксантов / А. Л. Костюченко, Н. Ю. Семиголовский // ФАРМиндекс: ПРАКТИК. – 2002. – Вып. 3. – С. 102-122.
5. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К.: Морион, 2000. – 320 с.
6. Машковский М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. – [15-е изд., перераб., испр. и доп.]. – М.: ООО "Изд-во Новая волна", 2009. – 1206 с.
7. Оковитый С. В. Антигипоксанты / С. В. Оковитый, А. В. Смирнов // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2001. – Т.64, № 3. – С. 76-80.
8. Сариев А. К. Взаимосвязь глюкуроноконъюгации мексидола и особенностей его терапевтического действия у больных с органическим поражением ЦНС / А. К. Сариев, И. А. Давыдова, Г. Г. Незнамов // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2001. – Т. 64, № 3. – С. 17-21.

9. Сернов Л. Н. Элементы экспериментальной фармакологии / Л. Н. Сернов, В. В. Гацура – М.: Медицина, 2000. – С. 308-328.
10. Coenzyme Q and idebenone in the therapy of respiratory chain disease: rationale and comparative benefits / V. Geromel, D. Chretien, P. Benit [et al.] // Mol. Genet. Metab. – 2002. – Vol. 77. – P. 21-30.
11. Khayat R. Obstructive sleep apnea: the new cardiovascular disease. Part I: Obstructive sleep apnea and the pathogenesis of vascular disease / R. Khayat, B. Patt, D. Hayes // Heart Fail Rev. – 2009. – Vol. 14, № 3. – P. 143-153.
12. Cardioprotective effects of trimetazidine and a combination of succinic and malic acids in acute myocardial ischemia / V. A. Khazanov, A. A. Kiseliova, K.Y. Vasiliev, G. A. Chernyschova // Bull. Exp. Biol. Med. – 2008. – Vol. 146, № 2. – P. 218-222.
13. Pavlov O. O. Effect of antihypoxant actovegin on dynamics of markers of the oxygen cascade / O. O. Pavlov // Klin Khir. – 2008. – № 9. – P. 57-59.
14. Philpott A. Development of a regimen for rapid initiation of perhexiline therapy in acute coronary syndromes / A. Philpott, S. Chandry, R. Morris, J. D. Horowitz // Intern. Med. J. – 2004. – Vol. 34, № 6. – P. 361-363.
15. Stanley W. C. Energy metabolism in the normal and failing heart: potential for therapeutic interventions? / W. C. Stanley, M. P. Chandler // Cardiovasc. Res. – 2002. – Vol. 7. – P. 115-130.
16. Nocturnal hypoxia and arterial lactate levels in sleep-related breathing disorders / Z. Z. Ucar, Z. Taymaz,

A. E. Erbaycu [et al.] // South. Med. J. – 2009. – Vol. 102, № 7. – P. 693–700.

17. Inhibition of hypoxia inducible factor by phenethyl isothiocyanate / X. H. Wang, B. E. Cavell, S. S. Syed Alwi, G. Packham // Biochem. Pharmacol. – 2009. – Vol. 78,

№ 3. – P. 261–272.

18. Metabolic approaches to the treatment of ischemic heart disease: the clinicians' perspective / A. A. Wolff, H. H. Rotmensch, W. C. Stanley, R. Ferrari // Heart Failure Reviews. – 2002. – Vol. 7. – P. 187-203.

ИССЛЕДОВАНИЕ ЗАВИСИМОСТИ АНТИГИПОКСИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ОТ ХИМИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ В РЯДУ АММОНИЕВЫХ СОЛЕЙ N-(3-МЕТИЛ-7-β-МЕТОКСИЭТИЛКСАНТИНИЛ-8-) АМИНОУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ

В. И. Корниенко, Б. А. Самура, М. И. Романенко, О. А. Мартинюк

Харьковская зооветеринарная академия

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Запорожский государственный медицинский университет

Резюме: проведено экспериментальное исследование антигипоксической активности 9 впервые синтезированных производных аммониевых солей N-(3-метил-7-β-метоксиэтилксантинил-8-) аминоксусной кислоты. Установлено, что наибольшую антигипоксическую активность проявила аммонийная соль *i*-пропоксипропиламмоний N-(3-метил-7-β-метоксиэтилксантинил-8-) аминоксусной кислоты (соед. 10), которая увеличивает продолжительность жизни крыс в условиях острой нормобарической гипоксии на 59,2%. Производные N-(3-метил-7-β-метоксиэтилксантинил-8-) аминоксусной кислоты являются перспективной группой органических веществ для последующего синтеза и фармакологического скрининга с целью создания на их основе антигипоксических препаратов.

Ключевые слова: аммониевые соли N-(3-метил-7-β-метоксиэтилксантинил-8-) аминоксусной кислоты, антигипоксическая активность.

RESEARCH OF ANTIHYPOXIC ACTIVITY DEPENDENCE BY THE CHEMICAL STRUCTURE IN THE ROW OF AMMONIUM SALTS OF N-(3-METYL-7-β-METHOXYAETHYLXANTHINYL-8-)AMINOACETIC ACID

V. I. Kornienko, B. A. Samura, M. I. Romanenko, O. O. Martyniuk

Kharkiv Zooveterinary Academy National

Pharmaceutical University, Kharkiv

Zaporizhia State Medical University

Summary: an experimental study of antihypoxic activity of 9 first-synthesized derivates of ammonium salts of N-(3-methyl-7-β-methoxyaethylxanthinyl-8-) aminoacetic acid was conducted. It was set that most antihypoxic activity showed the ammoniacal salt of N-(3-methyl-7-β-methoxyaethylxanthinyl-8-) aminoacetic acids *i*-propoxypropilammonium (comp. 10) which increases rats' life-span in the conditions of sharp normobaric hypoxya to 59,2 %. Derivates of N-(3-methyl-7-β-methoxyaethylxanthinyl-8-) aminoacetic acid are the perspective group of organic compounds for a subsequent purposeful synthesis and pharmacological skreening with the purpose of pharmacological compounds with antihypoxic activity creation.

Keywords: ammonium salts of N-(3-methyl-7-β-methoxyaethylxanthinyl-8-) aminoacetic acid, antihypoxic activity.

ПОГЛИБЛЕНЕ ВИВЧЕННЯ ЦЕНТРАЛЬНОГО КОМПОНЕНТА ЗНЕБОЛЮВАЛЬНОЇ ДІЇ РЕЧОВИНИ ВО-60

©Л. В. Савченкова, С. І. Янкович

ДЗ «Луганський державний медичний університет»

Резюме: проведено дослідження, направлене на поглиблене вивчення знеболювальної дії речовини ВО-60 на моделі термоподразнення хвоста щурів («tail flick») та моделі термічного подразнення кінцівок мишей («hot plate»). За результатами дослідження встановлено, сполука ВО-60 має виражену знеболювальну дію, центральний компонент знеболення якої складає значну частку загальної знеболювальної дії препарату.

Ключові слова: речовина ВО-60, модель термоподразнення хвоста щурів («tail flick»), модель термічного подразнення кінцівок мишей («hot plate»), анальгетична активність.

Вступ. Однією з найважливіших проблем сучасної медицини залишається знеболення різних патологічних станів. Біль у всіх її проявах являє собою складний феномен, що поєднує в собі не лише ряд відповідних патофізіологічних процесів в організмі, а ще й спричиняє неприємні відчуття та емоції, що в цілому формує «порочне коло» патологічних змін в організмі та ускладнює перебіг основного захворювання [1, 3, 4].

Саме тому зменшення страждань і покращення якості життя пацієнта є першочерговим завданням лікаря будь-якої спеціальності, адже більше тридцяти мільйонів людей у світі щодня приймають знеболювальні засоби, причому у 40 % цих хворих вік складає понад 60 років, що підвищує ризик виникнення побічних реакцій зазначеної групи лікарських засобів [5, 6].

На сьогодні в арсеналі клініцистів є достатня кількість знеболювальних засобів, однак всі вони не є доскональними, насамперед тому, що мають низку небажаних ефектів, до яких можна віднести дистрофічні та запальні зміни слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, порушення агрегації тромбоцитів і, як наслідок, кровотечі, нефро- та гепатотоксичність, реакції гіперчутливості, шкірні прояви та інші [6,7].

Тому незважаючи на великий асортимент та різноманітну хімічну структуру існуючих на світовому фармацевтичному ринку анальгетичних засобів, пошук та вивчення нових потенційних знеболювальних препаратів продовжує бути актуальним напрямом досліджень. Пошук та поглиблене вивчення анальгетичних властивостей знову синтезованих сполук як потенційних знеболювальних лікарських засобів є досить перспективним напрямом наукових досліджень [7, 8, 9].

Попередніми дослідженнями було встановлено, що серед 92 нових потенційних анальгетиків

найбільш виражену знеболювальну дію проявляє сполука під лабораторним шифром ВО-60 в дозі 24 мг/кг, що застосовується за 90 хв до впливу подразнювального чинника. В подальшому було доцільним поглиблено вивчити центральний компонент болю речовини ВО-60 на різних моделях болю.

Методи дослідження. Дослідження проводили на 44 білих нелінійних мишах обох статей масою 18–23 г та 24 білих нелінійних статевозрілих щурах обох статей, масою 140–240 г, які утримувались в стандартних умовах виварію ДЗ «Луганський державний медичний університет» при природному освітленні й вільному доступі до води та їжі. Усі дослідження проводили відповідно до міжнародних правил поводження з тваринами (Директива 86/309 Європейської спільноти від 24 грудня 1986 р.) та рекомендаціями ДЕЦ МОЗ України.

Поглиблене вивчення центральних механізмів анальгетичної дії речовини ВО-60 проводили на моделях болю за участю центральних механізмів, зокрема термоподразнення хвоста щурів («tail flick») та методу термічного подразнення кінцівок мишей за допомогою гарячої пластини («hot plate»).

Для відтворення моделі «tail flick» використовували воду з температурою 60 °С та підраховували час відповідної реакції в секундах – витягування хвоста з води, попередньо визначивши вихідний поріг больової чутливості.

Метод термічного подразнення кінцівок мишей відтворювали з використанням гарячої пластини («hot plate»). Визначали вихідний поріг больової чутливості під впливом відповідного ноцицептивного подразника (укріплена в ультратермостаті металева пластина з $t=54,6$ °С) та обчислювали час відповідної реакції в секундах (вилузування задніх лапок, писк та підстригання).

Речовину ВО-60 (в дозі 24 мг/кг), референс-препарати (анальгін в дозі 200 мг/кг, наклофен – 5 мг/кг, кеторолак – 1 мг/кг, синметон – 50 мг/кг) та фізіологічний розчин (контрольна група) та вводили одноразово внутрішньошлунково. Больовий поріг реєстрували у вихідному стані та через кожні наступні 30 хв, тобто на 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 4,5 та 5 годину експерименту [2].

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою комп'ютерних програм методами варіаційної статистики з використанням t критерію Стьюдента.

Результати й обговорення. Результати вивчення знеболювальної дії досліджуваних речовин на моделі термічного подразнення кінцівок мишей за допомогою гарячої пластини («hot plate») наведено в таблиці 1.

Таблиця 1. Динаміка зміни порогу больової чутливості мишей (термічне подразнення – «hot plate») при введенні анальгетиків

Препарат	До-за, мг/кг, в/ш	Стат. показник	n	Терміни вимірювання											
				Вихідний стан	0,5 год	1 год	1,5 год	2 год	2,5 год	3 год	3,5 год	4 год	4,5 год	5 год	
				Час латентного періоду відповідної реакції, с											
Фізіол. р-н (контроль)	0,2 мл/10 г		10	8,55±0,46	8,68±1,00	9,54±0,65	10,21±0,68	10,72±0,94	10,97±1,25	10,58±0,54	9,92±0,57	8,09±0,42	7,79±0,42	7,02±0,51	
Речовина ВО-60	24	M±m	10	8,53±0,47	12,1±0,81	14,18±0,86	16,32±0,48	18,84±0,89	18,69±0,77	15,48±0,81	14,68±1,34	10,45±0,76	9,75±0,7	7,58±0,44	
		P ₁		>0,05	<0,05	>0,05	<0,01	>0,05	<0,001	<0,001	<0,01	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05
		P ₂		>0,05	<0,05	>0,05	<0,01	>0,05	<0,001	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05
		P ₃		>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,01	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05
		P ₅		>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,01	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Анальгін	200	M±m P ₁	6	8,21±0,63	8,76±1,22	12,91±1,61	13,87±0,67	16,44±0,95	12,79±1,63	11,75±0,40	11,07±1,25	8,18±0,93	7,98±0,52	7,02±0,83	
Наклофен	5	M±m P ₁	6	8,32±0,25	11,35±1,23	13,2±0,83	15,63±0,49	15,29±1,3	13,93±0,83	12,48±0,74	11,6±0,55	8,7±0,54	8,35±0,58	7,03±0,73	
Кеторолак	1	M±m P ₁	6	8,45±0,34	9,13±0,57	12,84±0,56	14,74±1,48	16,46±0,98	14,42±0,86	12,77±0,46	11,01±0,87	8,13±0,54	7,85±0,59	7,01±0,54	
Синметон	50	M±m P ₁	6	8,50±0,43	9,11±0,53	12,89±1,86	12,9±0,86	14,16±1,52	12,05±1,07	11,54±0,63	10,78±0,62	8,07±0,71	7,58±0,48	6,87±0,44	

Примітки: P₁ – достовірно порівняно з контролем; P₂ – достовірно порівняно з синметоном; P₃ – достовірно порівняно з кеторолаком; P₄ – достовірно порівняно з наклофеном; P₅ – достовірно порівняно з анальгіном.

Проведені дослідження показали (рис. 1.), що введення речовини під лабораторні шифри ВО-60 в дозі 24 мг/кг вже через 30 хв досліджень підвищує больовий поріг на 39,4% (P<0,05). При подальшому спостереженні за тваринами досить чітко видно, що кожні 30 хв, аж до двох з половиною годин спостереження, знеболювальна дія поступово збільшується (підвищення порогу больової чутливості) і через 2 та 2,5 години складає 18,84 с та 18,69 с, що на 75,74% (P<0,001) та 70,37% (P<0,001) вище, відповідно від вихідних показників. У подальшому знеболювальна дія сполуки ВО-60 поступово знижується аж до п'я-

тої години дослідження, коли поріг больової чутливості дорівнює вихідним показникам.

Слід також зазначити, що знеболювальна дія сполуки ВО-60 вже з перших 30 хвилин дослідження і до 4,5 годин суттєво перевищує показники в контролі. Так, з таблиці 1 видно, що поріг больової чутливості вірогідно (P<0,05) вищий в дослідній групі, ніж в контролі на 40–75% в різні терміни спостереження.

Таким чином, отримані результати показали, що знеболювальна дія речовини ВО-60 проявляється вже через 30 хв дослідження і триває близько 4,5 год із максимумом ефекту через 2-2,5 години.

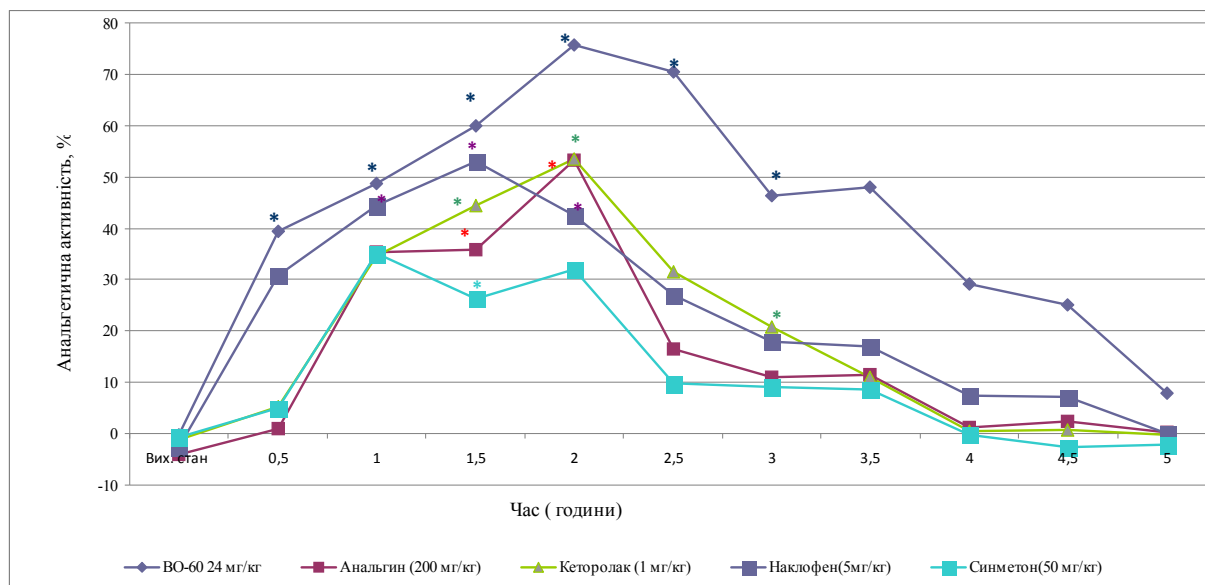


Рис. 1. Анальгетична активність речовини ВО-60 (24 мг/кг), анальгін (200мг/кг), кеторолаку (1 мг/кг), наклофену (5 мг/кг), синметону (50 мг/кг) при термічному подразненні кінцівок мишей.

Примітка. * – $P < 0,05$ відносно контролю.

При дослідженні як препарати порівняння використовували широко розповсюджені лікарські засоби. Так, було показано, що анальгін в дозі 200 мг/кг (рис.1) на першій годині дослідження підвищує больовий поріг на 35,32% ($P > 0,05$), а максимальний знеболювальний ефект розвивається на 2 годину і становить 53,35% ($P < 0,01$) порівняно з контролем у відповідний термін спостереження. Починаючи з 2,5 годин експерименту спостерігається значне зменшення показників анальгетичної активності і вже до п'ятої години знеболювальна дія не мала відмінностей від показників в контролі.

Слід також зазначити, що анальгетична активність сполуки ВО-60 в середньому на 26-54% вища за таку у анальгіна. Важливо підкреслити, що тривалість знеболювальної дії ВО-60 в 1,3 раза вища, ніж у препарату порівняння.

Кеторолак в дозі 1 мг/кг (рис. 1) підвищує больовий поріг через одну годину після введення в середньому на 34,59% ($P > 0,05$). Максимум анальгетичного ефекту розвивається на другу годину, що проявляється в підвищенні порогу больової чутливості на 53,54% ($P < 0,01$). Поступове зниження знеболювальної дії починається з 2,5 години дослідження, коли ефект препарату перевищує показники в контролі на 31,44% ($P < 0,05$). В подальшому анальгетична активність препарату знижується аж до п'ятої години спостереження, коли поріг больової чутливості дорівнює вихідним показникам. Знеболювальна дія речовини ВО-60 на 23–39% була вища за показники кеторолаку в різні терміни спостереження.

При дослідженні анальгетичної активності наклофену в дозі 5 мг/кг встановлено, що поріг больової чутливості вже на 30 хвилині спостереження перевищував показник в контролі на 30,76%. При подальшому спостереженні кожні 30 хвилин аж до 2,5 години відмічено значне збільшення знеболювальної дії з максимумом ефекту через 1,5 години спостережень. Знеболювальна дія наклофену в зазначений термін перевищувала показник в контролі на 53,08%. З початку третьої години експерименту відмічено значне зменшення показників анальгетичної активності і вже до п'ятої години спостереження поріг больової чутливості не мав вірогідних відмінностей від таких у контролі. Відносно сполуки-лідера (ВО-60), знеболювальна дія наклофену була на 18–44% нижча в різні терміни спостереження.

Вивчення знеболювальної дії синметону в дозі 50 мг/кг дозволило встановити, що препарат підвищує больовий поріг на першу годину дослідження на 35,11% ($P > 0,05$). Знеболювальна дія препарату зберігається на вказаному рівні до другої години спостереження (рис. 1). В подальшому поріг больової чутливості не має вірогідних відмінностей від показників в контролі. Як видно з таблиці 1, синметон суттєво поступався ВО-60 за знеболювальною активністю.

Таким чином, проведені дослідження показали, що референс-препарати різною мірою проявляють знеболювальну активність, однак її тривалість та вираженість не перевищує 2–3 годин і становить 30–53%. Знеболювальна дія речовини ВО-60 перевищує показники референс-препаратів на 10-50% та за тривалістю аналь-

гетичної дії дорівнює 4,5 години, що наочно демонструє її переваги.

Результати вивчення знеболювальної дії дослідних речовин на моделі термічного подразнення хвоста щурів («tail flick») наведено в таблиці 2.

Проведені дослідження показали (рис. 2), що при введенні щурам речовини під лабораторним шифром ВО-60 в дозі 24 мг/кг вже через 30 хв досліджень больовий поріг підвищується на 10,5 % (P<0,01). При подальшому спостереженні за тваринами досить чітко видно, що кожні

Таблиця 2. Динаміка зміни порогу больової чутливості щурів термоподразнення хвоста щурів («tail flick») при введенні анальгетиків

Препарат	Доза, мг/кг, в/ш	Стат. показник	n	Терміни вимірювання											
				Вихідний стан	0,5 год	1 год	1,5 год	2 год	2,5 год	3 год	3,5 год	4 год	4,5 год	5 год	
				Час латентного періоду відповідної реакції, с											
Фіз. р-н (контроль)	0,5 мл/100 г		6	0,94±0,02	1,16±0,08	0,86±0,02	0,96±0,05	0,84±0,03	0,91±0,04	0,87±0,05	0,91±0,04	0,88±0,03	0,97±0,03	0,83±0,04	
Речовина ВО-60	24	M±m	6	0,9±0,07	1,63±0,04	1,75±0,03	1,89±0,08	1,66±0,09	1,61±0,07	1,43±0,04	1,21±0,03	1,22±0,06	1,2±0,05	1,1±0,03	
		P ₂		>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
		P ₃		>0,05	<0,05	<0,01	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05
Анальгін	200	M±m	6	0,85±0,05	1,32±0,12	1,11±0,04	1,27±0,07	1,22±0,05	1,2±0,06	1,13±0,06	1,13±0,10	0,99±0,07	0,97±0,71	0,80±0,69	
		P ₁		>0,05	>0,05	<0,001	<0,001	<0,001	<0,01	>0,05	>0,05	>0,05	0,05	>0,05	
Кеторолак	1	M±m	6	0,92±0,06	1,53±0,06	1,52±0,09	1,71±0,07	1,61±0,08	1,36±0,11	1,2±0,15	1,14±0,1	0,96±0,7	0,94±0,08	0,82±0,05	
		P ₁		>0,05	>0,05	<0,001	<0,001	<0,001	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	0,05	>0,05	

Примітка. P₁ – достовірно порівняно з контролем; P₂ – достовірно порівняно з анальгіном; P₃ – достовірно порівняно з кеторолаком.

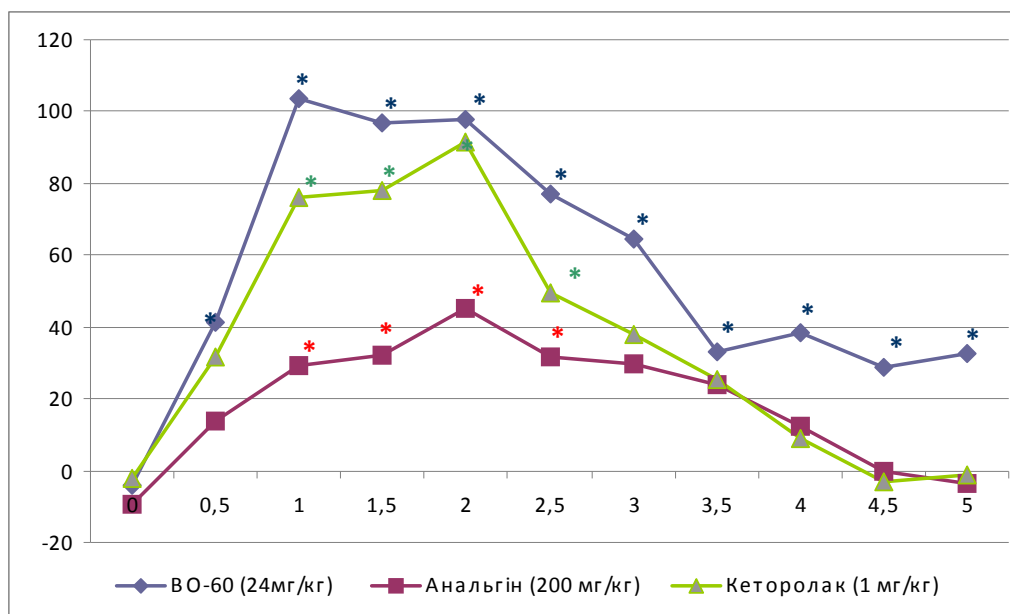


Рис. 2. Анальгетична активність речовини ВО-60 (24 мг/кг), анальгіну (200 мг/кг), кеторолаку (1 мг/кг) при термічному подразненні хвоста щурів.

Примітка. * – P<0,05 відносно контролю.

30 хв аж до двох годин спостереження знеболювальна дія сполуки-лідера зберігається на стабільно високому рівні і до двох годин спостереження перевищує показники в контролі на 97–98 %. У подальшому видно поступове зниження анальгетичної активності речовини ВО-60, однак і на п'яту годину спостереження вона перевищує такий в контролі на 32 % ($P < 0,05$).

Отримані результати показали, що знеболювальна дія речовини ВО-60 проявляється вже через 30 хв дослідження і триває близько 5 годин із максимумом ефекту на другу годину спостереження.

При вивченні знеболювальної дії анальгіну в дозі 200 мг/кг встановлено підвищення порогу больової чутливості в перші півтори години на 14-32 %, максимальна дія препарату проявляється на другу годину дослідження, коли зазначений показник перевищує контрольний на 45,23 % ($P < 0,001$). З третьої години спостереження спостерігається вигогідне зниження знеболювальної дії анальгіну, яка дорівнює 30 %, зникаючи практично зовсім з 3,5 години дослідження (рис. 2). Порівнюючи дію препарату порівняння та сполуки ВО-60, слід зазначити, що ефективність останньої на 10-40 % перевищує таку для анальгіну.

Аналіз впливу кеторолаку в дозі 1 мг/кг на поріг больової чутливості показав, що вже через одну годину спостереження ефективність препарату складає 76 %, з максимумом ефекту на дру-

гу годину спостереження, коли ефективність препарату складає 92 % ($P < 0,001$). В подальшому видно поступове зниження анальгетичної активності з 2,5 годин (49,45 %), аж до п'ятої години дослідження. При цьому ефективність речовини ВО-60 була на 10-35 % вища від кеторолаку.

Таким чином, проведені дослідження показали, що препарати порівняння проявляють виражену знеболювальну дію, яка реалізується в підвищенні порогу больової чутливості на 45–90 % протягом 2,5 годин, в той же час анальгетична активність сполуки ВО-60 складає 97–98 % з тривалістю дії до 4,5 години.

Висновки. Враховуючи що, термічне подразнення хвоста щурів («tail flick»), як і термічне подразнення кінцівок мишей, рекомендовано МОЗ України для дослідження центрального компонента ноцицептивної системи, що пов'язують з пригніченням міжнейронної передачі больових імпульсів в ділянці таламусу та узагальнюючи результати поглибленого дослідження центрального компонента знеболювальної дії речовини під лабораторним шифром ВО-60, достовірно встановлено, що сполука має виражену знеболювальну дію, центральний компонент знеболення якої складає значну частку загальної знеболювальної дії препарату. За силою та тривалістю знеболення речовина ВО-60 суттєво перевищує референс-препарати, відомі на фармацевтичному ринку України як високо-ефективні знеболювальні засоби.

Література

1. Проблемы применения анальгетиков-антипиретиков в соответствии с критериями их безопасности / Викторов А. П., Кучер В. Г., Кошуба А. В. // Украинский ревматологический журнал. – 2006. – № 2 (24). – С. 4–9.
2. Доклинические исследования лекарственных средств: методические рекомендации; под ред. чл.-кор. АМН Украины А. В. Стефанова. – К., 2002. – С. 312–313.
3. Колосова Т. В. Современная стратегия лечения невралгического болевого синдрома / Т. В. Колосова, Т. И. Насонова // Семейная медицина. – 2009. – № 1. – С. 45–47.
4. Левин О. С. Трансдермальная терапевтическая система с лидокаином «Версатис» в лечении болевых синдромов / О. С. Левин // Справочник поликлинического врача. – 2007. – № 7. – С. 66–70.
5. Лысенко Г. Анальгезия. Лечение синдрома боли в

- общеврачебной практике / Г. Лысенко, В. Ткаченко // Ліки України. – 2007. – № 4. – С. 12–18.
6. Ткач С. М. Современные подходы к профилактике и лечению НПВП-гастропатий / С. М. Ткач, М. П. Середка // Сучасна гастроентерологія. – 2005. – № 3 (23). – С. 66–71.
7. Ушкалова Е. А. Безопасность анальгетиков у детей / Е. А. Ушкалова // Педиатрия. – 2004. – № 5. – С. 88–93.
8. An Open-Label Study of the Lidocaine Patch 5% in Painful Idiopathic Sensory Polyneuropathy / D. N. Herrmann, R. L. Barbano, S. Hart-Gouleau [et al.] // Pain Medicine. – 2005. – Vol. 6. – P. 379.
9. Wolf F. Gastrointestinal symptoms and health related quality of life in patients with arthritis / F. Wolf, S. Kong, D. Watson // Journal Reumatology. – 2007. – № 27. – P. 1373–1378.

УГЛУБЛЕННОЕ ИЗУЧЕНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОГО КОМПОНЕНТА АНАЛЬГЕТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ВЕЩЕСТВА ВО-60

Л. В. Савченкова, С. И. Янкович

ГУ «Луганский государственный медицинский университет»

Резюме: проведены исследования, направленные на углублённое изучение обезболивающего действия вещества ВО-60 на модели термораздражения хвоста крыс («tail flick») и модели термического раздражения конечностей мышей («hot plate»). По результатам исследования установлено, что вещество ВО-60 проявляет выраженное обезболивающее действие, центральный компонент которого составляет значительную часть от общего анальгетического действия препарата.

Ключевые слова: вещество ВО-60, модель термического раздражения хвоста крыс («tail flick»), модель термического раздражения лап мышей («hot plate»), анальгетическая активность.

PROFOUND STUDY OF THE CENTRAL COMPONENT OF THE ANALGESIC STATIC ACTION OF SUBSTANCE BO-60

L. V. Savchenkova., S. I. Yankovych

SI «Luhansk State Medical University»

Summary: there was conducted research aimed at profound study of the analgesic action of substance BO-60 on a model of thermal stimulation tail of rats («tail flick») and a model of thermal stimulation of the limbs of mice («hot plate»). The study found out that the substance BO-60 show pronounced analgesic effect, a central component of which is a significant part of total analgesic effect of the drug.

Key words: substance BO-60, model of thermal stimulation tail of rats («tail flick»), model of thermal stimulation of the limbs of mice («hot plate»), analgetic action.

Рекомендована д-м біол. наук, проф. І. М. Кліщем

УДК 616.256.3:615.017].015.21

ПРОФІЛАКТИКА ВЗАЄМОДІЙ ГОРМОНАЛЬНИХ КОНТРАЦЕПТИВІВ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ

©К. І. Дорикевич

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Резюме: вивчено особливості взаємодії гормональних контрацептивів з іншими лікарськими засобами за даними ВООЗ, Британського національного формуляра та офіційних інструкцій МОЗ України до контрацептивів.

Ключові слова: фармацевтична профілактика, гормональні контрацептиви, взаємодія лікарських засобів.

Вступ. Одним із завдань фармацевтичної профілактики є попередження виникнення побічних ефектів при застосуванні лікарських засобів, їх комбінацій та усунення наслідків таких ускладнень фармакотерапії [3]. Гормональні контрацептиви, як правило, застосовують впродовж тривалого часу (2–5 років), тому особливо важливим є питання їх взаємодії з іншими препаратами. Профілактика небажаних взаємодій – одна з умов ефективної раціональної контрацепції.

Мета роботи – інформаційний пошук достовірних даних про взаємодію гормональних контрацептивів з іншими препаратами з поданням рекомендацій щодо їх профілактики та збереження ефективності контрацепції. Об'єктами дослідження були Зразковий формуляр ВООЗ 2008 р., Британський національний формуляр (БНФ) 2011 р., а також офіційні інструкції МОЗ України щодо 32 зареєстрованих станом на 01.04.2011 р. на вітчизняному фармацевтичному ринку контрацептивів (белара, джаз, джинет-35, діане-35, жанін, клайра, ліндинет 20, ліндинет 30, логест, марвелон, мерсилон, мікрогінон, мінізістон, новінет, регулон, ригевідон, ригевідон²¹⁺⁷, фемоден, хлое, ярина, три-мерсі, триквілар, трістин, евра, новарінг, екслютон, лактинет, чарозетта, мірена, ескапел, постінон, гінеп-істон).

Методи дослідження. У роботі використано методи фармацевтичної інформатики.

Результати й обговорення. Доказові дані щодо відомих взаємодій гормональних контрацептивів у різних лікарських формах з іншими препаратами наведені у «Медичних критеріях прийнятності використання методів контрацепції» ВООЗ (2004) за допомогою шкали категорій практичного застосування контрацептивів за різних умов, в т.ч. при взаємодії з іншими лікарськими препаратами: *категорія 1* – стан, при якому немає обмежень до використання мето-

ду; категорія 2 – стан, при якому користь від застосування методу в цілому перевищує ризик, рекомендовано використовувати метод; *категорія 3* – стан, при якому ризик в цілому перевищує користь методу, метод, як правило, не рекомендується; *категорія 4* – стан, при якому є неприйнятний ризик для здоров'я, метод не застосовувати [1]. Так, для комбінованих оральних, ін'єкційних, гестагенних контрацептивів, контрацептивних пластира та вагінального кільця зазначено, що препарати, які індукують ферменти печінки (рифампіцин, деякі протисудомні засоби – фенітоїн, карбамазепін, барбітурати, примідон, топірамат, окскарбазепін) належать до 3-ї, антиретровірусні препарати і гризеофульвін – до 2-ї, інші антибіотики – до 1-ї категорії.

Нами опрацьовано інформацію про взаємодію комбінованих гормональних контрацептивів з іншими препаратами за даними Зразкового формуляра ВООЗ (2008), результати наведено у таблиці 1 [5].

Таким чином, до небезпечних, за даними формуляра ВООЗ, належать взаємодії з 10-ма препаратами, які виділені в тексті таблиці 1 (п. 1-3). 16 препаратів (п. 4) незначно знижують контрацептивний ефект.

У БНФ наведені взаємодії контрацептивів із фармакологічними групами та окремими препаратами [4]. Небезпечні взаємодії, за даними Формуляра ВООЗ, дублюються у БНФ, окрім зазначених вказані: апрепітант, ламотриджин, руфінамід, модафініл, препарати звіробою, топірамат, ефавіренз, уліпристал.

Важливою складовою розділу БНФ «Взаємодії» є комплекс рекомендацій при одночасному застосуванні з контрацептивами інших препаратів, а саме:

- препаратів, що індукують ферменти печінки, при фармакотерапії короткими курсами – дозування естрогенного компонента контрацеп-

Таблиця 1. Взаємодія комбінованих гормональних контрацептивів з іншими препаратами за даними Зразкового формуляра ВООЗ

№ за/п	Назви препаратів (міжнародні непатентовані)	Результат взаємодії
1	Карбамазепін, гризеофульвін, нелфінавір, невірапін, фенобарбітал, фенітоїн, рифампіцин, ритонавір	Пришвидшується метаболізм контрацептиву. Контрацептивний ефект знижується
2	Варфарин	Антагонізм антикоагулянтного ефекту (вплив естрогену і гестагену)
3	Циклоспорин	Зростає концентрація циклоспорину в плазмі
4	Амоксицилін, ампіцилін, азитроміцин, бензилпеніцилін, цефіксим, цефтазидим, цефтріаксон, ципрофлоксацин, доксициклін, ефавіренз, еритроміцин, іміпенем + циластатин, левофлоксацин, метронідазол, офлоксацин, феноксиметилпеніцилін	Контрацептивний ефект знижується (ризик незначний)
5	Ацетазоламід, фуросемід, гідрохлортіазид, спіронолактон	Антагонізм сечогінного ефекту (вплив естрогену)
6	Амітриптилін, кломіпрамін	Антагонізм антидепресантного ефекту (вплив естрогену), можливе посилення побічних ефектів антидепресантів
7	Амлодіпін, атенолол, еналаприл, гліцерил тринітрат, гідралазин, ізосорбїду динітрат, метилдопа, ніфедипін, натрію нітропрусид, пропранолол, верапаміл	Антагонізм гіпотензивного ефекту (вплив естрогену)
8	Глібенкламід, інсуліни, метформін	Антагонізм гіпоглікемічного ефекту (вплив естрогену і гестагену)
9	Гідрокортизон, дексаметазон, преднізолон	Оральні естрогеновмісні контрацептиви підвищують концентрацію препаратів у плазмі
10	Флуконазол	Одиничні випадки контрацептивних невдач естрогеновмісних препаратів

тиву слід підвищити (до 50 мкг або більше). Впродовж курсу і 4 тижні по закінченню необхідно користуватися додатковими засобами контрацепції (сперміцидними, бар'єрними);

- препаратів, що індукують ферменти печінки, при тривалій фармакотерапії – рекомендовані, як правило, альтернативні методи контрацепції. Якщо не можливо замінити гормональну контрацепцію, слід підвищити дозу естрогенного компонента, також рекомендовано приймати три упаковки контрацептиву підряд без перерв з наступною короткою перервою (4 дні). Додаткові засоби контрацепції рекомендовано застосовувати під час і після лікування 4–8 тижнів поспіль. Використання вагінального кільця чи пластира не рекомендовано жінкам при тривалій фармакотерапії індукторами ферментів печінки;

- деяких антибіотиків (ампіцилін, доксициклін), що не індукують ферменти печінки – при коротких курсах лікування цими препаратами додаткові засоби контрацепції рекомендовано використовувати впродовж та по закінченню

курсу 7 днів поспіль, наступну упаковку контрацептиву почати без перерви.

Вищенаведені чіткі рекомендації стосовно застосування препаратів, які порушують контрацептивний ефект, є важливою складовою фармацевтичної допомоги жінкам при контрацепції.

Наступним етапом дослідження був аналіз офіційних інструкцій засобів контрацепції МОЗ України [2]. Необхідно зазначити, що всі контрацептиви, зареєстровані в Україні станом на 01.04.2011, іноземного виробництва. Найповніше описані взаємодії таких нових контрацептивів, як евра і джаз. Слід вказати, що у контрацептиву евра, на відміну від інших, вказані взаємодії з такими препаратами, як бозентан, статини, омепразол, вориконазол, клофібринова кислота, темазепам, а також з грейпфрутовим соком. Зовсім коротко описані взаємодії контрацептивів: джинет-35, новінет, регулон, гінепрістон. Для порівняння інформації в інструкціях проведено їх аналіз препаратів, які є аналогами за складом, результати представлені у таблиці 2.

Таблиця 2. Порівняльна характеристика рубрики «Взаємодії» контрацептивів-аналогів за даними офіційних інструкцій МОЗ України

№ за/п	Контрацептиви-аналоги	Склад	Порівняльна характеристика наведених взаємодій препаратів
1	Логест, табл. № 21, № 63 <i>Organon, Нідерланди</i>	етиніл-естрадіол, 0,02 мг, гестоден, 0,075 мг	Відмінності: - Логест. Вказана взаємодія з ламотриджином. Не наведено рекомендацій у випадку застосування препаратів, що порушують контрацептивний ефект. - Ліндинет 20. Вказані взаємодії з ітраконазолом, флуконазолом, віт. С. Наведені рекомендації при застосуванні препаратів, що порушують контрацептивний ефект
	Ліндинет 20, табл. № 21, № 63 <i>Richter Gedeon, Угорщина</i>		
2	Мерсилон, табл. № 21 <i>Organon, Нідерланди</i>	етиніл-естрадіол, 0,02 мг, дезогестрел, 0,15 мг	Відмінності: - Мерсилон. Детальний опис можливих взаємодій. Наведені рекомендації при застосуванні препаратів, що порушують контрацептивний ефект. - Новінет. Не вказані препарати-індуктори мікросомальних ферментів (фенітоїн, примідон, карбамазепін, окскарбазепін, рифабутин, ритонавір), теофілін, кортикостероїди. Немає рекомендацій на випадок застосування препаратів, що порушують контрацептивний ефект
	Новінет, табл. № 21, № 63 <i>Richter Gedeon, Угорщина</i>		
3	Мікрогінон, др. № 21, <i>Schering, Німеччина</i>	етиніл-естрадіол, 0,03 мг левоноргестрел, 0,15 мг	Відмінності: - Мікрогінон. Не вказані взаємодії з хлорамфеніколом, дантроленом, β-блокаторами; вказана – з ламотриджином. Наведені детальні рекомендації щодо застосування препаратів, які порушують контрацептивний ефект. - Ригевідон. Немає рекомендацій на випадок застосування препаратів, що порушують контрацептивний ефект
	Ригевідон табл. № 21, № 63, <i>Richter Gedeon, Угорщина</i>		
4	Фемоден, др. № 2, <i>Schering, Німеччина</i>	етиніл-естрадіол, 0,03 мг, гестоден, 0,075 мг	Наведені рекомендації щодо застосування препаратів, які порушують контрацептивний ефект. Відмінності: - Ліндинет 30. Більш детально описані взаємодії. Зазначені взаємодії з віт. С, теофіліном, ітраконазолом, флуконазолом
	Ліндинет 30, табл. № 21, № 63 <i>Richter Gedeon, Угорщина</i>		
5	Діане-35*, др. № 21, <i>Schering, Німеччина</i>	етиніл-естрадіол, 0,035 мг, ципротерону ацетат, 2,0 мг	Для двох контрацептивів – діане-35 і хлое, – описані взаємодії з фармакологічними групами та окремими препаратами. Відмінності: - Діане-35. Найширше описано взаємодії. На відміну від препарату хлое, вказані взаємодії з ламотриджином, невірапіном. Наведені детальні рекомендації щодо застосування препаратів, які порушують контрацептивний ефект. - Хлое. Наведені рекомендації щодо застосування препаратів, які порушують контрацептивний ефект. - Джинет-35. Дуже коротко описані взаємодії, виключно з такими препаратами: гідантоїни, барбітурати, карбамазепін, рифампіцин, ампіцилін, тетрациклін. Немає рекомендацій на випадок застосування препаратів, що порушують контрацептивний ефект
	Джинет-35*, табл. № 28, комбі-уп., <i>Cipla, Індія</i>		
	Хлое*, табл. № 28, комбі-уп., <i>Zentiva, Чехія</i>		
6	Чарозетта, табл. № 28, № 84, № 168, <i>Organon, Нідерланди</i>	дезогестрел 0,075 мг	Наведені рекомендації щодо застосування препаратів, які порушують контрацептивний ефект. Зазначена взаємодія з препаратами активованого вугілля. Відмінності: - Лактинет. Наведені рекомендації на випадок вживання наркотиків жінками
	Лактинет, табл. № 28, № 84, <i>Richter Gedeon, Угорщина</i>		

* Вважала за доцільне порівняти контрацептиви діане-35, джинет-35 і хлое з огляду на однаковий склад активних (гормоновмісних) таблеток, оскільки для інгредієнтів таблеток плацебо у препаратах джинет-35 і хлое взаємодії не описані.

Таким чином, офіційні інструкції контрацептивів різних виробників аналогічного складу містять інформацію, що відрізняється як за обсягом, так і за змістом. У багатьох випадках інструкції (джинет-35, логест, ліндинет 20, новінет, мікрогінон і ригевідон) не містять практичних рекомендацій жінці щодо використання додаткових засобів контрацепції при вживанні препаратів, які знижують контрацептивний ефект. Інструкції контрацептивів однакового складу містять різні переліки лікарських засобів, з якими можливі взаємодії. Наприклад, в інструкції мікрогінону, на відміну від інструкції

ригевідону, не вказані взаємодії з хлорамфеніколом, дантроленом, β -блокаторами, вказана взаємодія з ламотриджином.

Висновки. 1. Інформація стосовно взаємодій гормональних контрацептивів з іншими лікарськими засобами, за даними офіційних інструкцій, суттєво відрізняється, зокрема, стосовно рекомендацій при застосуванні препаратів, які порушують контрацептивний ефект. 2. Реалізація завдання фармацевтичної профілактики з попередження взаємодій та зменшення їх наслідків при раціональній контрацепції повинна проводитися з урахуванням найновіших доказових даних.

Література

1. Медицинские критерии приемлемости для использования методов контрацепции / Фонд ООН в области народонаселения, Всемирная организация здравоохранения. – Женева, 2004 : [Электронный ресурс]. – Режим доступа до інформації : http://whqlibdoc.who.int/publications/2004/9241562668_rus.pdf.
2. Нормативно-директивні документи МОЗ України. Лікарські засоби : [Электронный ресурс]. – Режим доступа до інформації : <http://mozdocs.kiev.ua/>.

3. Фармацевтична енциклопедія / Голова ред. ради та автор передмови В.П. Черних. – 2-ге вид., перероб. і доповн. – К.: «МОПІОН», 2010. – 1632 с.
4. British National Formulary 61. March 2011: [Электронный ресурс]. – Режим доступа до інформації : <http://bnf.org/bnf/>.
5. WHO Model Formulary 2008: [Электронный ресурс]. – Режим доступа до інформації : http://www.who.int/selection_medicines/list/WMF2008.pdf.

ПРОФИЛАКТИКА ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ ГОРМОНАЛЬНЫХ КОНТРАЦЕПТИВОВ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

К. И. Дорикевич

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Резюме: изучены особенности взаимодействия гормональных контрацептивов с другими лекарственными средствами по данным ВОЗ, Британского национального формуляра и официальных инструкций МЗ Украины к препаратам контрацептивов.

Ключевые слова: фармацевтическая профилактика, гормональные контрацептивы, взаимодействие лекарственных средств.

THE ANALYSIS AND PHARMACEUTICAL CARE OF NEW CONTRACEPTIVE METHODOLOGIES

К. І. Dorykevych

Lviv National Medical University by Danylo Halytskyi

Summary: the peculiarities of hormonal contraceptives interactions with other medicines according to the World Health Organization, the British national formulary, and official instructions of the Ministry of Public Health of Ukraine to contraceptives were studied.

Key words: pharmaceutical prophylaxis, hormonal contraceptives, the interaction of drugs.

Рекомендована д-м. фармац. наук, проф. П. Д. Пашнєвим

УДК 615.453.6.014/07

СУЧАСНИЙ СТАН СТВОРЕННЯ, ВИРОБНИЦТВА ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ТАБЛЕТОВАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

© **О. В. Тригубчак, М. Б. Демчук, В. П. Марценюк, І. І. Басакіна,
І. Д. Дмитрієвська, В. М. Коваль, Н. О. Зарівна, Т. А. Грошовий**

*Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського
Національний фармацевтичний університет, Харків*

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

Резюме: у статті наведено літературний огляд з питань впливу операцій подрібнення, просіювання та змішування на зміни фізико-технологічних характеристик та поведінки маси для таблетування.

Ключові слова: процес подрібнення, просіювання, змішування, морфологія тіла, кристалічна решітка, поліморфні трансформації, сегрегація порошків.

Повідомлення 6. Вплив технологічних операцій на зміни фізико-технологічних властивостей маси для таблетування при виробництві таблетованих лікарських препаратів

У попередніх повідомленнях розглянуто питання впливу фізичних та технологічних властивостей активних фармацевтичних інгредієнтів та вибору допоміжних речовин при отриманні таблеток методом прямого пресування [1, 2]. Авторами [3] проаналізовано технологічні стадії подрібнення, просіювання та змішування, наведено особливості використання сучасного промислового і лабораторного обладнання для проведення цих стадій.

Метою даної роботи було узагальнити дані літературних джерел стосовно впливу операцій подрібнення, просіювання та змішування на зміни фізико-технологічних характеристик та поведінки маси для таблетування при виробництві таблеток.

У процесі розробки технології лікарських препаратів велику увагу приділяють дисперсності частинок, що залежить від способу подрібнення. Це використовується для модифікації матеріалів, зокрема для покращення мікроструктури, гомогенізації складу, покращення розчинності, створення метастабільних кристалічних фаз [4, 5].

Зменшення розмірів матеріалу шляхом подрібнення передбачає застосування механічного тиску, під дією якого у подрібнюваному матеріалі виникає внутрішня напруга. Досягнувши межі міцності, матеріал руйнується. Процеси дроблення пов'язані з витратою великої кількості енергії, яка використовується на подолання сил взаємного зчеплення частинок твер-

дої речовини. Їх величина визначається природою і структурою кристалів, а також залежить від різних дефектів у кристалічній структурі (макро- і мікротріщини), що послаблюють міцність частинок. Робота, затрачена на дроблення, частково витрачається на деформацію частинок та на утворення нових поверхонь [6, 7, 9]. При руйнуванні частинок необхідно враховувати їх механічні властивості, що характеризують здатність до опору силовим впливам. Зокрема:

- твердість – здатність матеріалу чинити опір деформуванню при тиску іншого твердого тіла на його поверхню;
- міцність – властивість матеріалу, сприймаючи зовнішні механічні навантаження, не руйнуватися. У цьому випадку для полегшення подрібнення матеріал піддають низькотемпературній обробці [7, 8]. Так, з метою отримання порошків із вівса та пшеничних висівок використання звичайних способів подрібнення виявилось не достатнім. Подрібнення практично не відбувалося, оскільки частинки сировини зазначили пружної деформації. Низькотемпературна обробка при температурі від -3 до -18°C підвищувала крихкість матеріалу, що дозволило зменшити розмір частинок сировини [10];
- абразивність: важливий чинник, тому що абразивні матеріали можуть стирати робочі частини обладнання, створюючи проблему, пов'язану із металевим забрудненням;
- адгезивність: часто залежить від вмісту вологи і розміру частинок. Проблеми, пов'язані з вологістю матеріалу, можна попередити шляхом його підсушування або уникаючи використання мокрого способу подрібнення;
- температура плавлення: при подрібненні матеріалу виділяється велика кількість енергії,

що може викликати плавлення активних фармацевтичних інгредієнтів, забивання сит або розпадання чутливих до дії високих температур речовин;

- здатність до агломерації: цю тенденцію можна нейтралізувати при підсушуванні матеріалу, перед або під час подрібнювання [7, 8, 11];

- вміст вологи: при значенні цього показника вище за 5 % подрібнені частинки можуть агломеруватися або навіть розплавлятися. Кристалогідрати під дією високих температур часто втрачають кристалізаційну воду і тому вимагають додаткового охолодження або проведення розмелювання при низьких швидкостях [12];

- вогнебезпечність і вибухонебезпечність: такі матеріали, як, наприклад, нітрогліцерин мають оброблятися в атмосфері інертного газу;

- токсичність зумовлює необхідність вибору спеціального обладнання для подрібнення з урахуванням безпеки оператора;

- реакційна здатність – властивість матеріалів хімічно взаємодіяти із елементами конструкції млина (у т.ч. прокладки), що вимагає застосування спеціальних розчинів для очищення [7, 8].

Хоча подрібнення ефективно зменшує розмір частинок, проте може негативно впливати на зміну кристалічної форми та стабільність матеріалів. Процеси подрібнення і мікронізації можуть індукувати зміни в кристалічній решітці діючих речовин аж до переходу її в аморфну. Зменшення розміру частинок порошку може стати причиною утворення дефектів та аморфних ділянок на їх поверхні. Ці ділянки мають більшу схильність до адсорбування води, що призводить до зростання розчинення завдяки більшій площі питомої поверхні для зволоження [4, 13, 14, 15, 16].

Відомо, що подрібнення може змінювати морфологію тіла, збільшуючи його зовнішню енергію і спотворюючи кристалічну решітку [12, 15]. Дигоксин, спіронолактон, естрадіол зазнають поліморфних трансформацій під час подрібнення, гранулювання, сушіння та пресування. Фенілбутазон при подрібненні та пресуванні також зазнає поліморфної деформації [7]. При механічному розмелюванні відбуваються фізичні трансформації III та IV форм фанансерину з утворенням метастабільної форми I [17]. Кристалічна тверда структура сорбітолу представлена складним поліморфізмом, що складається з п'яти різних форм: A-, B-, φ -, \oplus - і E-сорбітол. Структура φ -форми є найстійкішою і спільною для усіх інших поліморфних форм. Встановлено, що φ -форма сорбітолу повністю трансформується у A-форму при кульовому подрібненні і залежить від часу проведення процесу [18].

Подрібнення забезпечує зменшення розмірів частинок погано розчинних діючих речовин.

Максимально збільшуючи площу питомої поверхні покращує їх розчинність [5, 6]. Мікронізація активних фармацевтичних інгредієнтів може призводити до проблем, пов'язаних із збільшенням частки пилу, зменшенням густини та погіршенням плинності. Розмір частинок лікарських порошків має визначальний вплив на основні фізичні та технологічні властивості маси для таблетування, процес пресування та якість отриманих таблеток [19, 20, 21, 22].

У виробництві таблетованих лікарських препаратів однорідність частинок за розмірами і формою особливо важлива для одержання маси для таблетування. Розподіл розмірів частинок діючих та допоміжних речовин, а також їх суміші впливає на однорідність змішування, плинність, однорідність вмісту діючої речовини, ступінь розчинення, біодоступність, ефективність та стабільність дозованої форми, процес її виробництва. Значною мірою розмір частинок визначає такі характеристики маси для таблетування, як пористість та плинність. Найменші частинки індукують електростатичні взаємодії та агрегацію, тоді як більші частинки проявляють значне відхилення у масі. Ідеальні межі розмірів частинок варіюють від 10 до 150 μm . Проте при подрібненні твердих матеріалів рідко вдається одержати продукт із вмістом частинок заданих розмірів, тому з нього доводиться виділяти потрібні фракції [5, 6]. Так, при вивченні ступеня подрібнення різних фракцій обніжжя бджолиного встановлено, що близько 92 % усіх частинок знаходиться в межах від 0,15 до 0,5 μm , а частинки з розміром 0,25-0,15 μm мають високе значення агрегації. Тому запропоновано проводити процес подрібнення та просіювання обніжжя бджолиного в присутності аеросилу, наявність якого значно підвищує кількість дрібної фракції з 18 до 72 % і не призводить до збільшення агрегації [26].

Державна фармакопея України пропонує визначати розмір частинок методом лазерної дифракції [23], гранулометричний склад аналітичним просіюванням [24] та здрібненість порошків [25].

Одним із визначальних етапів у виробництві таблеток, отриманих прямим пресуванням, є процес змішування. Якісне змішування забезпечує гомогенність порошкової суміші та завершального продукту за вмістом діючої речовини [4]. Для того, щоб пояснити взаємодію частинок у порошковій суміші, Hersey вперше запропонував поняття керованого змішування. У порошковій системі дрібні частинки активної субстанції (менш ніж 10 μm) приєднуються або вкривають більші частинки наповнювачів (носії). Тобто, в результаті керованого змішування дрібні частинки діючої речовини покриті або оточені крупни-

ми частинками наповнювачів. Утворення цих одиниць забезпечують гравітаційні сили – слабкі сили зчеплення, Ван-дер-Ваальсівські та інші дипольні зв'язки, поверхневі електричні (електростатичні) сили, що зумовлені присутністю води (як, наприклад, сили поверхневого натягу), капілярні сили [11].

Розмір частинок, їх форма, поверхнева енергія – важливі чинники для змішування діючих та допоміжних речовин. Однорідне змішення порошкоподібних матеріалів відбувається, якщо вони складаються із частинок однакової форми і близьких за розміром. Сферичні частки змішуються краще, ніж частинки у формі пластинок чи паличок, що мають здатність об'єднуватися в групи. Гомогенний розмір частинок наповнювачів дозволить уникнути потенційної сегрегації. Носії з грубою макропористою поверхнею також краще взаємодіють з частинками діючої речовини [6].

Вплив морфології частинок компонентів на фізичну стабільність сумішей досліджено на прикладі експериментальних сумішей кислоти ацетилсаліцилової з лактозою, отриманою розпилювальним висушуванням, кристалічною лактозою, мікрокристалічною целюлозою і декстрином. Суміші, що склалися з дуже структурованих наповнювачів, відокремлювалися меншою мірою, ніж ті, що містили ексципієнти з більш гладкою текстурою. Це зумовлено наявністю на поверхні наповнювача значної кількості ділянок, до яких потенційно здатні прилипати частинки діючої речовини [27]. На жаль, частіше маси для таблетування складаються із компонентів із відмінними фізичними властивостями, що часто призводить до сегрегації між частинками.

Сегрегація, також відома як розшарування, є розділенням грубої і тонкої фракції матеріалу. Основними причинами сегрегації є відмінності в розмірі, формі, щільності та еластичності складових [28, 29]. Виділяють декілька видів сегрегації.

«Фільтруюча» сегрегація або сегрегація при просіюванні – це найпоширеніший механізм розшарування порошкоподібних матеріалів. Під дією вібрації з невеликою амплітудою коливань дрібні частинки „фільтруються” – просіюються через суміш із більшими частинками. Відбувається розподіл за розмірами, дрібніші частинки рухаються в просторі між великими частками під час струшування. В результаті нижній шар містить більше дрібних частинок, ніж верхній. Для уникнення «фільтруючої» сегрегації необхідно, щоб проміжки між великими частинками були менші за розміри дрібних частинок [4, 29, 30, 31].

Псевдорідинна сегрегація: оскільки шари дрібних частинок звичайно мають меншу проникність, ніж грубі частинки, вони мають тенден-

цію утримувати повітря довше в порожнинах між частинками. Завантаження або вивантаження порошкової суміші витісняє великий об'єм повітря. Повітряний потік може викликати суспендування дрібних частинок, тоді як грубі частинки осідатимуть. У кінцевому результаті дрібні частинки осідають і утворюють верхній шар порошку [4, 29].

Висхідний рух грубих частинок під час вібрації: частинки часто відрізняються за еластичністю, інерцією та іншими динамічними характеристиками, що спричиняє сегрегацію. Великі частинки важкого матеріалу поміщені в масу легких дрібних частинок під впливом вібрації поступово здатні підніматися вгору, а дрібні частинки – просочуватися вниз [4]. В теорію сегрегації це явище увійшло під назвою ефекту „бразильського горіха” – при відкритті ємкості з різними видами горіхів після їх транспортування спостерігали, що найважчі бразильські горіхи найчастіше розміщувались на поверхні. Цей механізм «впливання» пов'язаний з дією коливань на всі шари, що знаходяться в складному і хаотичному русі. Вони піднімаються, стикаються один з одним, опускаються. При цьому на короткі проміжки часу в системі утворюються повітряні пори. Під дією сили тяжіння і вібрації в кожному порі негайно попадає дрібна частинка. Ймовірність утворення великих пор значно менша, ніж малих. Разом з тим місця для розміщення у цих порах великої частки недостатньо. Як тільки велика частка піднімається при вібрації, її місце займають дрібні частинки. Таким чином, великі частинки поступово переміщуються вгору. Також було встановлено, що дрібні частинки „стікають” вниз по стінках, і цей потік піднімаючись потім в центральній частині ємкості, переміщує великі частки вгору [32, 33].

Сегрегація також може проходити так [4, 29]:

- послідовні одиничні сегрегації відбуваються, коли є різниця між розмірами частинок діючої речовини та наповнювача, що призводить до утворення зон «збагачених» діючою речовиною (гарячих точок) в суміші;
- сегрегація витіснення – інші компоненти суміші зміщують частинки лікарських речовин із зв'язуючих ділянок на носіях.

Для того, щоб звести до мінімуму сегрегацію порошоків, доцільно використовувати дизайн розробки композицій. Зменшення відмінностей у розмірі, формі, питомій поверхні частинок та їх розподілі, поліпшення адгезії між частинками наповнювачів і діючих речовин зменшить ризик утворення небажаних явищ сегрегації. Використання відповідного обладнання дозволить покращити якість змішування та уникнути сегрегації [28, 34].

Під час процесу змішування порошки набувають електростатичних зарядів. При збільшенні часу та інтенсивності змішування збільшуються місцеві заряди над поверхнями частинок та їх адгезивні характеристики. Оскільки діючі речовини, як правило, заряджені негативно, а наповнювачі – позитивно, то це може використовуватися для підтримки однорідності суміші [7].

Авторами розроблені випробувальні апарати і методи дослідження впливу фізичних властивостей порошкових сумішей на їх трибоелектричну поведінку під час змішування. На основі отриманих залежностей густини поверхневого заряду частинок порошоків від їх розміру і розподілу відомих концентрацій дискретних розмірів частинок встановлені небажані тенденції. Рекомендовані параметри процесу, зокрема час витримування після змішування і порядок складання рецептури з врахуванням можливості контролю густини поверхневого заряду в порошкових системах [35, 36, 37, 38].

На властивості маси для таблетування значною мірою впливає тривалість перемішування. Встановлено, що із збільшенням часу змішування, міцність на розрив порошоків (або стійкість таблеток до роздавлювання) поступово зменшуються. Наприклад, для ковзних речовин межа міцності незмінно зменшується із збільшенням часу змішування. Так, межа міцності для Aerogil 300 при змішуванні протягом 2 хв становила близько 10 Па, а при змішуванні протягом 30 хв – менше 1 Па. Тому для визначення міри змішування необхідно визначити варіацію в межах досліджуваної суміші [39].

Важливими при оцінці якості змішування суміші є такі чинники, як об'єм вибірки (тобто кількість зразка), число зразків, пристрій для взяття зразків, аналітична випробувальна процедура та статистичний метод, що використовується для аналізу даних гранулометричного аналізу [7, 40]. На прикладі сумішей лактози і кукурудзяного крохмалю встановлено, що оптимальний ступінь гомогенності досягається при їх співвідношенні 80:20 у змішувачах планетарного типу і часі змішування 19 хвилин [42].

Література

1. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Повідомлення 1. Фізичні та технологічні властивості лікарських і допоміжних речовин та їх вплив на вибір схеми виробництва таблеток / М. М. Васенда, Н. М. Белей, М. Б. Демчук [та ін.] // Фармацевтичний часопис. – 2009. – № 4. – С. 77–80.
2. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Повідом-

лення 2. Проведена оцінка ефективності нового змішувача порошоків Sanguro J на прикладі порошоків лактози, мікрокристалічної целюлози і кислоти саліцилової хімічного індикатора. Тестування проводили за такими показниками, як час змішування, частота обертання барабана, кут його нахилу, ступінь наповнення, які змінювали для досягнення оптимально однорідної суміші. Встановлено, що оптимальна ефективність змішувача забезпечується при 50 % завантаженні барабана і частоті обертання 20 об./хв [43].

Досліджено вплив технологічних параметрів та властивостей матеріалів на гомогенність композиції-плацебо, що містила мікрокристалічну целюлозу, натрію хлорид або калію хлорид, магнію стеарат, що мають тенденцію до агломерування внаслідок значних когезійних властивостей. Встановлено, що для попередження утворення грудок у разі використання натрію хлориду досить попереднього перемішування. При застосуванні калію хлориду більш ефективним є попереднє розмелювання матеріалу. Когезійність суміші нечутлива до тривалості перемішування. Після оптимального часу ступінь гомогенності починає знижуватися, особливо при перемішуванні гігроскопічних матеріалів [40].

Авторами розроблено математичну модель кількісного опису динаміки потоку порошоків у змішувачі, що обертається. Метод заснований на безперервному вимірюванні в інфрачервоній ділянці спектра в on-line режимі кількості перемішаної фракції та її однорідності з подальшою математичною обробкою і статистичним аналізом [45].

Отже, при виготовленні таблеток на стадії отримання маси для таблетування необхідно враховувати форму, розмір, фракційний склад, фізико-хімічні та технологічні властивості діючих речовин, їх взаємодію з допоміжними речовинами, а також встановити оптимальні умови подрібнення, просіювання та змішування, що дозволить уникнути небажаних явищ та змін у властивостях та поведінці порошкових систем при їх подаванні в прес-інструмент і забезпечить необхідну якість готової лікарської форми.

лення 2. Використання різних видів допоміжних речовин при одержанні таблеток методом прямого пресування / М. Б. Демчук, М. М. Васенда, М. Б. Чубка [та ін.] // Фармацевтичний часопис. – 2010. – № 1. – С. 76–80.

3. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Повідомлення 5. Характеристика процесів подрібнення, просіювання та змішування як технологічних стадій у ви-

- робництві таблеток / В. П. Марценюк, Н. М. Белей, С. М. Гуреева [та ін.] // Фармацевтичний часопис. – 2011. – № 1. – С. 82–89.
4. Formulation and analytical development for low-dose oral drug products / [edited by J. Sheng]; – John Wiley & Sons, Inc, 2009. – 461 p.
5. Pharmaceutical manufacturing handbook. Production and processes / [edited by Shayne Cox Gad]; – John Wiley & Sons, Inc, 2008. – 1370 p.
6. Pharmaceutical principles of solid dosage forms / [Carstensen J. T.]; – Technomic Publishing, Lancaster, PA, 1993. – 675 p.
7. Pharmaceutical dosage forms. Tablets / [edited by H.A. Lieberman, L. Lachman, J. B. Schwartz], 2nd ed., rev. and expanded; – Marcel Dekker, Inc, 1989. – 593 p.
8. Handbook of pharmaceutical granulation technology / [edited by D. M. Parikh], 2nd ed.; – Taylor and Francis Group, 2005. – 614 p.
9. The theory and practice of industrial pharmacy / [Lachman L., Lieberman H. A., Kanig J. L.]; – Philadelphia: Lea & Febiger, 1986.
10. Спиридонов С.В. Вивчення залежності фракційного складу порошоків вівса та висівок пшеничних від низьких значень температури в процесі подрібнення / С.В. Спиридонов // Вісник фармації. – 2011. – №1(65). – С.23-25.
11. Pharmaceutical preformulation and formulation. A practical guide from candidate drug selection to commercial dosage form / [Gibson M.]; – HIS Health Group, Denver, CO, 2001. – 559 p.
12. Brittain H. G. Polymorphism and solvatomorphism / H. G. Brittain // J. Pharm. Sci. – 2008. – Vol. 97, Issue 9. – P. 3611–3636.
13. Transformation of pharmaceutical compounds upon milling and commilling: The role of Tg / M. Descamps, J.F. Willart, E. Dudognon [et al.] // J. Pharm. Sci. – 2007. – Vol. 96, Issue 5. – P. 1398–1407.
14. Parrott E. L. Milling of pharmaceutical solids / E. L. Parrott // J. Pharm. Sci. – 1974. – Vol. 63, Issue 6. – P. 813–829.
15. The effect of mechanical processing on surface stability of pharmaceutical powders: Visualization by atomic force microscopy / P. Begat, P. M. Young, S. Edge [et al.] // J. Pharm. Sci. – 2003. – Vol. 92, Issue 3. – P. 611–620.
16. Hancock B.C. Characteristics and significance of the amorphous state in pharmaceutical systems / B. C. Hancock, G. Zografi // J. Pharm. Sci. – 1997. – №86 (1). – P.1–12.
17. Ordering and disordering of molecular solids upon mechanical milling: The case of fananserine / A. De Gusseme, C. Neves, J. F. Willart [et al.] // J. Pharm. Sci. – 2008. – Vol. 97, Issue 11. – P. 5000–5012.
18. Polymorphic transformation of the G-form of d-sorbitol upon milling: Structural and nanostructural analyses / J. Willart, J. Lefebvre, J. Danede [et al.] // Solid state Communi. – 2005. – №135 (8). – P.519–524.
19. Effect of particle shape of active pharmaceutical ingredients prepared by fluidized-bed jet-milling on cohesiveness / T. Fukunaka, K. Sawaguchi, B. Golman [et al.] // J. Pharm. Sci. – 2005. – Vol. 94, Issue 5. – P. 1004–1012.
20. The powder flow and compact mechanical properties of sucrose and three high-intensity sweeteners used in chewable tablets/ M. P. Mullarney, B. C. Hancock, G. T. Carlson [et al.] // Int. J. Pharm. – 2003. – №257. – P.227–236.
21. Huang C. Y. Asymmetry effect of particle size distribution on content uniformity and over-potency risk in low-dose solid drugs / C. Y. Huang, M. Sherry Ku // J. Pharm. Sci. – 2010. – Vol. 99, Issue 10. – P. 4351– 4362.
22. Particle size limits to meet USP content uniformity criteria for tablets and capsules / B. R. Rohrs, G. E. Amidon, R. H. Meury [et al.] // J. Pharm. Sci. – 2006. – Vol. 95, Issue 5. – P. 1049–1059.
23. Державна Фармакопея України / Державне підприємство „Науково-експертний центр”. – 1-е вид. – Харків: PIPEГ, 2001. – 556 с.
24. Державна Фармакопея України: Доповнення 1 / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр” – 1-ше вид. – Х.: PIPEГ, 2004.– 520 с.
25. Державна Фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-ше вид. – Доповнення 2. – Х.: Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”, 2008. – 620 с.
26. Сидоренко О. В. Розробка складу та технології капсул з фенольним гідрофобним препаратом прополісу та обніжжям бджолиним: автореф. дис.... ступеня канд. фармац. наук : спец. 15.00.01 / О. В. Сидоренко. – Харків, 2008. – 18 с.
27. Swaminathan V. The effect of particle morphology on the physical stability of pharmaceutical powder mixtures: the effect of surface roughness of the carrier on the stability of ordered mixtures / V. Swaminathan, D. O. Kildsig // Drug Dev. Ind. Pharm. – 2000. – №26 (4). – P.365-373.
28. Ottino J. M. Fundamental research in hearing, mixing, and segregation of granular materials: challengers and perspectives / J. M. Ottino, D. V. Khakhar // Powder technology. – 2000. – Vol. 121. – P. 117–122.
29. Williams J. C. The segregation of particulate materials. A review / J. C. Williams // Powder technology. – 1976. – Vol. 15. – P. 245–251.
30. Molecular dynamics simulation of size segregation in three dimensions / J. Gallas, H. J. Herrmann, T. Poschel [et al.] // Journal of Statistical Physics. – 1996. – Vol. 82, №1-2. – P. 443–450.
31. Knight J. Vibration-induced size separation in granular media: The convection connection / J. Knight, H. Jaeger, S. Nagel // Physical review letters. –1993. – Vol.70. – P. 3728–3731.
32. Shinbrot T. The Brazil Nut effect – in reverse / T. Shinbrot // Nature. – 2004. – Vol.429. – P.352–353.
33. Baumann G. Particle trajectories and segregation in two-dimensional rotating drum / G. Baumann, I. M. Janosi, D. E. Wolf // Europhys. Lett. – 1994. – №27 (3). – P.203–208.
34. <http://www.chemicalprocessing.com/articles/2005/482.html>
35. Triboelectrification of pharmaceutically relevant powders during low – shear tumble blending / D.A. Engers, M.N. Fricke, R. P. Storey [et al.] // Electrostatics. – 2006.

– Vol.64. №12. – P.826–835.

36. Shimada Y. Measurement and evaluation of the adhesive force between particles by the direct separation method / Y. Shimada, Y. Yonezawa, H. Sunada // J. Pharm. Sci. – 2003. – Vol. 92, Issue 3. – P. 560–568.

37. Modifying drug release and tablet properties of starch acetate tablets by dry powder agglomeration / R. Maki, E. Suihko, S. Rost [et al.] // J. Pharm. Sci. – 2007. – Vol. 96, Issue 2. – P. 438–447.

38. Yu Pu. Effects of electrostatic charging on pharmaceutical powder blending homogeneity / Yu. Pu, M. Mazumder, C. Cooney // J. Pharm. Sci. – 2009. – Vol. 98, Issue 7. – P. 2412–2421.

39. Meyer K. Effect of glidants in binary powder mixtures / K. Meyer, I. Zimmermann // Powder Technol. – 2004. – №139. – P.40–54.

40. Mixing of cohesive pharmaceutical formulations in tote (bin) blenders / O. S. Sudah, P. E. Arratia, D. Coffin-Beach [et al.] // Drug Dev. and Ind. Pharm. – 2002. – Vol. 28,

№ 8. – P. 905–918.

41. Venables H. J. Powder mixing / H. J. Venables, J. I. Wells // Drug Dev. and Ind. Pharm. – 2001. – Vol. 27, Issue 7. – P.599-612.

42. Schweiger A. Determination of the optimum mixing time for a mixture of lactose and corn starch / Schweiger A., Sindel U., Zimmermann I. / Pharm. Ind. – 1997. – Vol. 59, № 11. – P. 985-988.

43. Evaluation of the mixing effectiveness of a new powder mixer / G. F. Palmieri, D. Lovato, L. [Marchitto et al.] // Drug Dev. and Ind. Pharm. – 1998. – Vol. 24, № 1. – P. 81–88.

44. Sudah O. S. Mixing of cohesive pharmaceutical formulations in tote (bin) blenders / O. S. Sudah, P. E. Arratia, D. Coffin-Beach // Drug Dev. and Ind. Pharm. – 2002. – Vol.28, Issue 8. – P.905–918.

45. Ufret C. Modeling of powder blending using on-line near-infrared measurements / C. Ufret, K. Morris // Drug Dev. and Ind. Pharm. – 2001. – Vol.27, Issue 7. – P. 719–729.

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ СОЗДАНИЯ, ПРОИЗВОДСТВА И ИССЛЕДОВАНИЯ ТАБЛЕТИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

**О. В. Тригубчак, М. Б. Демчук, В. П. Марценюк, И. И. Басакина, И. Д. Дмитриевская,
В. Н. Коваль, Н. О. Заривна, Т. А. Грошовый**

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Винницкий национальный медицинский университет имени М. И. Пирогова

Резюме: в статье приведено литературный обзор по вопросам влияния операций измельчения, просеивания и смешивания на смену физико-технологических характеристик и поведения массы для таблетирования.

Ключевые слова: процесс измельчения, просеивания, смешивания, морфология тела, кристаллическая решетка, полиморфные трансформации, сегрегация порошков.

MODERN STATE OF CREATION, PRODUCTION AND RESEARCH OF DRUGS

**O. V. Tryhubchak, M. B. Demchuk, V. P. Martsenyuk, I. I. Basakina, I. D. Dmytriyevska,
V. M. Koval, N. O. Zarivna, T. A. Hroshovyi**

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

National Pharmaceutical University, Kharkiv

Vinnitsia National Medical University by M. I. Pyrohov

Summary: the literary review on questions of operations' of growing, sifting and mixing influence on changing of physical and technological features and conduct of mass for tableting has been presented in the article.

Key words: process of growing, sifting, mixing, morphology of body, crystalline grate, polymorphic transformations, segregation of powders.

**ДО 80-РІЧЧЯ ВИДАТНОГО ФАРМАКОГНОСТА, ПЕДАГОГА І НАУКОВЦЯ
ЛЮБОВІ ЯКІВНИ ЛАДНОЇ-РОГОВСЬКОЇ**

20 серпня 2011 року виповнилося 80 років доктору фармацевтичних наук, професору, відміннику охорони здоров'я, колишньому завідувачу кафедри фармакогнозії і ботаніки Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького Любові Ладній-Роговській.

Любов Яківна Ладна-Роговська народилась у селі Запсілля Краснопільського району Сумської області. У 1949 році, після закінчення середньої школи, вступила на фармацевтичний факультет Львівського державного медичного інституту.

У 1954 році з відзнакою закінчила навчання й того ж року вступила до аспірантури на кафедру фармацевтичної хімії своєї Alma mater. Після закінчення аспірантури з 1957 року працювала асистентом, а з 1966 по 1970 рр. – доцентом кафедри фармацевтичної хімії. Одночасно була деканом заочного фармацевтичного факультету. З 1970 до 1996 року – завідувачем кафедри фармакогнозії з основами біохімії лікарських рослин. 1975 року Л. Ладна-Роговська захистила докторську дисертацію і згодом (1977 р.) їй було присвоєно вчене звання професора.

Під керівництвом професора Л. Я. Ладної-Роговської у 70-90 роках ХХ століття відбулось подальше становлення та розвиток галицької фармакогностичної школи, започаткованої ще професором Т. Ф. Вільчинським (1888–1981), виведення її на якісно новий і провідний рівень у навчально-методичному і науковому

плані серед медичних і фармацевтичних вузів колишнього Радянського Союзу.

Планові наукові дослідження, як і дисертаційні роботи, мали не тільки теоретичне значення, але і практичне застосування, результати яких впроваджені у вигляді інформаційних листів МОЗ України “Химико-токсикологическое исследование глауцина” (1981), “Определение глауцина в лекарственном сырье и лекарственных формах” (1985), “Общие и отличительные признаки видов рода пустырник и лапчатка” (1986), “Отличительные диагностические признаки валерианы лекарственной и ее возможных примесей” (1988) та методичних рекомендацій “Методы исследования углеводной специфичности лектинов” (1984), “Применение лекарственных препаратов в терапии дерматозов” (1986), “Об определении глауцина при судебно-химическом исследовании биологического материала” (Москва, 1983) та інші.

Любов Яківна Ладна-Роговська відомий вчений, автор понад 200 наукових праць, науково-методичних видань, інформаційних листів, багатьох авторських свідоцтв та патентів. Під її керівництвом виконано і захищено 12 кандидатських дисертацій.

Основні напрямки наукової роботи професора Л. Я. Ладної-Роговської стосуються цілеспрямованого синтезу лікарських препаратів, поглибленого вивчення офіційальних видів рослин західного регіону України в плані вдосконалення стандартизації лікарської рослинної сировини, її раціонального використання, дослідження нових видів лікарських рослин з метою впровадження їх у медичну практику.

Л. Я. Ладна-Роговська була членом редколегії і рецензентом багатьох фахових фармацевтичних періодичних видань, керівником, опонентом та консультантом низки докторських та кандидатських робіт. Тривалий час очолювала Львівське обласне фармацевтичне товариство, циклову комісію з профільних фармацевтичних дисциплін.

За багаторічну сумлінну педагогічну, наукову і виховну діяльність професор Л. Я. Ладна-Роговська нагороджена медалями “За доблесну працю”, “Ветеран праці”, відзнакою “Відмінник охорони здоров'я”. Любов Яківна, попри високу вимогливість, насамперед до себе, – надзвичайно чуйна, доброзичлива і скромна людина. Вона завжди допомагала молоді у перших кроках про-

фесійної діяльності, наполегливо і турботливо плекала молоду наукову зміну, нове покоління фармацевтів.

Колектив кафедри фармакогнозії і ботаніки, численні учні та колеги щиро вітають дорогого ювіляра та зичать здорового довголіття, родинного щастя, добробуту, благополуччя і життєвого оптимізму.

**Колектив кафедри фармакогнозії і ботаніки
Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького**

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ

1. До розгляду приймаються оригінальні та інші види статей (до 10-12 сторінок, але не менше 6 сторінок), присвячені вивченню та вирішенню актуальних проблем фармації. До друку приймаються тільки ті матеріали, які раніше ніде не публікувались і не знаходяться в редакціях інших журналів чи видавництв.

2. **Стаття повинна мати** направлення у редакцію, акт експертизи, візу керівника установи, має бути засвідчена печаткою, підписана її авторами. Додатково потрібно подавати **авторську довідку**, у якій обов'язково слід вказати: прізвище, ім'я та по батькові, науковий ступінь, вчене звання, місце роботи та посаду, адресу для листування, контактні телефони (робочий та домашній чи мобільний), обов'язково електронну адресу.

3. Надсилати необхідно 2 примірники статті, надруковані на стандартному аркуші формату А4, шрифт "Times New Roman", розмір шрифту 14, інтервал – 1,5. Поля: верхнє – 20 мм, нижнє – 25 мм, ліве – 30 мм, праве – 10 мм. Електронний варіант статті необхідно надсилати у вигляді файла в текстовому редакторі "Word 6.0, 7.0" на CD-дисках. У статтях повинна застосовуватись система одиниць СІ.

4. **Таблиці** повинні бути надруковані в текстовому редакторі "Word 6.0, 7.0" по тексту статті та оформлені таким чином:

Таблиця 1. Назва таблиці з форматуванням таблиці "по центру" сторінки.

5. **Рисунки** мають бути вставленими у текст статті, виконані у форматах JPG, TIF, CDR та мати такий формат:

Рис. 1. Підпис до рисунка (по центру).

6. **Формули** (математичні та хімічні) необхідно подавати по тексту статті і вони повинні бути виконані у програмах, збудованих у Word, чи сумісних з ним редакторах.

7. При посиланні на публікацію її номер, згідно зі списком літератури, слід вказувати у квадратних дужках.

8. СТАТТЮ ВИКЛАДАТИ ЗА ТАКОЮ СХЕМОЮ:

УДК

НАЗВА СТАТТІ (великими літерами, напівжирний шрифт)

Ініціали та прізвища авторів українською мовою (малими літерами, напівжирний шрифт)

Назва установи, місто (малими літерами, звичний шрифт)

Резюме: (українською мовою)

Ключові слова: (українською мовою)

Вступ. (з абзацу) У вступі слід у загальному вигляді окреслити постановку проблеми, зробити аналіз останніх досліджень та публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми, та виділити раніше не вирішені частини загальної проблеми, якій присвячена стаття; сформулювати мету і завдання роботи.

Методи дослідження. (з абзацу) У даному розділі слід дати характеристику використовуваних методів дослідження. У роботах хімічного і фармакогностичного напрямків вказувати на характеристики застосовуваних реактивів і обладнання; у технологічних роботах вказати на марки і характеристики застосовуваних технологічного та фармако-технологічного обладнання; в експериментальних роботах вказувати вид, стать, кількість тварин, методики випробувань.

Результати й обговорення. (з абзацу) У цьому розділі слід подавати результати дослідження, провести їх наукове пояснення та обґрунтування, дати аналіз отриманих залежностей у світлі загальноприйнятих теорій з даної проблеми.

Висновки. (з абзацу) Формулюються висновки та перспективи подальших досліджень у даному напрямку.

Література (відповідно до вимог "Бюлетень ВАК" № 5, 2009 р.)

НАЗВА СТАТТІ російською мовою (великими літерами, напівжирний шрифт)

Ініціали та прізвища авторів російською мовою (малими літерами, напівжирний шрифт)

Назва установи, місто російською мовою (малими літерами, звичний шрифт)

Резюме: (російською мовою)

Ключові слова: (російською мовою)

НАЗВА СТАТТІ англійською мовою (великими літерами, напівжирний шрифт)

Ініціали та прізвища авторів англійською мовою (малими літерами, напівжирний шрифт)

Назва установи, місто англійською мовою (малими літерами, звичний шрифт)

Резюме: (англійською мовою)

Ключові слова: (англійською мовою)

9. Список літератури подається в порядку цитування та відповідно до вимог, наведених у Бюлетені ВАКу № 5, 2009 р., зокрема:

– статті:

1. Котвицька А. А. Наукові підходи щодо моделювання розвитку соціальної політики у сфері лікарського забезпечення населення / А. А. Котвицька // Запорізький медичний журнал. – 2008. – № 2. – С. 157–161. **(1 автор)**

2. Немченко А. С. Дослідження соціальних чинників, що впливають на поширення наркоманії на регіональному рівні / А. С. Немченко, А. А. Котвицька // Клінічна фармація – 2007. – Т. 11, № 4. – С. 30–34. **(2 автори)**

3. Валькман Ю. Р. Моделирование НЕ-факторов – основа интеллектуализации компьютерных технологий / Ю. Р. Валькман, В. С. Быков, А. Ю. Рыхальский // Системні дослідження та інформаційні технології. – 2007. – № 1. – С. 39–61. **(3 автори)**

4. Пролонгатори ліків на основі полімерних гідрогелів / В. Й. Скорохода, Ю. А. Мельник, Н. Б. Семенюк [та ін.] // Фармацевтичний часопис. – 2009. – № 3. – С. 25–29. **(більше 3 авторів)**

– дисертації:

5. Демченко В.О. Організаційно-економічні дослідження зі створення лікарських засобів серцево-судинної дії та розробка технології таблеток ніфедипіну з полімерною оболонкою: дис. ... кандидата фарм. наук : 15.00.01 / Демченко Валерій Олександрович. – Запоріжжя, 1997. – 180 с.

– автореферати дисертацій:

6. Головкін В. В. Біофармацевтичне обґрунтування складу, технології та дослідження м'яких інтравагінальних лікарських форм з мефенаміну натрієвою сіллю та мебетізолом : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармац. наук : спец. 15.00.01 / В. В. Головкін. – Львів, 1997. – 18 с.

– авторські свідоцтва:

7. А. с. 1458020 СССР, МКИ³ ВО 5 С 9/06. Аппарат для нанесения пленочных покрытий на твердые лекарственные формы в псевдооживленном слое / И. А. Демчук, Р. А. Беряк, Я. А. Максимович (СССР). – № 3360576/29–08 ; заявл. 1.10.85 ; опубл. 30.03.86, Бюл. № 11.

– патенти:

8. Пат. 54177 А Україна. 7 А61К31/00. Стоматологічні плівки антивірусної дії «Віруплан» / Коритнюк Р. С., Давтян Л. Л., Коритнюк О. Я., Дзюбан Н. Ф., Петюнін Г. П.; заявл. 31.05.2002 ; опубл. 17.02.2003, Бюл. № 2.

– книги:

9. Бродский В. З. Введение в факторное планирование эксперимента / В. З. Бродский. – М. : Наука, 1976. – 224 с.

(1 автор)

10. Суберляк О. В. Технологія переробки полімерних та композиційних матеріалів : підруч. [для студ. вищ. навч. закл.] / О. В. Суберляк, П. І. Баштанник. – Львів: Растр-7, 2007. – 375 с. **(2 автори)**

11. Лапач С. Н. Статистичні методи в медико-біологічних дослідженнях з використанням ЕКСЕЛ / Лапач С. Н., Губенко А. В., Бабич П. Н. – К. : Моріон, 2001. – 408 с. **(3 автори)**

12. Методика нормування ресурсів для виробництва продукції рослинництва / [Вітвіцький В. В., Кисляченко М. Ф., Лобастов І. В., Нечипорук А. А.]. – К. : НДІ «Укראгропромпродуктивність», 2006. – 106 с. – (Бібліотека спеціаліста АПК. Економічні нормативи). **(4 автори)**

13. Психология менеджмента / [Власов П. К., Липницький А. В., Ялушичина И. М. и др.] ; под ред. Г. С. Никифорова. – [3-е изд.]. – Х. : Гуманитар. центр, 2007. – 510 с. **(5 і більше авторів)**

– матеріали конференцій, з'їздів:

14. Корнієвська В. Г. Оптимальні терміни заготівлі сировини валеріани / В. Г. Корнієвська, М. С. Фурса, Ю. І. Корнієвський // Науково-технологічний процес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів : міжнар. наук.-практ. конф., 6-7 квіт. 2006 р. : матеріали конф. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2006. – С. 40.

10. Редакція залишає за собою право корекції, скорочення і виправлення статті.

11. Статті, оформлені без дотримання наведених правил, не реєструються. Насамперед друкуються статті передплатників журналу, а також матеріали, замовлені редакцією.

12. Публікація статей платна. Вартість 1800 символів – 27 грн, крім цього + 20 % податкового збору. Оплата здійснюється після рецензування статті.

13. Статті необхідно надсилати на адресу: редакція журналу «Фармацевтичний часопис», видавництво Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, майдан Волі, 1, Тернопіль, 46001, Україна. Електронний варіант статті можна надсилати на адресу: journaltdmy@gmail.com, вказуючи назву журналу.

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

Головний редактор – *Грошовий Т.А.*

Заступники головного редактора – *Гриценко І.С., Марчишин С.М.*

Відповідальний секретар – *Вронська Л.В.*

Ковальчук Л.Я. – науковий консультант

Черних В.П. – науковий консультант

Башура О.Г.

Волков К.С.

Вороніна Л.М.

Георгіянець В.А.

Зіменковський Б.С.

Кисличенко В.С.

Кліщ І.М.

Колесник Ю.М.

Коробко Д.Б.

Малоштан Л.М.

Марценюк В.П.

Марчишин С.М.

Мисула І.Р.

Немченко А.С.

Посохова К.А.

Соколова Л.В.

Тихонов О.І.

Яковлева Л.В.

РЕДАКЦІЙНА РАДА:

Волох Д.С. (Київ)

Господарський І.Я. (Тернопіль)

Грицик А.Р. (Івано-Франківськ)

Громовик Б.П. (Одеса)

Гудзенко О.П. (Луганськ)

Доля В.С. (Запоріжжя)

Загорій В.А. (Київ)

Калинюк Т.Г. (Львів)

Квасницька Г.М. (Тернопіль)

Климнюк С.І. (Тернопіль)

Коваленко С.М. (Харків)

Комісаренко А.М. (Харків)

Коритнюк Р.С. (Київ)

Криницька Г.Г. (Тернопіль)

Лесик Р.Б. (Львів)

Мазур І.А. (Запоріжжя)

Мамчур В.І. (Дніпропетровськ)

Новіков В.П. (Львів)

Парновський Б.Л. (Львів)

Пономаренко М.С. (Київ)

Сур С.В. (Київ)

Сятиня М.Л. (Київ)

Трохимчук В.В. (Одеса)

Фіра Л.С. (Тернопіль)

Хоменко В.М. (Донецьк)

Чекман І.С. (Київ)

Шманько В.В. (Тернопіль)

Підписано до друку 03.10.2011. Формат 60x84/8.

Гарнітура *Pragmatica*. Друк офсетний.

Ум. др. арк. 14,65. Обл.-вид. арк. 14,56.

Тираж 600. Зам. № 213.

Редагування і коректура

Технічний редактор

Комп'ютерна верстка

Художник

Мельник Лариса

Демчишин Світлана

Бенько Наталія

Кушик Павло

Видавець і виготівник

Тернопільський державний медичний університет

імені І.Я. Горбачевського

Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001, УКРАЇНА