

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

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЧАСОПИС

Науково-практичний журнал

4(20)/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 № 6 від 29 листопада 2011 р.) та вченою радою Національного фармацевтичного університету (протокол № 5 від 27 грудня 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

- О. В. Кленіна, В. В. Огурцов, І. Я. Голос,
Г. О. Цепелевські, І. П. Банний (Львів, Харків)
ПРОГНОЗУВАННЯ АНАЛГЕТИЧНОЇ
АКТИВНОСТІ І ТОКСИЧНОСТІ ПОХІДНИХ
ε-КАРБОКСИПЕНТИЛАМІДІВ *R*-БЕНЗОЛСУЛЬ-
ФОНІЛОКСАМІНОВИХ КИСЛОТ ІЗ ВИКОРИС-
ТАННЯМ RDF МОЛЕКУЛЯРНИХ ДЕСКРИПТОРІВ

ФІТОХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- С. М. Марчишин, Н. В. Челін, О. Б. Калушка,
Д. З. Довганюк (Тернопіль)
ДОСЛІДЖЕННЯ ПОЛІСАХАРИДІВ ЛЮБИСТКУ
ЛІКАРСЬКОГО (*LEVISTICUM OFFICINALE* KOCH.)
- А. М. Рудник, Н. В. Бородіна, В. М. Ковальов,
К. Л. Гляпа (Харків)
СТАНДАРТИЗАЦІЯ СУХИХ ЕКСТРАКТІВ З
БРУНЬОК ТА ЛИСТЯ ТОПОЛІ КИТАЙСЬКОЇ
- О. А. Пузак, Л. В. Упир, В. С. Кисличенко,
Т. В. Опрошанська (Харків)
ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ АНАТОМІЧНОЇ
БУДОВИ ЛИСТЯ АБРИКОСА ЗВИЧАЙНОГО ТА
ПЕРСИКА ЗВИЧАЙНОГО
- Ю. О. Томашевська (Вінниця)
ПЕРСПЕКТИВИ СТВОРЕННЯ НОВОГО
РОСЛИННОГО ПРЕПАРАТУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ТА
ПРОФІЛАКТИКИ ХРОНІЧНОЇ ВЕНОЗНОЇ
НЕДОСТАТНОСТІ
- Д. В. Дем'яненко (Харків)
ДОСЛІДЖЕННЯ ЯКІСНОГО СКЛАДУ
ЗРІДЖЕНОГАЗОВИХ ЕКСТРАКТІВ ІЗ КОРЕНІВ
BERBERIS VULGARIS

ФАРМАЦЕВТИЧНА ТЕХНОЛОГІЯ, БІОФАРМАЦІЯ, ГОМЕОПАТІЯ

- Г. Б. Юр'єва, О. І. Тихонов, Г. Р. Козир
(Харків, Тернопіль)
РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ ТА АНАЛІЗ
ГОМЕОПАТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ *LILIUM*
- О. М. Кошовий, О. С. Кухтенко, А. М. Ковальова,
А. М. Комісаренко (Харків)
ПЕРСПЕКТИВИ ОТРИМАННЯ
МОДИФІКОВАНОГО ГУСТОГО СПИРТОВОГО
ЕКСТРАКТУ З ЛИСТЯ ЕВКАЛІПТУ
- Л. В. Соколова, Л. М. Іванець, А. Є. Соколова,
О. В. Лукієнко (Тернопіль, Харків)
КРІОСКОПІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ СОКІВ КАВУНА І
СЛИВИ
- В. О. Шевченко (Харків)
ВИЗНАЧЕННЯ КОЕФІЦІЄНТА ПРОНИКНОСТІ
РОЗЧИНУ В КОНТЕЙНЕРАХ ІЗ ПОЛІЕТИЛЕНУ
- М. Б. Демчук, Т. А. Грошовий (Тернопіль)
ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ БАРВНИКІВ НА
ЯКІСТЬ ПОЛІМЕРНОЇ ОБОЛОНКИ ТАБЛЕТОК
ФАМОТИДИНУ З ТІОТРИАЗОЛІНОМ

CONTENTS

SYNTHESIS OF BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS

- O. V. Klenina, V. V. Ohurtsov, I. Ya. Holos,
H. O. Tsepelevski, I. P. Bannyi (Lviv, Kharkiv)
6 *R*-BENZENESULFONYLOXAMINE ACIDS
ε-CARBOXYPENTYLAMIDES DERIVATIVES
ANALGETIC ACTIVITY AND TOXICITY
PREDICTING USING RDF MOLECULAR
DESCRIPTORS

PHYTOCHEMICAL RESEARCHES

- S. M. Marchyshyn, N. V. Chelin, O. B. Kalushka,
D. Z. Dovhaniuk (Ternopil)
12 ANALYSIS OF LOVAGE (*LEVISTICUM*
OFFICINALE KOCH.) POLYSACCHARIDES
- A. M. Rudnyk, N. V. Borodina, V. M. Kovalyov,
K. L. Hlyapa (Kharkiv)
16 STANDARDIZATION OF DRY EXTRACTS FROM
BUDS AND LEAVES OF CHINESE POPLAR
- O. A. Puzak, L. V. Upyr, V. S. Kyslychenko,
T. V. Oproshanska (Kharkiv)
20 COMPARATIVE ANALYSIS OF ANATOMICAL
STRUCTURE OF PEACH AND APRICOT LEAVES
- Yu. O. Tomashevskaya (Vinnytsia)
23 PROSPECTS FOR THE ESTABLISHMENT OF
THE NEW PLANT PREPARATION FOR THE
TREATMENT AND PREVENTION OF CHRONIC
VENOUS INSUFFICIENCY
- D. V. Demyanenko (Kharkiv)
28 STUDY OF THE QUALITATIVE COMPOSITION OF
CONDENSED GAS EXTRACTS FROM *BERBERIS*
VULGARIS ROOTS

PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY, BIOPHARMACY, HOMEOPATHY

- H. B. Yuryeva, O. I. Tykhonov, H. R. Kozyr
(Kharkiv, Ternopil)
34 DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY AND
ANALYSIS OF HOMEOPATHIC MEDICINES *LILIUM*
- O. M. Koshovi, O. S. Kuhtenko, A. M. Kovalyova,
A. M. Komisarenko (Kharkiv)
39 THE PROSPECTS OF THE CREATING MODIFIED
THICK ALCOHOL EXTRACT FROM *EUCALYPTUS*
LEAVES
- L. V. Sokolova, L. M. Ivanets, A. Ye. Sokolova,
O. V. Lukiyenko (Ternopil, Kharkiv)
43 CRYOSCOPIC INVESTIGATION OF
WATERMELON AND PLUM JUICES
- V. O. Shevchenko (Kharkiv)
47 DETERMINATION OF COEFFICIENT OF
PERMEABILITY OF SOLUTION IN CONTAINERS
FROM POLYETHYLENE
- M. B. Demchuk, T. A. Hroshovi (Ternopil)
51 RESEARCH OF DYES' INFLUENCE ON QUALITY
OF POLYMERIC MEMBRANE OF FAMOTIDINE
TABLETS WITH THIOTRIAZOLINE

О. В. Тригубчак, Т. А. Грошовий (Тернопіль)
РОЗРОБКА ОПТИМАЛЬНОГО СКЛАДУ
КИШКОВО-РОЗЧИННИХ ТАБЛЕТОК КИСЛОТИ
АЦЕТИЛСАЛІЦИЛОВОЇ, ОТРИМАНИХ
МЕТОДОМ ПРЯМОГО ПРЕСУВАННЯ

54

O. V. Tryhubchak, T. A. Hroshovi (Ternopil)
DEVELOPMENT OF OPTIMAL COMPOSITION OF
ACETYLSALICYLIC ACID ENTERO-SOLUBILITY
TABLETS OBTAINED BY DIRECT PRESSING
METHOD

І. В. Козак, О. А. Мельник, Н. М. Белей,
Т. А. Грошовий (Тернопіль, Одеса)
ВПЛИВ ПРИРОДИ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН НА
ФАРМАКО-ТЕХНОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ
ТАБЛЕТОК ЕКСТРАКТУ ШКІРКИ ЛИМОНА

59

I. V. Kozak, O. A. Melnyk, N. M. Beley,
T. A. Hroshovi (Ternopil, Odessa)
INFLUENCE OF THE NATURE OF EXCIPIENTS
ON THE PHARMACEUTICAL PROPERTIES AND
QUALITY OF THE TABLETS WITH LEMON
EXTRACT

АНАЛІЗ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

ANALYSIS OF DRUGS

Л. В. Вронська (Тернопіль)
ЗАСТОСУВАННЯ ТОНКОШАРОВОЇ
ХРОМАТОГРАФІЇ ДЛЯ ІДЕНТИФІКАЦІЇ ТРАВИ
МЕЛІСИ ЛІКАРСЬКОЇ

64

L. V. Vronska (Ternopil)
APPLICATION OF THIN LAYER
CHROMATOGRAPHY FOR LEMON BALM HERB
IDENTIFICATION

С. М. Гуреева, Ю. А. Кондратова, А. В. Зайдзе,
О. М. Яковенко, А. М. Стельмах (Київ)
РОЗРОБКА ТА ВАЛІДАЦІЯ МЕТОДИКИ
ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОФІЛІВ РОЗЧИНЕННЯ
ТАБЛЕТОК ВАЛАЦИКЛОВІРУ ГІДРОХЛОРИДУ

68

S. M. Hureyeva, Yu. A. Kondratova, A. V. Zaidze,
O. M. Yakovenko, A. M. Stelmah (Kyiv)
DEVELOPMENT AND VALIDATION OF THE
DISSOLUTION OF THE PREPARATION
VALACYCLOVIR HYDROCHLORIDE IN THE
FORM OF THE TABLETS

М. М. Васенда, Л. В. Вронська, Л. С. Логойда,
М. М. Михалків (Тернопіль)
РОЗРОБКА МЕТОДИКИ КІЛЬКІСНОГО
ВИЗНАЧЕННЯ ГЛІЦИНУ У ТАБЛЕТКАХ, ЩО
МІСТЯТЬ МАГНІЙ АСПАРАГІНАТ, ГЛІЦИН І
ТІОТРИАЗОЛІН

73

M. M. Vasenda, L. V. Vronska, L. S. Lohoyda,
M. M. Mykhalkiv (Ternopil)
DEVELOPMENT OF GLYCINE QUANTITATIVE
DETERMINATION METHODS IN TABLETS
CONTAINING MAGNESIUM ASPARTATE, GLYCINE
AND THYOTRIAZOLINUM

О. Ю. Галкін, А. Г. Котов (Київ, Харків)
РОЗРОБКА МЕТОДИК ІДЕНТИФІКАЦІЇ ТА
КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ФЛАВОНОЇДІВ У
ПЛОДАХ СОФОРИ ЯПОНСЬКОЇ (SOPHORA
JAPONICA L.)

77

O. Yu. Halkin, A. H. Kotov (Kyiv, Kharkiv)
DEVELOPMENT OF METHODS OF
IDENTIFICATION AND QUANTITATIVE ANALYSIS
OF FLAVONOIDS IN FETUS OF SOPHORA
JAPANESE (SOPHORA JAPONICA L.)

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ МЕНЕДЖМЕНТ, МАРКЕТИНГ ТА ЛОГІСТИКА

PHARMACEUTICAL MANAGEMENT, MARKETING AND LOGISTICS

О. Л. Гром, І. Л. Чухрай, Д. П. Холевка (Львів)
ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ АСОРТИМЕНТУ
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ФАРМАКОТЕРАПІЇ
КИШКОВИХ ДИСБІОЗІВ В УКРАЇНІ ТА ПОЛЬЩІ

82

O. L. Hrom, I. L. Chukhray, D. P. Kholievka (Lviv)
COMPARATIVE ANALYSIS OF ASSORTMENT OF
DRUGS FOR INTESTINAL DYSBIOSIS
TREATMENT IN UKRAINE AND POLAND

О. В. Кривов'яз, А. С. Голод, С. О. Кривов'яз,
С. І. Семененко (Вінниця)
РОЗРОБКА СИСТЕМИ МОТИВАЦІЇ
ПЕРСОНАЛУ АПТЕЧНОЇ ОРГАНІЗАЦІЇ

86

O. V. Kryvoviaz, A. S. Holod, S. O. Kryvoviaz,
S. I. Semenenko (Vinnytsia)
DEVELOPMENT OF PERSONNEL MOTIVATION
OF PHARMACY

ОРГАНІЗАЦІЯ РОБОТИ АПТЕЧНИХ ПІДПРИЄМСТВ

ORGANIZATION OF PHARMACEUTICAL STRUCTURES' WORK

М. Л. Сятиня, В. П. Попович, О. М. Глущенко,
І. О. Ломака, Є. А. Янчук (Київ)
ІНДИВІДУАЛЬНЕ ВИГОТОВЛЕННЯ ЛІКІВ В
АПТЕКАХ

90

M. L. Syatynya, V. P. Popovych, O. M. Hlushchenko,
I. O. Lomaka, Ye. A. Yanchuk (Kyiv)
INDIVIDUAL PRODUCTION OF MEDICINES IN
PHARMACIES

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН

PHARMACOLOGICAL RESEARCHES OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES

І. М. Білай, А. О. Остапенко, І. М. Романенко
(Запоріжжя)
ОЦІНКА ПОКАЗНИКІВ БЕЗПЕЧНОСТІ 7-(2'-
ГІДРОКСИ-3'-ІЗОПРОПОКСИ)ПРОПІЛ-3-
МЕТИЛ-8-(4'-ФЕНІЛПІПЕРАЗИН-1'-ІЛ)-
КСАНТИНУ У КРОВІ ЩУРІВ НА ТЛІ
ГІПЕРЛІПІДЕМІЇ

96

I. M. Bilay, A. O. Ostapenko, I. M. Romanenko
(Zaporizhzhia)
SAFETY INDICES ASSESSMENT OF 7-(2'-
HYDROXY-3'-ISOPROPOXY) PROPYL-3-
METHYL-8-(4'-FENILPIPERAZIN-1'-YL)-XANTHINE
IN BLOOD OF RATS ON THE BACKGROUND OF
HYPERLIPIDEMIA

О. А. Подплетня, В. Ю. Слесарчук,
Л. В. Соколова, Т. В. Дорофеева
(Дніпропетровськ, Тернопіль)
ПРОТИЗАПАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ
СУБЛІМОВАНОГО ГРАНУЛЬОВАНОГО
ПОРОШКУ АРОНІЇ

М. Б. Калитовська, І. Й. Галькевич (Львів)
ДОСЛІДЖЕННЯ ТВЕРДОФАЗНОЇ ЕКСТРАКЦІЇ
ІОНІВ КАДМІЮ ТА ПЛІУМБУМУ ІЗ ПЛАЗМИ З
ВИКОРИСТАННЯМ Н-КЛИНОПТИЛОЛІТУ

ФАРМАЦЕВТИЧНА ОСВІТА

О. Ю. Воскобойнік, О. В. Кривошей,
К. П. Шабельник, Г. Г. Берест, С. І. Коваленко
(Запоріжжя)
ВИСВІТЛЕННЯ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКІВ
ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ХІМІЇ З ІНШИМИ
ДИСЦИПЛІНАМИ ЗА ДОПОМОГОЮ
ЕЛЕКТИВНОГО КУРСУ «СУЧАСНІ ПРОБЛЕМИ І
ШЛЯХИ СТВОРЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ»

ФАРМАЦЕВТИЧНА ОПІКА

Т. І. Єрмоленко, Т. С. Жулай (Харків)
ФАРМАЦЕВТИЧНА ОПІКА ХВОРИХ НА
СЕЧОКАМ'ЯНУ ХВОРОБУ
ПРИ ЗАСТОСУВАННІ НОВОГО УРОЛІТИЧНОГО
ЗАСОБУ «ФЛАРОСУКЦІН»

ОГЛЯДИ

Б. Д. Гришук, В. С. Барановський, С. І. Климнюк
(Тернопіль)
СИНТЕЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН –
ПРОДУКТІВ АНІОНАРІЛЮВАННЯ
НЕНАСИЧЕНИХ СПОЛУК

А. І. Денис, А. М. Рудник, В. М. Ковальов,
Т. А. Грошовий (Тернопіль, Харків)
ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ ТОПОЛІ
КИТАЙСЬКОЇ В МЕДИЦИНІ ТА ФАРМАЦІЇ

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

С. А. Козира, М. А. Кулагіна, О. В. Радько,
Ю. Ю. Малиновський (Харків)
КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ДУБИЛЬНИХ
РЕЧОВИН ТА ОКИСНЮВАНИХ ФЕНОЛІВ У
ВЕГЕТАТИВНИХ ОРГАНАХ РОСЛИН РОДУ
GEUM L.

ЮВІЛЕЇ

ДО 70-РІЧЧЯ ВИДАТНОГО ТЕХНОЛОГА,
ОРГАНІЗАТОРА, ФАРМАЦЕВТА, ПЕДАГОГА ТА
НАУКОВЦЯ ТАРАСА АНДРІЙОВИЧА ГРОШОВОГО

О. А. Podpletnya, V. Yu. Sliesarchuk,
L. V. Sokolova, T. V. Dorofieyeva
(Dnipropetrovsk, Ternopil)
100 ANTIINFLAMMATORY PROPERTIES OF VACUUM-
DRIED POWDER OF ARONIA

М. B. Kalytovska, I. Y. Halkevych (Lviv)
104 RESEARCH OF SOLID-PHASE EXTRACTION ON
CADMIUM AND LEAD IONS BY
H-CLINOPTILOLITE IN PLASMA

PHARMACEUTICAL EDUCATION

О. Yu. Voskoboynik, O. V. Kryvoshey,
K. P. Shabelnyk, H. H. Berest, S. I. Kovalenko
(Zaporizhzhia)
110 DEMONSTRATION OF INTERCONNECTIONS
BETWEEN PHARMACEUTICAL CHEMISTRY AND
OTHER DISCIPLINES BY USING ELECTIVE
COURSE «MODERN PROBLEMS AND WAYS OF
DRUGS CREATION»

PHARMACEUTICAL CARE

Т. I. Yermolenko, T. S. Zhulay (Kharkiv)
113 PHARMACEUTICAL CARE OF PATIENTS WITH
UROLITHIASIS AT APPLICATION OF THE NEW
UROLITHIC MEDICINE "FLAROSUKTSIN"

REVIEWS

В. D. Hryshchuk, V. S. Baranovskyi, S. I. Klymniuk
(Ternopil)
117 SYNTHESIS OF BIOLOGICALLY ACTIVE
SUBSTANCES – THE PRODUCTS OF
ANIONARYLATION OF UNSATURATED
COMPOUNDS

А. I. Denys, A. M. Rudnyk, V. M. Kovalyov,
Т. А. Hroshovyi (Ternopil, Kharkiv)
127 PERSPECTIVES OF THE USE OF SIMON
POPLAR IN MEDICINE AND PHARMACY

BRIEF REPORTS

С. А. Kozyra, M. A. Kulahina, O. V. Radko,
Yu. Yu. Malynovskyi (Kharkiv)
133 QUANTITATIVE DETERMINATION OF TANNING
AGENTS AND OXIDIZABLE PHENOLS IN
VEGETATIVE ORGANS OF *GEUM* L. PLANTS

JUBILEES

136 FOR THE 70 TH OF BIRTHOAY OF PROMINENT TE
CHNOLOGIST, ORGANIZER, PHARMACEUTIST,
PEDAGOGUE AND SCIENTIST TRAC ANDRIYOVYCH
HROSHOVYI

ПРОГНОЗУВАННЯ АНАЛЬГЕТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ І ТОКСИЧНОСТІ ПОХІДНИХ ϵ -КАРБОКСИПЕНТИЛАМІДІВ R-БЕНЗОЛСУЛЬФОНІЛОКСАМІНОВИХ КИСЛОТ ІЗ ВИКОРИСТАННЯМ RDF МОЛЕКУЛЯРНИХ ДЕСКРИПТОРІВ

© О. В. Кленіна¹, В. В. Огурцов¹, І. Я. Голос¹, Г. О. Цепелевські², І. П. Банний²

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

²Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: проведено кореляційний аналіз залежності анальгетичної активності і токсичності 21 сполуки, що є похідними ϵ -карбоксіпентиламідів R-бензолсульфонілоксамінових кислот, від 3D молекулярних RDF дескрипторів. Аналіз одержаних рівнянь регресії вказує на суттєвий вплив стеричної тривимірної будови молекул, зокрема величин радіусів сферичних розмірів молекул та розмірів замісників, на величини активності та токсичності сполук.

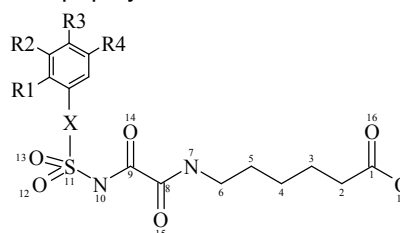
Ключові слова: оксамінові кислоти, QSAR-аналіз, молекулярні дескриптори, RDF дескриптори.

Вступ. Успіх у створенні нових лікарських засобів полягає у виявленні нових речовин з оптимальним балансом активності, безпечності та сприятливої фармакокінетики. Невідповідна фармакокінетика та висока токсичність є основними причинами відсіювання кандидатів у лікарські засоби вже на останніх стадіях їх розробки. Успіхи розвитку комбінаторної хімії та віртуального скринінгу дозволяють досягти суттєвого збільшення кількості сполук-кандидатів, збільшуючи швидкість визначення їх біологічної активності. Застосування віртуальних методів дослідження здійснюють з використанням QSAR/QSPR аналізу (quantitative structure-activity / quantitative structure-property relationship) [1], який дозволяє встановлювати кількісні закономірності зв'язку між активністю або властивостями досліджуваних сполук та параметрами їх молекулярної будови.

Мета роботи – проведення кількісного аналізу «структура-дія» для анальгетичної активності і токсичності ряду похідних ϵ -карбоксіпентиламідів R-бензолсульфонілоксамінових кислот із викори-

станням молекулярних 3D RDF дескрипторів та підтвердження валідності одержаних “*in silico*” моделей за різними статистичними критеріями.

Для досліджень нами було вибрано 21 сполуку, що є похідними ϵ -карбоксіпентиламідів R-бензолсульфонілоксамінових кислот [2, 3] із загальною формулою:



17 досліджуваних сполук виявляють помірну або високу анальгетичну активність [4], визначену на моделі оцтовокислих судом у щурів в дозі 0,02 DL₅₀. Мірою токсичності досліджуваних сполук слугували величини DL₅₀, визначені внутрішньошлунково на мишах. Структури замісників X, R₁, R₂, R₃, а також значення анальгетичної активності і токсичності досліджуваних сполук наведено у таблиці 1.

Таблиця 1. Структури досліджуваних сполук, їх анальгетична активність і токсичність

№ за/п	Шифр сполуки	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Анальгетична активність, %	DL ₅₀ , ммоль/кг
1	2.23	–	H	H	H	H	3,8	3,7971
2	2.24	–	H	H	CH ₃	H	9,1	3,7880
3	2.25	CH ₂	H	H	H	H	20,1	3,9283
4	2.26	–	H	H	COOCH ₃	H	32,6	5,9940
5	2.27	–	H	H	COOC ₂ H ₅	H	46,9	5,6704
6	2.28	–	H	H	NHCOOCH ₃	H	25,2	6,2587
7	2.29	–	H	H	CH ₂ NHCOCH ₃	H	21,9	7,6188
8	2.30	–	H	H	NH ₂	H	30,1	3,4977

Продовження табл. 1

№ за/п	Шифр сполуки	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Анальгетична активність,%	DL ₅₀ , ммоль/кг
9	2.31	–	H	Cl	NH ₂	Cl	62,6	3,9881
10	2.32	–	H	Br	NH ₂	Br	54	2,6205
11	2.33	–	H	H	Cl	H	44,2	3,1846
12	2.34	–	H	H	Br	H	27,2	2,9673
13	2.35	–	Br	H	H	H	21,5	2,9673
14	2.36	–	H	H	NO ₂	H	24,5	2,9688
15	2.37	–	H	NO ₂	H	H	15,9	2,7545
16	2.38	–	NO ₂	H	H	H	17,1	2,8397
17	2.39	–	H	COOH	H	H	13,2	2,9116
18	2.40	–	H	H	COOH	H	–	3,7088
19	2.41	–	H	H	OCH ₃	H	–	3,6252
20	2.42	–	H	H	CH ₂ NH ₂	H	–	8,6158
21	2.43	–	H	H	NHCONH-C ₆ H ₁₁ -цикло	H	–	9,6715

Методи дослідження. Молекулярне моделювання та оптимізація структури сполук.

Попередню оптимізацію структури досліджуваних сполук та встановлення термодинамічної можливості існування конформерів проводили з використанням програми HyperChem 7.5 [5] методом молекулярної механіки MM+ до досягнення градієнта RMS менше за 0,01 ккал/(моль·Å). Остаточну мінімізацію енергії здійснювали напівемпіричним квантово-хімічним методом PM3 з алгоритмом оптимізації за Полаком-Рібієром до досягнення градієнта RMS менше за 0,01 ккал/(моль·Å). Проведені обчислення дозволили одержати ряд параметрів просторової будови молекул досліджуваних сполук (величини топологічних і геометричних міжатомних відстаней, валентних та дегідральних кутів, площу поверхні та об'єм молекули), квантово-хімічних дескрипторів (заряди на окремих атомах, розподіл електронної густини на атомних орбіталах), енергетичних параметрів (загальну та електронну енергії, енергію між'ядерної взаємодії, енергію зв'язків, теплоту утворення, величини енергій граничних орбіталей), а також деякі молекулярні дескриптори (енергію гідратації, коефіцієнт розподілу октанол-вода logP).

Молекулярні дескриптори. Молекулярні дескриптори для конформацій досліджуваних сполук з мінімальною енергією було обчислено з використанням програмного пакета DRAGON [6]. Серед 1666 молекулярних дескрипторів, згенерованих програмою DRAGON, 3D дескриптори Радіальна функція розподілу (RDF – Radial Distribution Function) [7] є високоефективним інструментом для моделювання різних видів фармакологічної активності і проведення раціонального QSAR-аналізу [8-10].

Радіальна функція розподілу є 3D конформаційним молекулярним дескриптором, визначен-

ня якого базується на розподілі міжатомних відстаней у молекулі [10]. Формально RDF групи з *N* атомів може бути інтерпретована як ймовірність знаходження атома у сферичному об'ємі з радіусом *R*. В загальному вигляді Радіальна функція розподілу RDF(*R*, *A*) може бути обчислена як:

$$RDF(R, A) = f \sum_{i=1}^{N-1} \sum_{j>i}^N A_i A_j e^{-B(R-R_{ij})^2} \quad (1),$$

де *R* приймає значення $10 \leq R \leq 155$ з кроком 5 і $A = \{u, m, v, e, p\}$, *u* – незважений дескриптор, *m* – зважений за масою, *v* – зважений за ван-дер-Ваальсовим об'ємом, *e* – зважений за електронегативністю, *p* – зважений за здатністю до поляризації (*m*, *v*, *e*, *p* зважуються за відповідним параметром атома Карбону). *f* у рівнянні (1) є фактором шкалювання, *R_{ij}* – евклідова відстань між атомами *i* та *j*, *A_i* та *A_j* – типові (специфічні) властивості атомів *i* та *j*, що дозволяють розрізняти атоми у молекулі практично за всіма притаманними атомам властивостями. *B* є згладжуючим параметром, який визначає ймовірний розподіл індивідуальних міжатомних відстаней і може бути інтерпретований як температурний фактор, що характеризує рух атомів.

Радіальна функція розподілу відповідає всім вимогам, яким повинні відповідати 3D дескриптори: вона не залежить від кількості атомів, тобто від розмірів молекули, в єдино можливий спосіб визначає тривимірне розташування атомів у молекулі, є інваріантною відносно переміщення або обертання молекули як цілого. Крім інформації щодо міжатомних відстаней у молекулі, RDF дескриптори передбачають також іншу цінну інформацію стосовно структури молекули, зокрема щодо довжин зв'язків, типів циклів та атомів.

Розрахунок QSAR моделей. Статистичні критерії оцінки якості моделей. Валідація моделей. QSAR-моделювання включало побудову математичних моделей кореляції величин анальгетичної активності і токсичності досліджуваних сполук з величинами розрахованих дескрипторів. У даній роботі розрахунок QSAR-моделей у вигляді математичних рівнянь:

Анальгетична активність (%) = $C_0 + C_1 \cdot X_1 + C_2 \cdot X_2 + \dots + C_n \cdot X_n$ або

DL_{50} (ммоль/кг) = $C_0 + C_1 \cdot X_1 + C_2 \cdot X_2 + \dots + C_n \cdot X_n$

було здійснено методом мультиваріантної лінійної регресії (multiple linear regression – MLR). Обчислення коефіцієнтів $C_0, C_1, C_2, \dots, C_n$ в рівняннях регресії, які визначають вплив певного молекулярного дескриптора на величину біологічної активності або токсичності досліджуваних сполук, проводився з використанням методу найменших квадратів МНК (partial least squares PLS) шляхом мінімізації суми квадратів різниць біологічної активності досліджуваних сполук, одержаних за рівняннями регресії та визначених експериментально. У даній роботі побудову QSAR-моделей проводили за методикою GAMLR (Genetic Algorithm of Multiple Linear Regression) [11, 12] з використанням програми BuiltQSAR [13].

Статистичний аналіз використовували для виявлення незалежних змінних, які найкраще корелюють з анальгетичною активністю або величинами DL_{50} , кількісною характеристикою такої кореляції є коефіцієнт кореляції r . При цьому виключалися дескриптори з високою парною кореляцією, для чого будували кореляційну матрицю незалежних змінних [14]. З статистичної точки зору кількість досліджуваних сполук (N) та незалежних змінних (M), що використовують у моделі, має відповідати співвідношенню $N/M \geq 5$ [15]. Тому QSAR-моделі, побудовані для DL_{50} ($N=21$), повинні містити не більше чотирьох незалежних змінних, тоді як моделі, побудовані для анальгетичної активності ($N=17$), не більше трьох незалежних змінних. Статистичну якість одержаних моделей оцінювали за величинами коефіцієнта кореляції (r), стандартного відхилення (s) та за величиною коефіцієнта Фішера (F).

Заключною стадією QSAR-моделювання була валідація одержаних моделей, тобто визначення їх прогнозувальної здатності – здатності передбачати з використанням певної моделі біологічну активність сполук, що не входили в досліджуваний ряд. Прогнозувальну здатність моделей визначали з використанням процедури крос-валідації (leave-one-out LOO) і характеризували величинами коефіцієнта крос-валідації (Q^2) та суми квадратів похибки прогнозування (S_{PRESS}) [16]. Критерієм вибору

оптимальної моделі було мінімальне значення S_{PRESS} . Вважалось, що модель має достатню прогнозувальну здатність, якщо для неї $Q^2 > 0,5$ і $r > 0,6$ [17].

Результати й обговорення. Початкове проведення оптимізації структур похідних ϵ -карбоксіпентиламідів R -бензолсульфонілоксамінових кислот з використанням програмного пакета HyperChem 7.5 дозволило одержати ряд квантово-хімічних та енергетичних дескрипторів, які були використані для попереднього вивчення залежності «структура-активність».

Розраховано одно-, дво- і трипараметричні моделі для анальгетичної активності досліджуваних сполук, які характеризуються добрими статистичними показниками (r від 0,623 до 0,952; F від 8,2 до 46,6) та високою прогнозувальною здатністю (Q^2 від 0,617 до 0,791), а також однієї двопараметричної моделі для DL_{50} , що характеризують токсичність сполук (r від 0,833 до 0,862, F від 23,62 до 43,01, Q^2 від 0,607 до 0,653). Аналіз одержаних QSAR-моделей дозволяє встановити, що найсуттєвішим на величину анальгетичної активності, а також токсичності досліджуваних сполук, є вплив параметрів геометричної будови їх молекул, зокрема величини топологічних відстаней між сусідніми атомами, тобто довжини зв'язків, а також геометричних відстаней між атомами, що входять до складу різних функціональних груп. Так, анальгетична активність зростає при збільшенні геометричної відстані між атомами O_{14} і N_7 , при збільшенні топологічних відстаней між атомами C_8 і N_7 та N_{10} і C_9 , а також при зменшенні геометричних відстаней між атомами N_7 і N_{10} та O_{14} і O_{15} . Токсичність сполук зменшується при збільшенні топологічної відстані між атомами S і O_{13} . Можна зауважити, що зміна зазначених топологічних і геометричних міжатомних відстаней сприяє взаємному віддаленню атомів Оксигену O_{14} і O_{15} карбонільних груп та атомів Нітрогену N_7 і N_{10} , а також збільшенню відстаней від кожного з цих атомів Оксигену до атомів Оксигену сульфогрупи, зокрема O_{13} .

На величини анальгетичної активності також впливає конфігурація молекул досліджуваних сполук, яка визначається величинами валентних та дегідральних кутів. Так, анальгетична активність зростає при збільшенні величин валентних кутів $\angle N_{10}-C_9-C_8$, $\angle C_8-N_7-C_6$ і $\angle C_{aryl}-S-N_{10}$ (C_{aryl} – атом Карбону бензолного кільця, з'єднаний з атомом S , крім сполуки 2-25), а також при зменшенні величини дегідрального кута $\angle S-N_{10}-C_9-C_8$, тобто кута між двома площинами, в одній з яких розташовані атоми S , N_{10} і C_9 , а в іншій – атоми N_{10} , C_9 і C_8 .

Таким чином, цілком виправданим є проведення QSAR-аналізу досліджуваних сполук з

використанням молекулярних 3D дескрипторів, зокрема RDF, які визначають просторове розташування атомів у молекулі в межах певного визначеного сферичного радіуса.

Розраховані одно- та двопараметричні моделі, які характеризують залежність анальгетичної активності і токсичності сполук від величин обчислених RDF дескрипторів, наведено в таблиці 2 і 3. Всі одержані моделі характеризуються високою адекватністю, проте прогноуюча здатність однопараметричних моделей для анальгетичної активності є недостатньою. Всі моделі містять незважені, зважені за масою, за ван-дер-Ваальсовим об'ємом, за електронегативністю та за здатністю до поляризації RDF дескриптори.

Аналіз одержаних моделей дозволяє встановити, що на зростання анальгетичної активності сполук позитивний вплив мають дескриптори, яким відповідають атомні радіусу 4, 12, 14 і 15,5 Å, і негативний вплив – дескриптори, яким відповідає атомний радіус 6 Å.

Зростанню величини DL_{50} досліджуваних сполук, що відповідає зменшенню їх токсичності, сприяє позитивний внесок дескрипторів, що відповідають атомному радіусу 1 Å, причому значення коефіцієнтів перед RDF010v дескрипто-

рами, зваженими за ван-дер-Ваальсовим об'ємом, є найбільшими. Негативний внесок у величину DL_{50} , що відповідає зростанню токсичності сполук, спричиняється дескрипторами, що відповідають атомним радіусам 3,5, 12,5 і 14,5 Å.

Інтерпретація одержаних QSAR моделей в сенсі специфічних вкладів замісників та інших особливостей стеричної будови молекул досліджуваних сполук вказує на наявність лінійної залежності між анальгетичною активністю і токсичністю сполук та 3D молекулярним розподілом електронегативностей, ван-дер-Ваальсових об'ємів, здатностей до поляризації, а також незважених дескрипторів у сферичних об'ємах з радіусами 4-6 Å і 6-12÷15,5 Å від певного геометричного центра молекули, в межах яких анальгетична активність сполук зростає, а також у сферичних об'ємах з радіусами 1-3,5 Å і 3,5-12,5 Å, в межах яких токсичність сполук зменшується. Зазначені величини радіусів сферичних об'ємів молекул сполук накладають певні вимоги до природи замісників в сенсі обмеження їх розмірів в межах заданих сферичних радіусів. На рисунку 1 наведено величини деяких міжатомних відстаней у молекулі сполуки 3.21, яка проявляє найвищу анальгетичну активність.

Таблиця 2. Одно- і двопараметричні QSAR-моделі: анальгетична активність, % = $a + b \cdot X_1 + c \cdot X_2$

Модель	<i>A</i>	<i>b</i>	X_1	<i>C</i>	X_2	<i>r</i>	<i>s</i>	<i>F</i>	Q^2	S_{PRESS}
1.1	12,800	5,187	RDF120 <i>m</i>	–	–	0,715	11,56	15,73	0,325	13,60
1.2	-36,075	6,280	RDF040 <i>p</i>	–	–	0,708	11,69	15,06	0,321	13,63
1.3	-32,872	5,258	RDF040 <i>e</i>	-5,505	RDF060 <i>e</i>	0,880	8,13	24,03	0,686	9,60
1.4	-43,660	6,066	RDF040 <i>u</i>	-5,003	RDF060 <i>e</i>	0,878	8,20	23,50	0,709	9,24
1.5	-38,486	5,958	RDF040 <i>u</i>	-5,744	RDF060 <i>u</i>	0,872	8,39	22,19	0,684	9,62
1.6	-26,032	-6,070	RDF060 <i>u</i>	4,998	RDF040 <i>e</i>	0,859	8,78	19,66	0,611	10,68
1.7	-67,319	7,750	RDF040 <i>p</i>	8,391	RDF140 <i>p</i>	0,854	8,91	18,89	0,664	9,93
1.8	-76,917	7,811	RDF040 <i>u</i>	-15,703	RDF060 <i>v</i>	0,845	9,15	17,53	0,595	10,90
1.9	-66,769	8,738	RDF140 <i>v</i>	7,627	RDF040 <i>p</i>	0,842	9,23	17,09	0,628	10,45
1.10	-59,642	13,642	RDF155 <i>v</i>	7,866	RDF040 <i>p</i>	0,829	9,58	15,38	0,575	11,16
1.11	-62,397	9,612	RDF040 <i>v</i>	7,862	RDF140 <i>p</i>	0,823	9,72	14,74	0,597	10,87

Таблиця 3. Одно- та двопараметричні QSAR-моделі: DL_{50} , ммоль/кг = $a + b \cdot X_1 + c \cdot X_2$

Модель	<i>a</i>	<i>b</i>	X_1	<i>c</i>	X_2	<i>r</i>	<i>s</i>	<i>F</i>	Q^2	S_{PRESS}
2.1	- 8,073	1,173	RDF010 <i>u</i>	–	–	0,892	0,956	73,595	0,671	1,210
2.2	- 7,496	4,206	RDF010 <i>v</i>	–	–	0,890	0,961	72,672	0,666	1,219
2.3	- 7,322	3,339	RDF010 <i>p</i>	–	–	0,886	0,977	69,704	0,667	1,218
2.3	-10,238	5,801	RDF 010 <i>v</i>	-1,265	RDF145 <i>v</i>	0,919	0,858	48,569	0,761	1,060
2.5	- 9,105	-0,274	RDF035 <i>u</i>	5,514	RDF010 <i>v</i>	0,913	0,886	44,943	0,746	1,094
2.6	- 8,518	5,293	RDF010 <i>v</i>	- 0,245	RDF035 <i>e</i>	0,911	0,896	43,700	0,734	1,119
2.7	- 9,524	1,518	RDF010 <i>u</i>	- 0,406	RDF125 <i>p</i>	0,910	0,899	43,321	0,722	1,143

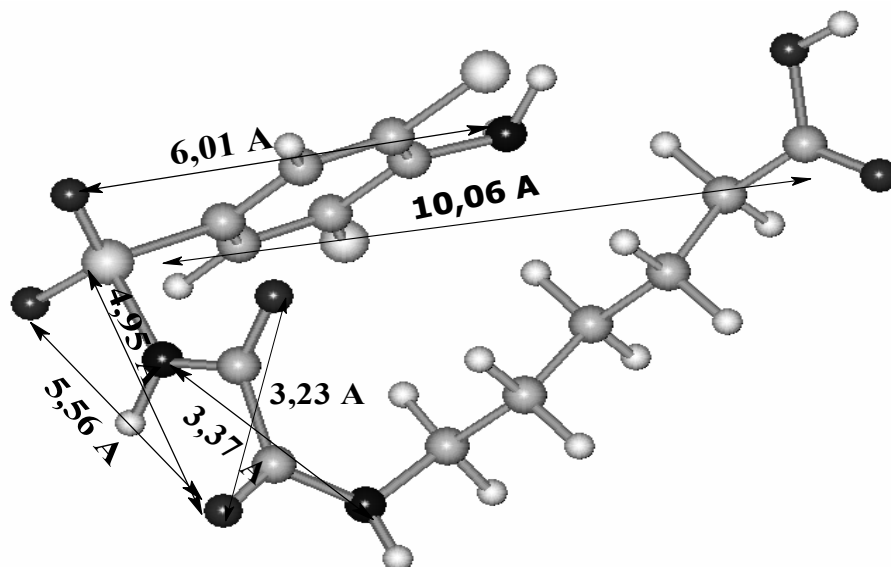


Рис. 1. Деякі міжатомні відстані в молекулі сполуки 3.21.

Висновки. 1. За допомогою програм HyperChem і DRAGON одержано квантово-хімічні, структурні та 3D RDF дескриптори для 21 сполуки, що є похідними ϵ -карбоксіпентиламідів *R*-бензолсульфонілоксаминових кислот.

2. На основі кореляційного аналізу встановлено, що серед моделей «структура – анальгетична активність» найкращими є двопараметричні моделі, а для залежностей «структура – DL_{50} » найкращими є одно- та двопараметричні

моделі, що містять RDF молекулярні дескриптори.

3. Одержані моделі вводять певні обмеження щодо величин радіусів сферичних розмірів молекул, зокрема щодо розмірів замісників.

4. Одержані QSAR-моделі можуть бути використані для віртуального скринінгу та подальшого цілеспрямованого синтезу кандидатів у лікарські засоби, які проявлятимуть високу анальгетичну активність та матимуть низьку токсичність.

Література

1. Yap C.W., Li H, Ji Z.L., Chen Y.Z.. Regression Methods for Developing QSAR and QSPR Models to Predict Compounds of Specific Pharmacodynamic, Pharmacokinetic and Toxicological Properties. // Mini-Reviews in Medicinal Chemistry. – 2007. –Vol. 7. – P. 1097–1107.
2. Банний И. П. Синтез и биологическая активность карбоксиамилиамидов гетарилоксаминовых кислот / И. П. Банний, Б. А. Самура, А. А. Бойко // Ліки України. – 2004. – № 9 (дод.). – С. 151.
3. Пошук речовин з протизапальною та діуретичною активністю серед карбоксиметил- ϵ -карбоксиамілідів аренсульфонілоксаминових кислот / І. П. Банний, В. М. Кузнецова, Г. О. Бойко [та ін.] // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики : міжнар. наук. конф. «Історія та перспективи розвитку фармацевтичної науки і освіти» : матеріали конф. – Запоріжжя. – Вип. XII. Т.ІІ. – 2004. – С. 4–10.
4. Бойко А. А. Современные проблемы создания, исследования и апробации лекарственных средств / А. А. Бойко, И. П. Банний, Б. А. Самура // Лекарства – человеку: материалы Всеукр. науч.-практ. конф. с междунар. участием: материалы конф. – Харьков, 2005. – С. 15–16.

5. HyperChem 7.5 (HyperCube, Inc.) / <http://www.hyper.com>.
6. DRAGON web version 3.0 QSAR software developed by Milano Chemometrics and QSAR Research Group, Dipartimento di Scienze dell'Ambiente e del Territorio Universita degli Studi di Milano – Bicocca.
7. Radial distribution function descriptors: an alternative for predicting A_{2A} adenosine receptors agonists / M. P. Gonzalez, C. Teran, M. Teijeira, A. M. Helguera // European Journal of Medical Chemistry. – 2006. – Vol. 41. – P. 56–62.
8. Morales A. H. A Radial-distribution-function approach for predicting rodent carcinogenicity / A. H. Morales, M. A. C. Perez, M. P. Gonzalez // J. Mol. Model. – 2006. – Vol. 12. – P. 769–780.
9. Radial Distribution Function descriptors for predicting affinity for vitamin D receptor / M. P. Gonzalez, Z. Gandara, Y. Fall, G. Gomez // European Journal of Medical Chemistry. – 2008. – Vol. 43. – P. 1360–1365.
10. Todeschini R. Handbook of Molecular Descriptors / R. Todeschini, V. Consonni – Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2000. – 668 p.
11. Saxena A. K. Comparison of MLR, PLS and GA-MLR in QSAR analysis / A. K. Saxena, P. Prathipati // SAR and

QSAR in Environmental Research. – 2003. – Vol. 14 (5–6). – P. 433–445.

12. Hasegawa K. Partial Least-Squares Modeling and Genetic Algorithm Optimization in Quantitative Structure-Activity Relationships / K. Hasegawa, K. Funatsu // SAR QSAR Environ. Res. – 2000. – Vol. 11. – P. 189–209.

13. De Olivera D. B. BuildQSAR: A New Computer Program for QSAR Analysis / D. B. De Oliveira, A. C. Gaudio // Quant. Struct. Act. Relat. – 2000. – Vol. 19, № 6. – P. 599–601.

14. Yasri A. Toward an Optimal Procedure for Variable Selection and QSAR Model Building / A. Yasri,

D. Hartsough // *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* – 2001. – Vol. 41. – P. 1218–1227.

15. Peixun L. Current Mathematical Methods Used in QSAR/QSPR Studies / L. Peixun, W. Long // *Int. J. Mol. Sci.* – 2009. – Vol. 10. – P. 1978–1998.

16. Golbraikh A. Beware of q^2 ! / A. Golbraikh, A. Tropsha // *Journal of Molecular Graphics and Modelling.* – 2002. – Vol. 20. – P. 269–276.

17. Golbraikh A. Predictive QSAR modeling based on diversity sampling of experimental datasets for the training and test set selection / A. Golbraikh, A. Tropsha // *Journal of Computer-Aided Molecular Design.* – 2002. – Vol. 16. – P. 357–369.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ И ТОКСИЧНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ ϵ -КАРБОКСИПЕНТИЛАМИДОВ *R*-БЕНЗОЛСУЛЬФОНИЛОКСАМИНОВЫХ КИСЛОТ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ RDF МОЛЕКУЛЯРНЫХ ДЕСКРИПТОРОВ

Е. В. Кленина¹, В. В. Огурцов¹, И. Я. Голос¹, А. А. Цепелевски², И. П. Банний²

¹Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

²Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: проведен корреляционный анализ зависимости анальгетической активности и токсичности 21 соединения, которые являются производными ϵ -карбоксопентиламидов *R*-бензолсульфонилоксаминовых кислот, от 3D молекулярных RDF дескрипторов. Анализ полученных уравнений регрессии указывает на существенное влияние стерического трехмерного строения молекул, в частности величин радиусов сферических размеров молекул и заместителей, на величины активности и токсичности соединений.

Ключевые слова: оксаминовые кислоты, QSAR-анализ, молекулярные дескрипторы, RDF дескрипторы.

R-BENZENESULFONYLOXAMINE ACIDS ϵ -CARBOXYPENTYLAMIDES DERIVATIVES ANALGETIC ACTIVITY AND TOXICITY PREDICTING USING RDF MOLECULAR DESCRIPTORS

O. V. Klenina¹, V. V. Ohurtsov¹, I. Ya. Holos¹, H. O. Tsepelevski², I. P. Bannyi²

¹Danylo Halytskyi Lviv National Medical University, Lviv

²National Pharmaceutical University, Kharkiv

Summary: correlation analysis between analgetic activity and toxicity on the one hand and 3D molecular RDF descriptors on the other hand for 21 compounds *R*-benzenesulfonyloxamine acids ϵ -carboxypentylamides derivatives was carried out. The developed regression equations analysis showed the essential influence of steric three-dimensional molecules structure especially molecules and substituents spheric radius sizes on the compounds biological activity and toxicity quantities.

Key words: oxamine acids, QSAR-analysis, molecular descriptors, RDF descriptors.

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

УДК 582.794.1.086:577.114.4

ДОСЛІДЖЕННЯ ПОЛІСАХАРИДІВ ЛЮБИСТКУ ЛІКАРСЬКОГО (LEVISTICUM OFFICINALE KOCH.)

© **С. М. Марчишин, Н. В. Челін, О. Б. Калушка, Д. З. Довганюк**

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Резюме: досліджено полісахаридні комплекси надземних і підземних органів любистку лікарського. З листків, плодів та кореневищ і коренів любистку виділено фракції водорозчинних полісахаридів і пектинових речовин, визначено їх мономерний склад та встановлено кількісний вміст.

Ключові слова: любисток лікарський, водорозчинні полісахариди, пектинові речовини, моносахаридний склад.

Вступ. Сучасна медицина вимагає ефективніших та безпечніших методів лікування різноманітних захворювань. Альтернативою є пошук, дослідження та аналіз нових джерел біологічно активних полісахаридів рослинного походження. Полісахаридам властивий широкий спектр фармакологічних ефектів: протизапальний, пом'якшувальний, протипухлинний, імуномодулюючий [3, 10, 11]; вони потенціюють фармакологічну активність інших біологічно активних сполук [1]; пролонгують дію лікарських речовин [4].

Фітопрепарати з полісахаридів мають відхаркувальну (мукалтин, настій мати-й-мачухи), знеболювальну (слиз алтеї, плантаглюцид), проносну (насіння льону, ламінарид) дії [2, 7]. При введенні в організм екзогенні полісахариди зменшують запалення, підвищують репаративні процеси, гальмують ріст пухлин [7, 10, 11]. Вуглеводи, внаслідок їх взаємодії з іонами важких металів, використовують для лікування і профілактики свинцевих отруєнь і токсикозів, विकликаних радіологічними ізотопами [3, 7].

Полісахариди рослинного походження, порівняно з синтетичними полімерами, мають значні переваги при застосуванні: рослинні глікани підлягають мікробіологічному та ензиматичному розпаду і повністю виводяться з організму; переважно не токсичні, їх метаболіти не шкодять організму; більшість полісахаридів розчинні у воді; якщо нерозчинні, то шляхом простих хімічних трансформацій вони стають здатними розчинятися або набухати у воді з утворенням гелів; мають велику різноманітність структур і форм, внаслідок чого широко використовуються у фармацевтичному виробництві [3, 7, 8].

Полісахаридний склад любистку лікарського практично не вивчався.

Мета роботи – виділення, дослідження та порівняльний аналіз полісахаридних комплексів

з листків, плодів та кореневищ і коренів любистку лікарського.

Методи дослідження. Об'єктами досліджень були надземні та підземні органи любистку лікарського, зібрані на дослідних ділянках ботанічного саду «Червона калина» (Тернопільська обл.).

Визначення вмісту водорозчинних полісахаридів (ВРПС) проводили гравіметричним методом. Для цього близько 5 г сировини (точна наважка) поміщали у колбу (250 мл) із притертим скляним корком, додавали 100 мл води Р і кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 30 хв, охолоджували, центрифугували протягом 10 хв і декантували в мірну колбу (250 мл) через скляну лійку із 5 шарами марлі, попередньо змоченої водою Р. Екстрагування продовжували ще 2 порціями, перша – 100 мл води Р, друга – 50 мл води Р, кожний раз проводили кип'ятіння зі зворотним холодильником протягом 30 хв. Кожний витяг охолоджували, центрифугували і декантували у ту саму мірну колбу. Фільтр промивали водою Р і доводили об'єм розчину водою Р до позначки. 25 мл одержаного розчину поміщали у центрифужну пробірку, додавали 75 мл 96 % спирту етилового, перемішували, нагрівали на водяній бані при температурі 30 °С протягом 5 хв, витримували протягом 1 год і центрифугували протягом 30 хв. Надосадову рідину фільтрували через попередньо висушений при температурі 100–105 °С до постійної маси фільтр. Осад кількісно переносили на фільтр за допомогою 15 мл суміші вода Р – 96 % спирт Р (1:3) і послідовно промивали 15 мл 96 % спирту етилового, 10 мл ацетону, 10 мл етилацетату. Фільтр з осадом спочатку висушували на повітрі, потім до постійної маси при температурі 100–105 °С, визначали вихід [8, 10].

Шрот, що залишився після отримання ВРПС, використовували для виділення пектинових

речовин (ПР): сировину двічі екстрагували сумішшю 0,5 % розчинів кислоти оксалатної та амонію оксалату (1:1) у співвідношенні сировина-екстрагент 1:20 при температурі 80–85 °С протягом 2 год. Отримані витяжки об'єднували, концентрували і висаджували п'ятикратною кількістю 96 % спирту етилового. Одержані осади відфільтровували, промивали етанолом; фільтри висушували у сушильній шафі при температурі 105 °С до сталої маси, зважували [3, 6].

Для визначення мономерного складу водорозчинного полісахаридного комплексу та пектинових речовин проводили їх кислотний гідроліз. Осади полісахаридів та пектинових речовин по 1,0 г розчиняли у воді, додавали рівний об'єм 10 % розчину сульфатної кислоти та гідролізували на водяній бані протягом 5–6 год. Отриманий гідролізат нейтралізували карбонатом барію за універсальним індикатором. Осад сульфату барію відокремлювали фільтруванням, промивали водним розчином спирту та відкидали. Фільтрат концентрували та визначали якісний склад моноцукрів методом паперової хроматографії на папері Filtrak FN №4 у системі розчинників н-бутанол-піридин-вода (6:4:3). Як свідки використовували стандартні зразки цукрів: глюкозу, галактозу, фруктозу, ксилозу, рамнозу, арабінозу, манозу. Після висушування хроматограми проявляли розчином анілін-фталату і витримували в сушильній шафі при 105 °С

А) ВРПС:

- листки – 11,95 %;
- плоди – 4,17 %;
- кореневища і корені – 9,16 %.

Б) ПР:

- листки – 13,68 %;
- плоди – 2,66 %;
- кореневища і корені – 19,46%.

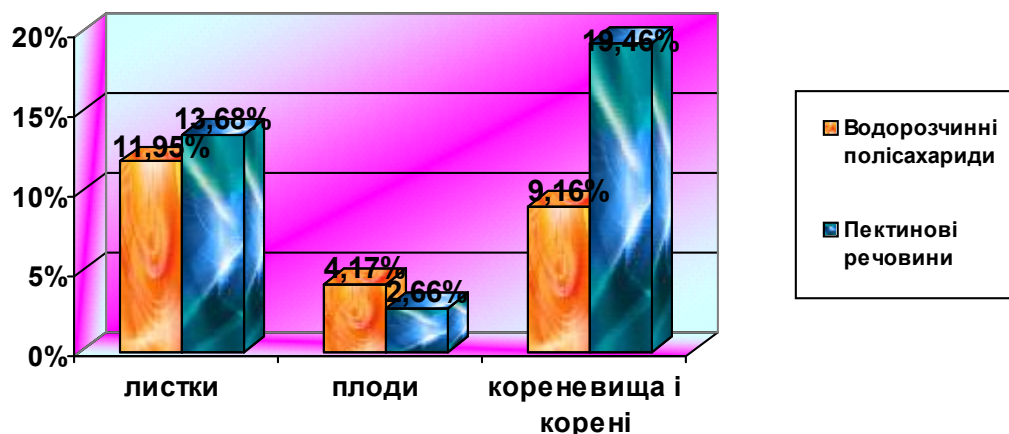


Рис. 1. Кількісний вміст полісахаридів в органах любистку лікарського.

Методом хроматографії на папері паралельно з достовірними зразками моноцукрів у гідролізатах водорозчинних фракцій полісахаридів любистку лікарського ідентифіковано: у листках та підземних органах рослини – глюкозу, у кореневищах і коренях також галактозу і арабі-

протягом 5 хв. Моносахариди проявлялись у вигляді плям червоно-коричневого забарвлення [1].

Результати й обговорення. У результаті проведених досліджень було виділено водорозчинні полісахариди і пектинові речовини з надземних та підземних органів любистку лікарського. ВРПС з листків та кореневищ і коренів любистку – це кристалічні порошки коричневого та темно-коричневого кольорів відповідно; ВРПС плодів – аморфний порошок коричневого кольору. Виділені водорозчинні полісахариди добре розчиняються у воді (рН 1% водних розчинів знаходиться в межах 5–6), не розчиняються в органічних розчинниках, дають позитивні реакції осадження 96 % етиловим спиртом, з реактивом Фелінга, після проведення кислотного гідролізу. ПР листків та підземних органів любистку – кристалічні порошки світло-коричневого кольору, плодів – аморфний порошок майже білого забарвлення; добре розчиняються у воді з утворенням в'язких розчинів (рН 1% водних розчинів знаходиться в межах 3–4).

Кількісний вміст різних фракцій полісахаридів в органах любистку практично однаковий. Найменша кількість ВРПС і ПР знаходиться у плодах; кореневища і корені любистку відрізняються значним вмістом пектинових речовин; а в листках міститься найбільша кількість ВРПС:

зи, містять сліди рамнози. Результати досліджень моносахаридного складу полісахаридних ком-

плексів листків, плодів та кореневищ і коренів любистку наведено в таблиці 1.

Таблиця 1. Моносахаридний склад полісахаридних комплексів любистку лікарського

Об'єкт дослідження	Гідролізат фракції	Назва моносахариду						
		глюкоза	галактоза	арабіноза	рамноза	ксилоза	фруктоза	маноза
Листки любистку лікарського	ВРПС	+	-	сліди	сліди	-	-	-
	ПР	-	+	+	+	-	-	-
Плоди любистку лікарського	ВРПС	-	сліди	+	сліди	-	-	-
	ПР	+	сліди	+	сліди	-	-	-
Кореневища і корені любистку	ВРПС	+	+	+	сліди	-	-	-
	ПР	+	+	+	сліди	-	-	-

Висновки. 1. Проведено вивчення та порівняльний аналіз полісахаридів надземних і підземних органів любистку лікарського.

2. З листків, плодів та кореневищ і коренів любистку виділено і розділено полісахаридні комплекси, що представлені водорозчинною фракцією і пектиновими речовинами.

3. Визначено кількісний вміст виділених фракцій полісахаридів з усіх досліджуваних об'єктів.

4. Методом паперової хроматографії встановлено мономерний склад комплексів водорозчинних полісахаридів та пектинових речовин. В обох фракціях в усіх досліджуваних об'єктах міститься арабіноза.

Література

1. Бородіна Н. В. Дослідження вуглеводів тополі тремтячої (*Populus tremula* L.) / Н. В. Бородіна, С. М. Ковальов, А. М. Рудник // Фітотерапія. Часопис. – 2006. – №3. – С. 49–52.
2. Бубенчиков Р. А. Новые растительные источники биологически активных полисахаридов / Р. А. Бубенчиков, И. Л. Дроздова // Фармация. – 2005. – № 4. – С. 16–17.
3. Бурцева О. В. Вивчення полісахаридного складу *Avena sativa* L. / О. В. Бурцева, І. І. Тернінко // Вісник фармації. – 2010. – № 2 (62). – С. 46–48.
4. Грицик А. Р. Виділення та вивчення полісахаридного комплексу рослин роду Тирлич / А. Р. Грицик // Фармацевтичний журнал. – 2005. – № 6. – С. 79–82.
5. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 1-ше вид. – Доповнення 3. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2009. – 280с.
6. Дроздова І. Л. Аналіз полісахаридного складу листків рослин роду *Arctium* (Asteraceae) флори центрального чорнозем'я / І. Л. Дроздова // Раст.

ресурсы. – 2005. – № 2. – С. 101–105.

7. Полісахариди [електронний ресурс] //полісахариди. – Режим доступу до інф.: <http://www.pharmencyclopedia.com.ua>.

8. Солодовниченко Н. М., Журавльов М. С., Ковальов В. М. Лікарська рослинна сировина та фітопрепарати: посіб. з фармакогнозії з основами біохім. лікар. рослин. – Харків: Вид-во НФАУ: Золоті сторінки, 2001. – 480с.

9. Polysaccharides from Mongolian plants and their effect on the complement system: I. Polysaccharides from plants of the Asteraceae family / N. Batbayar, D. Banzragch, K. T. Inngjerdigen [et al.] // Asian Journal of Traditional Medicines. – 2008. – №3. – P. 33–41.

10. Gunter E. A. Cell cultures of nonconventional plants as polysaccharide producers / E. A. Gunter // Chemistry and Computational Simulation. Butlerov Communications. – 2001. – Vol.2, №5. – P. 11–12.

11. Smith B. G. Polysaccharide composition of unignified cell walls of Pineapple [*Ananas comosus* (L.) Merr.] fruit / B. G. Smith, P. J. Harris // Plant Physiol. – 1995. – Vol.107. – P. 1399–1409.

ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЛИСАХАРИДОВ ЛЮБИСТКА ЛЕКАРСТВЕННОГО (LEVISTICUM OFFICINALE KOCH.)

С. М. Марчишин, Н. В. Челин, Е. Б. Калушка, Д. З. Довганюк

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

Резюме: исследовано комплексы полисахаридов надземных и подземных органов любистка лекарственного. Из листьев, плодов, корневищ и корней любистка выделены фракции водорастворимых полисахаридов и пектиновых веществ, определен их мономерный состав и установлено количественное содержание.

Ключевые слова: любисток лекарственный, водорастворимые полисахариды, пектиновые вещества, моносахаридный состав.

ANALYSIS OF LOVAGE (LEVISTICUM OFFICINALE KOCH.) POLYSACCHARIDES

S. M. Marchyshyn, N. V. Chelin, O. B. Kalushka, D. Z. Dovhaniuk

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Summary: polysaccharide complexes contained both in the top and in the underground part of lovage were studied. Water soluble polysaccharide fractions and pectines were isolated from lovage leaf, fruit, rhizome and root; their monomeric composition and quantitative content were determined.

Key words: lovage (*Levisticum officinale*), water soluble polysaccharide, pectic substances, monosaccharide composition.

СТАНДАРТИЗАЦІЯ СУХИХ ЕКСТРАКТІВ З БРУНЬОК ТА ЛИСТЯ ТОПОЛІ КИТАЙСЬКОЇ

© А. М. Рудник, Н. В. Бородіна, В. М. Ковальов, К. Л. Гляпа

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: з бруньок і листя тополі китайської отримано сухі екстракти, вихід склав 17 і 32 % відповідно. Екстракти повинні містити суми флавоноїдів у перерахунку на рутин та суми гідроксикоричних кислот у перерахунку на хлорогенову кислоту не менше ніж 5 і 22 % у екстракті з бруньок і 5 і 7 % у екстракті з листя. Втрата в масі при висушуванні не перевищувала 5 %, вміст залишкових розчинників (хлороформ, спирт етиловий), вміст важких металів, мікробіологічна чистота відповідають вимогам ДФУ. Вміст загальної золи і золи нерозчинної у кислоті хлористоводневій у сухому екстракті з бруньок склав 5,5 і 0,7 %, у екстракті з листя – 9,5 і 1,7 % відповідно.

Ключові слова: сухий екстракт, стандартизація, бруньки, листя, тополя китайська, *Populus simonii* Carr.

Вступ. Тополя китайська (*Populus simonii* Carr.) дерево з родини Вербові (*Salicaceae*), секції бальзамічні тополі (*Tasamahaca* Spach.), яка широко культивується на території України. Здебільшого рослину використовують у зеленому будівництві, а в алейних насадженнях часто зустрічається більш декоративна пірамідальна форма – *Populus simonii* Carr. var. *fastigiata* Schneid.

Хімічний склад бруньок і листя тополі китайської представлений широким спектром біологічно активних речовин і насамперед фенольних сполук [3], які зумовлюють високу антимікробну, протизапальну, анальгетичну, діуретичну, репаративну активність сировини і субстанцій отриманих на її основі [4].

На кафедрі фармакогнозії Національного фармацевтичного університету розроблено технології одержання сухих екстрактів з бруньок і листя тополі китайської, які дозволяють максимально перевести в готовий продукт весь комплекс біологічно активних речовин і як наслідок повністю реалізувати терапевтичний потенціал рослини. Мета роботи – стандартизація одержаних сухих екстрактів з бруньок і листя тополі китайської.

Методи дослідження. Об'єкт дослідження – сухий екстракт бруньок і сухий екстракт з листя тополі китайської, отриманні згідно із способами, захищеними патентами України на корисні моделі [1, 2].

З метою стандартизації в умовах лабораторії з урахуванням усіх технологічних параметрів одержано по 5 серій екстрактів.

Для проведення якісних реакцій ідентифікації БАР 0,2 г сухого екстракту розчиняли у 10 мл

50 % спирту етилового, при необхідності розчин фільтрували крізь сухий паперовий фільтр. Наявність фенольних сполук підтверджували при додаванні до розчину 2–3 крапель розчину заліза III хлориду, флавоноїдів за ціанідиновою реакцією за Бріантом.

Розчинність сухих екстрактів визначали за методикою ДФУ 2001, п. 1.4.

Визначення втрати в масі при висушуванні проводили за методикою, наведеною у ДФУ 2001, п. 2.2.32. Близько 0,5 г (точна наважка) здрібненого на тонкий порошок екстракту сушили у сушильній шафі при температурі від 100 до 105 °С протягом 3 годин. Охолоджували в ексикаторі над фосфору (V) оксидом Р і зважували.

Вміст залишкових розчинників визначали методом газової хроматографії: хлороформу у сухому екстракті з бруньок за методикою ДФУ 2004, п. 2.2.24, а спирту етилового у сухому екстракті з листя за методикою ДФУ 2001, п. 2.2.28.

Визначення загальної золи проводили за методикою ДФУ 2001, п. 2.4.16, золи нерозчинної у кислоті хлористоводневій за ДФУ 2008, п. 2.8., важких металів за методикою ДФУ 2008, п. 2.4.27.

Мікробіологічну чистоту екстрактів визначали за методикою, наведеною у ДФУ 2001, п. 2.6.12, п. 2.6.13.

Визначення вмісту суми гідроксикоричних кислот: 0,1 г (точну наважку) сухого екстракту поміщали у мірну колбу на 50 мл, додавали 50 % спирт етиловий до мітки. За необхідності розчин фільтрували через сухий паперовий фільтр в суху колбу (розчин В). В мірну колбу місткістю 50 мл (сухий екстракт з бруньок) або 25 мл (сухий екстракт з листя) вносили 1 мл розчину В і доводили розчин до мітки 20 % спиртом етило-

вим. Оптичну густина 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:

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

де A_1 – оптична густина досліджуваного розчину; a_1 – наважка екстракту, г; $E_{1\text{см}}^{1\%}$ – питомий показник поглинання хлорогенової кислоти (531); W – втрата у масі при висушуванні, %.

Визначення вмісту суми флавоноїдів: 0,1 г (точну наважку) екстракту поміщали у мірну колбу місткістю 50 мл, доводили до позначки 70 % спиртом етиловим. Розчиняли, за необхідності фільтрували через сухий паперовий фільтр (розчин А).

У мірну колбу на 25 мл вміщували 2 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 густина розчину на спектрофотометрі при довжині 410 нм у кюветі з товщиною шару 10 мм. Як розчин 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:

$$X = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot 50 \cdot 100}{A_0 \cdot a \cdot 2 \cdot (100 - W)},$$

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. Практичний вихід сухих екстрактів, одержаних склав: з бруньок 17 %, з листя – 32 %.

Сухі екстракти являють собою гігроскопічні порошки коричневого (бруньки) чи гірчично-зеленуватого (листя) кольору зі специфічним запахом, гіркі на смак. Екстракт з бруньок – малорозчинний у воді, легкорозчинний у 40–96 % спирті етиловому, екстракт з листя – легкорозчинний у 40–80 % спирті етиловому та киплячій воді. Обидва екстракти практично нерозчинні в органічних розчинниках.

При проведенні якісних ревакцій з розчином заліза ІІІ хлориду обидва екстракти давали брудно-зелене забарвлення при додаванні реактиву, що вказує на наявність фенольних сполук. Продукт ціанідинової реакції, за яким ідентифі-

кували наявність флавоноїдів, з екстрактом із бруньок мав рожево-жовте забарвлення, тоді як при проведенні реакції з екстрактом із листя утворювалось рожеве забарвлення, при додаванні октанолу органічний та водний шар забарвлювались приблизно однаково.

Втрата в масі при висушуванні для сухих екстрактів не перевищувала 5 % і склала: 3,8–4,3 % і 4,0–4,5 % (з бруньок і з листя відповідно).

Оскільки при отриманні екстрактів використовували органічні розчинники, які мають токсичний вплив на організм людини, ми вважали за доцільне стандартизувати екстракт з бруньок, зокрема, за показником залишкова кількість розчинників, вміст яких не перевищив норми, закладені у ДФУ і склав: хлороформ – 0,18 %, спирт етиловий – 0,73 %.

За показниками вміст важких металів та мікробіологічна чистота отримані екстракти також відповідали вимогам, які висуває ДФУ, а саме: важких металів – <0,001 %, менше 100 мікроорганізмів, у тому числі і грибів в 1 г екстракту і відсутність бактерій родини Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa і Staphylococcus aureus.

Вміст загальної золи і золи нерозчинної у кислоті хлористоводневій у сухому екстракті з бруньок склав 5,5 і 0,7%, у екстракті з листя – 9,5 і 1,7 % відповідно.

Вибір як стандартних речовин для визначення кількісного вмісту БАР – рутину і кислоти хлорогенової зумовлений тим, що максимум поглинання комплексу рутину з алюмінію хлоридом у присутності кислоти оцтової має дуже близьке значення з максимумом поглинання комплексу, який утворюють флавоноїди в розчинах екстрактів з тим же комплексують, а максимумами поглинання кислоти хлорогенової майже збігаються з максимумами розчинів сухих екстрактів.

У ході розробки методики визначення вмісту флавоноїдів експериментально були встановлені параметри комплексоутворення: кількість алюмінію хлориду (1, 2, 3, 4, 5 мл) і час комплексоутворення (рис. 1).

Встановлено, що кількість алюмінію хлориду, достатня для зв'язування з флавоноїдами, складає 2 мл, а час максимального комплексоутворення, як видно з рисунка 3, становить 60 хвилин. Вміст суми флавоноїдів у сухих екстрактах склав: з бруньок – 5,78 %, з листя – 5,56 %, а суми гідроксикоричних кислот: з бруньок – 22,93 %, з листя – 7,81 %. Як відомо, в рослинах вміст БАР значно залежить від часу збору сировини, погодних умов та інших факторів і може коливатись у широких межах, тому вміст суми флавоноїдів і суми гідроксикоричних кислот при стандартизації даних екстрактів має бути не мен-

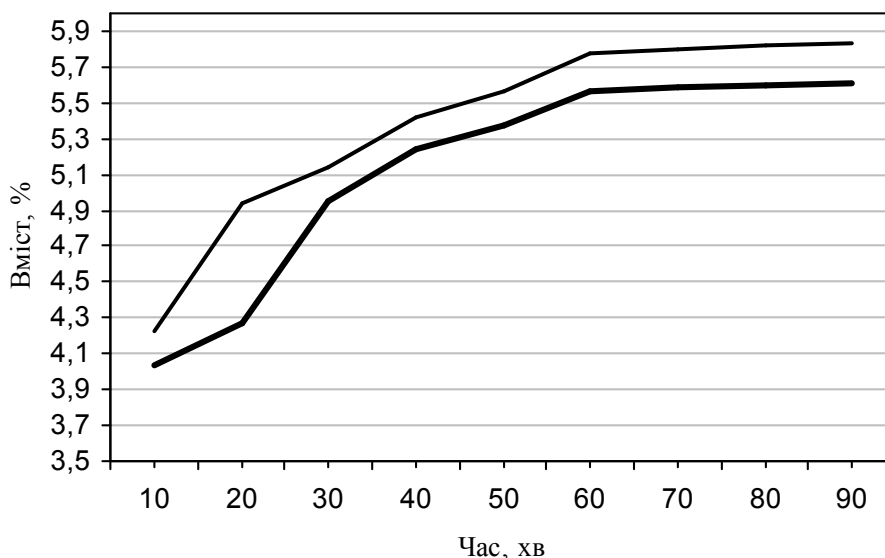


Рис. 1. Кінетика утворення комплексу флавоноїдів з алюмінію хлоридом.

ше ніж 5 і 22 % у екстракті з бруньок і 5 і 7 % у екстракті з листя.

Висновки. 1. Вперше визначені параметри стандартизації одержаних сухих екстрактів із бруньок і листя тополі китайської. Ідентифікацію проводили за зовнішніми ознаками, наявністю гідроксикоричних кислот і флавоноїдів. Сухі екстракти мають містити суми флавоноїдів у перерахунку на рутин і суми гідроксикоричних кислот у перерахунку на хлорогенову кислоту: з бруньок – не менше 5 і 22 %, з листя – не менше 5 і 7 % відповідно.

2. Визначені числові показники: втрата в масі при висушуванні не більше 5 %, вміст важких металів не менше 0,001%, залишкова кількість розчинників, зокрема, хлороформу у екстракті з бруньок та спирту етилового у екстракті з листя, мікробіологічна чистота в межах вимог, що висуваються ДФУ до сухих екстрактів.

3. Результати проведених досліджень використані при розробці методів контролю якості на дві нові перспективні лікарські субстанції: сухий екстракт з бруньок та сухий екстракт з листя тополі китайської.

Література

1. Патент № 56037 Україна, МПК А 61 К 36 / 76, А 61 Р 17 / 00, А 61 Р 29 / 00. Спосіб одержання біологічно активних речовин з антимікробною, протизапальною та репаративною активністю / Рудник А. М., Деркач Н. В., Ковальов В. М., Бородіна Н. В., Малоштан Л. М.; патенто-власник Нац. фармац. ун-т. – № у 201006279; заявл. 25.05.2010; опубл. 27.12.2010, Бюл. № 24.
2. Патент № 56038 Україна, МПК А 61 К 36 / 76, А 61 К 127 / 00. Спосіб одержання засобу з протизапальною, анальгетичною та діуретичною активністю / Рудник А. М., Кравченко В. М., Ковальов В. М., Бородіна Н. В.,

Денис А. І., Грошовий Т. А.; патенто-власник Нац. фармац. ун-т. – № у 201006280; заявл. 25.05.2010; опубл. 27.12.2010, Бюл. № 24.

3. Рудник А.М. Дослідження фенольних сполук тополі китайської (*Populus Simonii*) / А. М. Рудник, В. М. Ковальов, Н. В. Бородіна // Фармацевтичний часопис. – 2008. – № 4. – С. 37–40.

4. Рудник А. М. Фармакогностичне дослідження бальзамічних тополь флори України : автореф. дис. ... канд. фармац. наук : спец. 15.00.02 "Фармацевтична хімія та фармакогнозія" / А. М. Рудник. – Х., 2011. – 20 с.

СТАНДАРТИЗАЦІЯ СУХИХ ЕКСТРАКТОВ ИЗ ПОЧЕК И ЛИСТЬЕВ ТОПОЛЯ КИТАЙСКОГО

А. М. Рудник, Н. В. Бородіна, В. Н. Ковалев, К. Л. Гляпа

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: из почек и листьев тополя китайского получены сухие экстракты, выход составил 17 и 32 % соответственно. Экстракты содержат суммы флавоноидов в пересчете на рутин и суммы гидроксикоричных

кислот в пересчете на хлорогеновую кислоту не менее 5 и 22 % в экстракте из почек и 5 % и 7 % в экстракте листьев. Потеря в массе при высушивании не превышала 5 %, содержание остаточных растворителей (хлороформ, этанол), содержание тяжелых металлов, микробиологическая чистота соответствуют требованиям ГФУ. Содержание общей золы и золы нерастворимой в кислоте хлористоводородной в сухом экстракте из почек составило 5,5 и 0,7 %, в экстракте листьев – 9,5 % и 1,7 % соответственно.

Ключевые слова: сухой экстракт, стандартизация, почки, листья, тополь китайский, *Populus simonii* Carr.

STANDARDIZATION OF DRY EXTRACTS FROM BUDS AND LEAVES OF CHINESE POPLAR

A. M. Rudnyk, N. V. Borodina, V. M. Kovalyov, K. L. Hlyapa

National Pharmaceutical University, Kharkiv

Summary: the dry extracts from buds and leaves of chinese poplar were obtained, the output made 17 and 32 % respectively. Extracts contain amount of flavonoids, calculated on the rutin and amount of hydroxycinnamic acids calculated on the chlorogenic acid not less than 5 % and 22 % in the extracts from buds, 5 % and 7 % in the extract from leaves. The loss in weight under drying was less than 5 %, of residual solvents (chloroform, ethanol), heavy metals, microbiological purity that satisfies the requirements of State Pharmacopeia of Ukraine. Content of total ash and ash insoluble in hydrochloric acid in the dry extract of buds was 5,5 % and 0,7 % in the extract of the leaves – 9,5 % and 1,7 % respectively.

Key words: dry extract, standardization, buds, leaves, Chinese poplar, *Populus simonii* Carr.

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ АНАТОМІЧНОЇ БУДОВИ ЛИСТЯ АБРИКОСА ЗВИЧАЙНОГО ТА ПЕРСИКА ЗВИЧАЙНОГО

© О. А. Пузак, Л. В. Упир, В. С. Кисличенко, Т. В. Опрошанська

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: проведено порівняльне вивчення анатомічної будови листя абрикоса звичайного та персика звичайного. Виявлено загальні (тип будови листкової пластинки, тип та розміщення продихів, кількість пучків в центральній жилці та черешку) та відмінні (форма клітин верхньої та нижньої епідерми листкової пластинки, опушення, топографія кристалічних включень) риси будови.

Ключові слова: абрикос, персик, листя, анатомічна будова, діагностичні риси.

Вступ. Абрикос звичайний *Armeniaca vulgaris* Lam. та персик звичайний *Persica vulgaris* Mill. (родина розові *Rosaceae* підродина *Runoioideae*) – поширені плодові дерева [2, 5].

Листя абрикоса звичайного використовують в народній медицині як протизапальний засіб при забиттях, а сік листя персика звичайного – як протизапальне при стоматитах [4, 5]. В доступній нам літературі ми не зустріли відомостей щодо особливостей анатомічної будови цих видів сировини.

Мета дослідження – вивчення анатомічної будови листя абрикоса звичайного та персика звичайного з виявленням загальних та відмінних рис.

Методи дослідження. Листя абрикоса звичайного (сорт Консервний пізній) та персика звичайного (сорт Пухнастий ранній) заготовили в травні 2010 році в Харківській області у фазу повного розгортання листкової пластинки [1]. Мікропрепарати для вивчення анатомічної будови сировини (листова пластинка, центральна жилка, черешок) готували зі свіжозібраної сировини, фіксованої в суміші спирт-гліцерин-вода (1:1:1) і висушеної, а потім розмоченої сировини. Анатомічну будову вивчали на препаратах з поверхні, поперечних, поздовжньо-радіальних та поздовжньо-тангентальних зрізах, які робили за загальноприйнятими методиками [3, 6]. 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. *Листова пластинка.* Листова пластинка абрикоса звичайного та персика звичайного дорсивентрального типу будови, гіпостоматична. Тип продихового

апарату актиноцитний. У абрикоса звичайного верхня та нижня епідерма на препаратах з поверхні представлена в основному паренхімними 4–7-кутними клітинами з прямими товстостінними (клітини верхньої епідерми) та тонкостінними (клітини нижньої епідерми) оболонками (рис. I а, б). У персика звичайного клітини верхньої та нижньої епідерми мають дещо менші розміри, у клітин верхньої епідерми – тонші оболонки (рис. II а, б). Продихи на верхній епідермі відсутні, а на нижній – часті, оточені 7–8 бічними клітинами.

Опушення верхньої та нижньої епідерми над мезофілом абрикоса звичайного та персика звичайного відсутне.

Центральна жилка. На поперечному зрізі має овальну форму, значно опукліша з нижнього боку (рис. I в, II в). Епідерма над жилкою абрикоса звичайного утворена паренхімними видовженими 4–6-кутними клітинами з прямими потовщеними оболонками. У персика звичайного клітини епідерми над жилкою більш видовжені та мають тонкі оболонки.

Опушення епідерми центральної жилки абрикоса звичайного рідке та представлене простими одноклітинними товстостінними волосками. Опушення епідерми центральної жилки персика звичайного – відсутнє.

Провідна система жилки представлена одним закритим колатеральним пучком, у флоемі якого містилися друзи (у персика звичайного їх значно більше).

Черешок. На поперечному зрізі округлої форми. Епідерма черешка абрикоса звичайного представлена паренхімними 4-кутними клітинами з потовщеними оболонками (рис. I г). Клітини епідерми черешка персика звичайного, на відміну від клітин епідерми черешка абрикоса, дещо видовжені та тонкостінні (рис. II г).

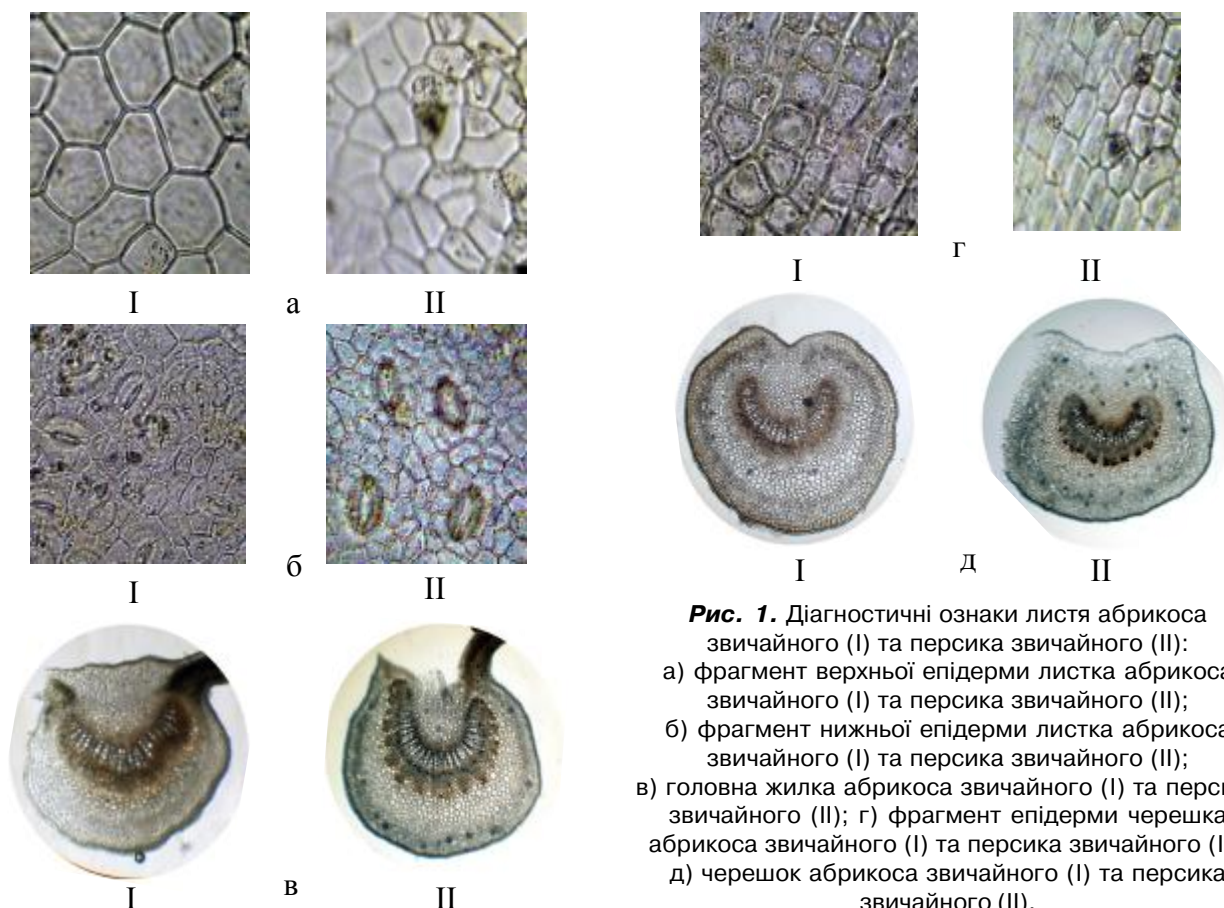


Рис. 1. Діагностичні ознаки листа абрикоса звичайного (I) та персика звичайного (II): а) фрагмент верхньої епідерми листка абрикоса звичайного (I) та персика звичайного (II); б) фрагмент нижньої епідерми листка абрикоса звичайного (I) та персика звичайного (II); в) головна жилка абрикоса звичайного (I) та персика звичайного (II); г) фрагмент епідерми черешка абрикоса звичайного (I) та персика звичайного (II); д) черешок абрикоса звичайного (I) та персика звичайного (II).

Провідна система черешка абрикоса звичайного та персика звичайного аналогічна провідній системі жилки (рис. I д, II д).

У результаті вивчення анатомічної будови листа абрикоса звичайного та персика звичайного виявлено загальні риси анатомічної будови: тип будови листкової пластинки, тип та розміщення продихів, кількість пучків у центральній жилці та черешку, наявність друз у флоемі пучка центральної жилки та черешка; відмінні ознаки: форма клітин верхньої та нижньої епідерми листкової пластинки, опушення, топографія кристалічних включень.

Література

1. Дудченко Л.Г. Збирання фітосировини / Л. Г. Дудченко, Т. П. Гарник, Т. К. Шураєва // Фітотерапія в Україні. – 1999. – № 3-4. – С. 58–65.
2. Определитель высших растений Украины / Д.Н.Доброчаева, М.И.Котов, Ю.Н. Прокудин и др.-2-е изд. стереот. – Киев: Фитосоциоцентр, 1999. – 548 с.
3. Основы микротехнических исследований в ботанике: справочное руководство / [Р. П. Барыкина, Т. Д. Веселова, А. Г. Девятков и др.]/ – М.: МГУ, 2000. – 127 с.

Висновки. 1. Проведено порівняльне вивчення анатомічної будови листа абрикосу звичайного та персика звичайного.

2. Виявлено загальні (тип будови листкової пластинки, тип та розміщення продихів, кількість пучків у центральній жилці та черешку) та відмінні (форма клітин верхньої та нижньої епідерми листкової пластинки, опушення, топографія кристалічних включень) риси будови.

3. Результати досліджень будуть включені в проект МКЯ на сировину.

4. Преображенский В. Современная энциклопедия лекарственных растений / В. Преображенский. – Донецьк, 2004. – 590 с.
5. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование; Семейства Hydrangeaceae – Haloragaceae. – Л.: Наука, 1987. – 328 с.
6. Справочник по ботанической микротехнике: Основы и методы / [Р. П. Барыкина, Т. Д. Веселова, А. Г. Девятков и др.]. – М.: МГУ, 2004. – 311 с.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ АНАТОМИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ ЛИСТА АБРИКОСА ОБЫКНОВЕННОГО И ПЕРСИКА ОБЫКНОВЕННОГО

О. А. Пузак, Л. В. Упир, В. С. Кисличенко, Т. В. Опрошанська

Национальный фармацевтический университет

Резюме: проведено сравнительное изучение анатомического строения листьев абрикоса обыкновенного и персика обыкновенного. Выявлены общие (тип строения листовой пластинки, тип и размещение устьиц, количество пучков в центральной жилке и черенке) и отличительные (форма клеток эпидермиса верхней стороны листовой пластинки, опушки, топография кристаллических включений) признаки строения.

Ключевые слова: абрикос, персик, лист, анатомическое строение, диагностические признаки.

COMPARATIVE ANALYSIS OF ANATOMICAL STRUCTURE OF PEACH AND APRICOT LEAVES

O. A. Puzak, L. V. Upyr, V. S. Kyslychenko, T. V. Oproshanska

National Pharmaceutical University, Kharkiv

Summary: a comparative analysis of anatomical structure of apricot and peach leaves was carried out. The general (type of leaf plate, structure type and location of stomata, number of bundles in central vein and petiole) and different (form cells of upper epidermis leaf, pubescent, topography crystalline inclusions) features of the structure were completely studied.

Key words: apricot, peach, leaves, anatomical structure, diagnostic features.

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

УДК 615.22.615.322

ПЕРСПЕКТИВИ СТВОРЕННЯ НОВОГО РОСЛИННОГО ПРЕПАРАТУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ХРОНІЧНОЇ ВЕНОЗНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

©Ю. О. Томашевська

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

Резюме: аналіз даних літератури свідчить про актуальність і доцільність використання фітопрепаратів для лікування та профілактики хронічної венозної недостатності. Ефективність застосування лікарських рослин забезпечується завдяки вмісту складної композиції біологічно активних речовин. Представлені дані свідчать про необхідність та доцільність створення нового вітчизняного фітопрепарату з застосуванням нативного порошку гіркокаштану звичайного.

Розроблено склад нового фітопрепарату для системного лікування – капсули «Фітовенол», який має забезпечити всебічну дію на всі ланки розвитку захворювання вен та виявити різноспрямований вплив на інші системи організму та їх функції.

Ключові слова: хронічна венозна недостатність, флеботонічні засоби, фітотерапія, лікарські рослини.

Вступ. Засоби для лікування венозних захворювань привертають дедалі більше уваги спеціалістів через медико-фармацевтичну та соціально-економічну значущість патології венозної системи. Захворювань, в генезі яких беззаперечну роль відіграють порушення мікроциркуляції та локального венозного кровообігу (наприклад, будь-який запальний процес), взагалі абсолютна більшість [1, 3, 4, 6, 12, 16, 17, 18, 20, 21]. Клінічні ситуації, в основі яких лежить первинне чи вторинне ураження вен, зустрічаються майже в кожній спеціальній ланці медичної практики. Розробка патогенетично обґрунтованої терапії таких станів є проблемою, клінічна актуальність якої очевидна [4, 6, 13, 18].

З урахуванням сучасних уявлень про патогенез хронічної венозної недостатності (ХВН) при варикозній і посттромбофлебійній хворобах фармакотерапія цього синдрому повинна бути спрямована на усунення таких патологічних факторів:

- збільшення ємності венозного русла;
- патологічного рефлюксу в різних відділах венозного русла;
- лейкоцитарної агресії й запалення;
- мікроциркуляторних розладів;
- порушень лімфатичного дренажу [4, 13, 18].

Незалежно від наявності й виразності венозної недостатності всі пацієнти мають потребу в усуненні факторів ризику розвитку цього синдрому. Вищевказане належить до всіх захворювань, що призводять до ХВН [18, 20].

При застосуванні фармакотерапії ХВН ставиться ряд задач. Насамперед, це усунення симптомів ХВН і запобігання ускладненням. Меди-

каментозне лікування відіграє значну роль у передопераційній підготовці й післяопераційній реабілітації пацієнтів з тяжкими формами цього синдрому. Безсумнівно, дуже важлива профілактика захворювань венозної системи. Крім того, фармакотерапія покликана підвищувати якість життя пацієнтів [1, 12].

Необхідно знати механізми дії препаратів і ті ланки патогенезу ХВН, на які вони повинні вплинути. Насамперед, це група препаратів, що одержала назву «флеботоніки» і найчастіше застосовуються в клінічній практиці. Разом з тим вимоги до сучасних веноактивних препаратів не обмежуються тільки підвищенням тону венозної стінки, але й включають необхідність стимуляції лімфатичного дренажу й поліпшення мікроциркуляції. Більшість флебопротекторів є продуктами рослинного походження. Одночасно з ними використовують й синтетичні препарати. Клінічний інтерес становлять комбіновані флебопротектори, до складу яких входять по декілька компонентів, що потенціюють один одного [4, 6, 13, 16, 18].

Для лікування й профілактики ХВН найчастіше використовують такі групи біологічно активних речовин (БАР) рослинного походження: кумарини (α -бензопірени); флавоноїди (γ -бензопірени – троксерутин, діосмін, вітамін Р, рутозид); сапоніни та інші. Ці сполуки мають венотропні властивості й їх широко застосовують у клініці [18].

Найбільш визнаним і ефективним венотонізувальним препаратом є екстракт плодів гіркокаштану звичайного, який містить суміш кислих тритерпенових сполук сапонінів – есцин, флавонові глікозиди, похідні кумарину й катехіну.

Фармакологічна дія екстракту плодів гіркокаштану звичайного пов'язана з наявністю флавонового сапоніну есцину та глікозиду ескуліну. Екстракт плодів гіркокаштану звичайного має комплексний і багатокомпонентний механізм венотропної дії. Есцин забезпечує венотонізуювальну дію, сприяє пригніченню запальних процесів і зміцненню стінок судин, проникності плазмолімфатичного бар'єру, полегшує спорожнювання варикозних вузлів, лімфотоку. Завдяки протизапальним і антиексудативним властивостям есцин поліпшує трофіку тканин; проявляє гемолітичну дію, попереджуючи мікротромбоз в ушкодженій тканині, і сприяє вивільненню тромбодитарного фактора росту, що є потужним стимулятором регенерації тканин.

Ескулін зменшує проникність капілярів, стимулює антитромботичну активність сироватки крові, підсилює кровонаповнення вен. Позитивно діє при наявності патологічних змін, які характеризуються зповільненим кровообігом, венозним застоєм, особливо в нижніх кінцівках, утворенням набряків, запальними процесами стінок кровоносних судин та трофічними виразками [2, 9, 14, 19].

Враховуючи клінічні прояви ХВН, варто обов'язково використовувати комбінацію різних за механізмом дії лікарських рослин. На сучасному фармацевтичному ринку України не існує лікарського препарату вітчизняного виробництва, який містить композицію декількох лікарських рослин і використовується для системної терапії. Враховуючи вищевикладене, виникає необхідність та доцільність створення нового вітчизняного фітопрепарату з застосуванням нативного порошку гіркокаштану звичайного. Значний резерв лікарських рослин, які потенційно мають венотропну дію, можна виявити серед рослин, які традиційно використовують у гомеопатії та фітотерапії.

Вченими ТОВ «Лабораторія Ірис» під керівництвом д. біол. н. І. В. Трутаєва було розроблено нову фітокомпозицію для лікування та профілактики запальних захворювань вен – препарат у капсулах «Фітовенол», який має забезпечити всебічну дію на розвиток захворювань вен та виявити багатоспрямований вплив на інші системи організму та їх функції.

Фітокомпозиція капсул «Фітовенол» утримує подрібнену суміш лікарських рослин наступного складу у розрахунку на одну капсулу: порошок плодів гіркокаштану звичайного – 0,09 г; листя гамамелісу віргінського – 0,075 г; зерно вівса посівного – 0,03 г; плоди софори японської – 0,03 г; трава золотушника звичайного – 0,03 г; трава гадючника в'язолистого 0,03 г; трава буркуну лікарського – 0,015.

Листя гамамеліса віргінського містить 3 % р-гамамелітаніну — специфічної дубильної речовини глікозидного характеру та інших танідів, 12 % дигалол гексози, холін (0,2 %), сапонін, сесквітерпен, леукодельфінін, леукоціанідин, віск, фітостерин, галусову та хінну кислоти, гамамелін, гамамелідин, гамамелозу, похідні кверцетину, кемпферолу і мірицетину, 0,5 % ефірної олії [15].

Препарати з листя гамамеліса віргінського проявляють в'язучу, бактеріостатичну і судинозвужувальну дію. Їх використовують при варикозному розширенні вен, геморої, флебітах, для лікування ран і при травматичних ушкодженнях шкіри [15].

Трава буркуну лікарського містить кумарин (0,4–0,9 %), мелілотин, кумарову і мелілотову кислоти, глікозид мелілотозид, похідні пурину, жироподібні речовини (4,3 %), білок (17,6 %), ефірну олію (0,01 %).

Активні компоненти буркуну мають антикоагулянтні та помірно фібринолітичні властивості. Екстракт буркуну лікарського поліпшує мікроциркуляцію й венозний кровотік, проявляє протизапальні, спазмолітичні, анальгезуючі властивості, прискорює загоєння ран і ефективний при флебітах (запаленні стінки вен) [10, 11, 15].

Трава гадючника в'язолистого утримує дубильні речовини, саліцилову та аскорбінову кислоти, глікозиди гаультерин і спіреїн; у всіх частинах рослини є метилово-саліцилова ефірна олія. Рослина має виражені сечогінні, протизапальні, анальгетичні та протиревматичні властивості. Її використовують при подагрі, ревматизмі, істеричних нападах, сильних болях у шлунку й кишечнику, що супроводжуються запаленнями, при геморої, як сечогінний засіб при хворобах сечового міхура і нирок та як загальнозміцнювальний засіб при грипі та катарі верхніх дихальних шляхів. Ефективним є вживання трави гадючника при лікуванні захворювань шкіри. Настій трави використовують при болю голови, задишці, серцевих хворобах, діареї, дизентерії та як протиглистний засіб [10, 11, 15].

Трава золотушника звичайного містить сапоніни, алкалоїди, флавоноїди (астрагалін, кверцитин, рутин), слизові, гіркі й дубильні речовини, смоли, органічні кислоти, ефірну олію, каротин, нікотинову й аскорбінову кислоти.

Трава золотушника звичайного має сечогінні, жовчогінні, в'язучі, антибактеріальні та протизапальні властивості, запобігає надмірній ламкості капілярів. Використовують при пієліті, нирковокам'яній хворобі, пієлонефриті та хронічних запаленнях нирок і сечового міхура, при розладах сечовиділення у людей похилого віку (мимовільне сечовипускання або затримка сечі), при жовчнокам'яній хворобі, жовтяниці, при наб-

ряках, подагрі й поліартриті, діареї, гематурії, бронхіальній астмі й туберкульозі легень. Рослину часто використовують у поєднанні з іншими лікарськими рослинами, які мають сечогінні та дезінфікувальні властивості. Екстракт золотушника входить до складу препаратів марелін та фітоліт, які застосовуються при нирковокам'яній хворобі [10, 11, 15].

У зерні вівса посівного є крохмаль (50–60 %), білкові речовини (14–16 %), жирна олія (6–9 %), вітаміни групи В, вітамін Е, холін, стерини (стигмастерин, ситостерин, холестерин та ін.), стероїдні сапоніни (авенакозид А), органічні кислоти, кумарин скополетин, глюкозид ваніліну й мінеральні солі (фосфорні, кальцієві та ін.).

Вживають зерно вівса як поживний дієтичний і обволікувальний засіб при гострих запальних захворюваннях шлунково-кишкового тракту (гастрити, ентероколіти), при атонії кишечника, вірусному гепатиті, астенії, захворюваннях нервової системи, порушенні ритму серцевої діяльності та при залізодефіцитній анемії, спричиненій порушенням синтезу порфіринів. Рекомендують вживати при туберкульозі легень (як зміцнювальний засіб). Настій з неочищеного зерна рекомендують пити при цукровому діабеті. У клінічних умовах встановлено заспокійливі й

снодійні властивості та загальнозміцнювальну дію на організм [11, 15].

Плоди софори японської містять рутин, кемпферол-3-софорозид, кверцетин-3-рутинозид, геністеїн-4-софорабіозид та інші флавоноїди, жирну олію. Головною діючою речовиною препаратів софори є рутин, який має здатність (особливо в поєднанні з аскорбіновою кислотою) ущільнювати стінки судин і зменшувати їх ламкість. Зважаючи на це, софору японську застосовують для профілактики й лікування гіпо- і авітамінозу Р, при захворюваннях, що супроводжуються підвищенням проникності судин та уражень капілярів, а також при захворюваннях серцево-судинної, сечостатевої системи, системи травлення, алергічних захворюваннях, цукровому діабеті, променевої хворобі, захворюваннях вен та шкіри [10, 15].

Враховуючи вищевикладені напрямки фармакотерапії ХВН, хімічний склад та спектр фармакологічного впливу комплексу лікарських рослин, що входять до капсул «Фітовенол», дає змогу обґрунтувати оптимальність складу капсул «Фітовенол» (табл. 1), та зробити висновок, що компоненти препарату «Фітовенол» підібрано так, щоб підсилювалась та доповнювалась специфічна дія гіркокаштану звичайного [10, 11, 15].

Таблиця 1. Порівняння напрямків фармакотерапії ХВН і хімічного складу та спектра фармакологічного впливу лікарських рослин капсул «Фітовенол»

Напрямки фармакотерапії ХВН	Препарати	Компоненти капсул «Фітовенол»
Підвищення тонуусу вен, нормалізація стану венозної стінки	Флеботоніки, або флебопротектори	БАР гіркокаштану, буркуну лікарського, гамамеліса віргінського
Поліпшення лімфодренажної функції	Рутозиди (троксерутин), препарати системної ензимотерапії	БАР гіркокаштану, софори японської
Поліпшення мікроциркуляції й нормалізація гемореології	Пентоксифілін та ін. антиагреганти; низькомолекулярні гепарини, гірудин; препарати простагландинів	БАР гіркокаштану, буркуну лікарського, гамамеліса віргінського, гадючника в'язолистого, золотушника звичайного, софори японської
Ліквідація запальних процесів	Нестероїдні протизапальні засоби; кортикостероїди	БАР гіркокаштану, буркуну лікарського, гамамеліса віргінського, гадючника в'язолистого, золотушника звичайного, софори японської
Ліквідація інфекції трофічних виразок	Протимікробні й протигрибкові лікарські засоби	БАР гіркокаштану, гамамеліса віргінського, гадючника в'язолистого, золотушника звичайного
Ліквідація алергічних ускладнень ХВН (екзема, дерматит)	Антигістамінні засоби	БАР гадючника в'язолистого, золотушника звичайного, софори японської, зерно вівса

Такий склад флеботропного препарату має забезпечити полівалентний механізм дії, завдяки наявності у його складі таких рослинних компонентів, як сапоніни, кумарини, флавоноїди, дубильні речовини, ефірні олії, вітаміни, мікроелементи, жирні олії, білок та ін.

Дані про статистику захворювань вен свідчать, що пацієнти з ХВН часто страждають від захворювань серцево-судинної системи, органів травлення та від порушень обміну речовин [18]. Ці захворювання належать як до факторів ризику розвитку ХВН, так і до ускладнень даного синдрому. Лікарські рослини, що входять до складу ТЗ «Фітовенол», широко застосовують при лікуванні цих захворювань, проявляючи виражену кардіопротекторну, гіполіпідемічну, гіпотензивну, гепатопротекторну, жовчогінну, сечогінну, бактерицидну та мембраностабілізуючу дію [10, 11, 15, 22].

Окремо треба вказати, що до складу БАР фітокомпозиції «Фітовенолу» входять флавоноїди,

дубильні речовини та вітаміни, які, за даними багатьох науковців, мають виражену антирадикальну дію [5, 7, 8, 21]. Тому перспективним є його застосування при численних захворюваннях органів, що супроводжуються дисбалансом в системі ПОЛ – АОС.

Вдало підібраний склад лікарських рослин фітокомпозиції «Фітовенол» дасть змогу нормалізувати різні сторони метаболізму та функціональний стан синергічних систем в організмі, проявляючи як специфічну, так і неспецифічну комплексну дію.

Висновки. Таким чином, вищевикладене є підтвердженням перспективності розробки фітокомпозиції капсул «Фітовенол» як препарату для лікування хронічних захворювань вен. Комплексна дія біологічно активних речовин фітокомпозиції капсул «Фітовенол» сприятиме не тільки впливу на окремі ланки розвитку захворювань вен, а і проявлятиме поліорганний вплив на інші системи організму та їх функції.

Література

1. Аверьянов М. Ю. Хронические заболевания вен нижних конечностей : [учебн. пособ.] / Аверьянов М. Ю., Измайлов С. Г., Измайлов Г. А. – Новгород : ФГУИПП „Нижполиграф“, 2002. – 128 с.
2. Алешинская Э. Е. Влияние каштана конского на организм / Э. Е. Алешинская // Фармакол. и токсикол. – 1962. – № 4. – С. 455.
3. Альбицкий А. В. Патогенез и диагностика хронической венозной недостаточности: современный взгляд на проблему : [лекция] / А. В. Альбицкий, В. А. Каралкин, А. Н. Кузнецов // Флебология. – 2004. – № 10. – С. 63–68.
4. Богачев В. Ю. Острый тромбоз вен: современные принципы диагностики и лечения / В. Ю. Богачев // Consilium medicum. – 2006. – Т. 8, № 7. – С. 85–90.
5. Большакова И. В. Антиоксидантные свойства ряда экстрактов лекарственных растений / И. В. Большакова, Е. Л. Лозовская, И. И. Сапенинский // Биофизика. – 1997. – Т. 42, № 2. – С. 480–483.
6. Бурлеева Е. П. Амбулаторная специализированная помощь пациентам с начальными формами хронической венозной недостаточности нижних конечностей / Е. П. Бурлеева, Р. Е. Денисов // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2005. – Т. 11, № 2. – С. 71–75.
7. Вітаміни-антиоксиданти: фармакологічна активність та перспективи клінічного застосування / І. С. Безверха, М. У. Заїка, Т. М. Пантелеймонова [та ін.] // Фармакологічний вісник. – 1999. – № 3. – С. 13–16.
8. Георгиевский В. П. Биологически активные вещества лекарственных растений / Георгиевский В. П., Комиссаренко Н. Ф., Дмитрук С. Е. – Новосибирск : Наука, 1990. – 336 с.
9. Иванов Л. В. Воздействие эсцина на биологические мембраны / Л. В. Иванов, А. И. Хаджай, И. И. Чуева // Хим.-фарм. журн. – 1988. – Т. 22, №12. – С. 1417–1421.
10. Кобзар А. Я. Фармакогнозия в медицине : [навчальний посібник] / А. Я. Кобзар. – К. : Медицина, 2007. – 544 с.
11. Ковалев В. М. Фармакогнозия с основами биохимии / Ковалев В. М., Павлій О. Ш., Ісакова Т. І. ; за ред. В. М. Ковальова. – Х. : “МТК-Книга”, Видавництво НФАУ, 2004. – 704 с.
12. Кириенко А. И. Острый тромбоз вен / Кириенко А. И., Матюшенко А. А., Андрияшкин В. В. – М. : Литтера, 2006. – 108 с.
13. Кириенко А. И. Фармакотерапия хронической венозной недостаточности нижних конечностей / А. И. Кириенко, Р. А. Григорян // Consilium medicum. – 2000. – Т. 2, №4. – С. 15–19.
14. Куцук Р. В. Каштан конский / Р. В. Куцук, Б. М. Зузук, В. В. Дьячок // Провизор. – 2002. – № 4. – С. 28–33.
15. Лікарські рослини : енциклопедичний довідник / [відп. ред. Гродзінський А. М.]. – К. : 1991. – 543 с.
16. Мишалов В. Г. Тромбоз вен нижних конечностей. Лечение и профилактика / В. Г. Мишалов, А. И. Осадчий, В. М. Селюк // Хірургія України. – 2002. – № 2. – С. 92–94.
17. Никульников П. И. ХВН при варикозной болезни нижних конечностей. Патогенез. Лечение. / П. И. Никульников, Г. Г. Влайков, А. А. Гуч // Здоров'я України. – 2004. – № 7. – С. 3.
18. Савельев В. С. Флебология : [руководство для врачей] / Савельев В. С. – М. : Медицина, 2001. – 664 с.
19. Сафранков Н. А. Эсцин в лечении хронической венозной недостаточности / Н. А. Сафранков, В. Н. Шкурпат, Н. А. Беженар // Здоров'я України. – 2002. – № 11 (60). – С. 3.

20. Anderson F. A. Risk factors for venous thromboembolism / F. A. Anderson, F. A. Spencer // *Circulation*. – 2003. – № 107. – P. 109–116.
21. Blann A. D. Venous thromboembolism / A. D. Blann, Y. L. Gregory // *BMJ*. – 2006. – № 332. – P. 215–219.
22. Strukmann J. R. Flavonoids – a review of the pharmacology and therapeutic in patients with chronic venous insufficiency and related disorders / J. R. Strukmann, A. N. Nicolaidis // *Angiology*. – 1994. – № 45 (6). – P. 419–428.

ПЕРСПЕКТИВЫ СОЗДАНИЯ НОВОГО РАСТИТЕЛЬНОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ХРОНИЧЕСКОЙ ВЕНОЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Ю. А. Томашевская

Винницкий национальный медицинский университет имени М. И. Пирогова

Резюме: анализ данных литературы свидетельствует об актуальности и целесообразности использования фитопрепаратов для лечения и профилактики хронической венозной недостаточности. Эффективность применения лекарственных растений проявляется благодаря содержанию сложной композиции биологически активных веществ. Представленные данные свидетельствуют о необходимости и целесообразности создания нового отечественного фитопрепарата с применением нативного порошка каштана обыкновенного. Разработан состав нового фитопрепарата для системного лечения – капсулы «Фитовенол», который должен обеспечить всестороннее воздействие на все звенья развития заболеваний вен и выявить многостороннее влияние на другие системы организма и их функции.

Ключевые слова: хроническая венозная недостаточность, флеботонические средства, фитотерапия, лекарственные растения.

PROSPECTS FOR THE ESTABLISHMENT OF THE NEW PLANT PREPARATION FOR THE TREATMENT AND PREVENTION OF CHRONIC VENOUS INSUFFICIENCY

Yu. O. Tomashevskaya

Vinnitsia National Medical University

Summary: analysis of literature data shows the relevance and feasibility of using herbs to treat and prevent chronic venous insufficiency. Efficacy of medicinal plants is carried out by the content of the complex composition of biologically active substances. The presented data demonstrates the need and feasibility of establishing a new domestic phytopreparation using native chestnut powder usual. The development of composition of the new phytopreparation for systemic treatment – «Fitovenol» capsule provides the full impact on all segments of vein diseases and influence on the other body systems and their functions.

Key words: chronic venous insufficiency, fleboactive drugs, phytotherapy, medicinal plants.

ДОСЛІДЖЕННЯ ЯКІСНОГО СКЛАДУ ЗРІДЖЕНОГАЗОВИХ ЕКСТРАКТІВ ІЗ КОРЕНІВ BERBERIS VULGARIS

© Д. В. Дем'яненко

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: проведено якісний аналіз зрідженогазових екстрактів з коренів *Berberis vulgaris* методом тонкошарової хроматографії та обґрунтовано вибір оптимальної мобільної фази залежно від марки ТШХ – пластин. Показано, що фреони у суміші з певними кількостями аміаку ефективно і досить селективно екстрагують алкалоїди з коренів барбарису.

Ключові слова: тонкошарова хроматографія, екстракція, корені барбарису, алкалоїди, зріджені гази, фреон, аміак.

Вступ. На сьогодні однією з найважливіших проблем сучасного фітохімічного виробництва є стандартизація препаратів рослинного походження. Загальновідомо, що навіть зараз, у XXI сторіччі, коли наукова фармація розвивається стрімкими темпами, багато видів лікарської рослинної сировини (ЛРС) та одержаних з них субстанцій і препаратів або зовсім не мають відповідних фармакопейних монографій, або аналізуються за методиками, що є не завжди об'єктивними чи раціональними. Причинами цього є різноманітність якісного та значна варіабельність кількісного складу біологічно активних речовин (БАР) в рослинах [4]. Яскравим прикладом є корені барбарису, які добре вивчені протягом десятиріч фармакогностами та хіміками, відомі БАР, що відповідають за певну фармакологічну активність, але при цьому дана ЛРС й досі не внесена до жодної з фармакопей розвинутих країн, зокрема до Української, Європейської та Британської. Винятком можна умовно вважати Японську фармакопею JP XV [10], яка містить монографії лише на кристалічні берберину гідрохлорид та берберину таннат, проте описані в них методики аналізу придатні лише для очищених індивідуальних субстанцій на відміну від ЛРС та одержаних з неї первинних екстрактів.

Враховуючи, що корені барбарису містять комплекс алкалоїдів, при дослідженні витягів, отриманих з цієї сировини, доцільно застосовувати методи тонкошарової та/або колонкової хроматографії як безпосередньо для якісного аналізу, так і з метою очистки первинних витягів при підготовці їх до подальшого кількісного визначення БАР.

Так, наприклад, автори [3] використовували аналогічний методологічний підхід при ідентифікації алкалоїдів чистотілу, які є близькими за

складом та хімічною будовою до алкалоїдів барбарису.

Не менш важливою задачею фітохімічного виробництва при впровадженні нових технологій екстрагування БАР, у тому числі з використанням зріджених газів та надкритичних флюїдів, є одержання кінцевого продукту, найбільш близького за складом БАР до вихідної сировини, принаймні за якісними показниками [4].

Відомо багато публікацій стосовно аналізу алкалоїдів різних видів *Berberis* методом тонкошарової хроматографії (ТШХ) [6, 7, 8, 11, 12]. В монографії [14] вказується на те, що загальним принципом вибору мобільних фаз при хроматографуванні алкалоїдів на пластинках із силікагелем є застосування сумішей полярного розчинника (метанолу, етанолу) з малополярним ділюентом – хлороформом, дихлорметаном, етилацетатом, рідше бензолом або толуолом.

Етап підготовки проби передбачає виділення з досліджуваного зразку алкалоїдів у формі солей або основ з наступною рідинною реекстракцією [5, 14]. Так, наприклад, автори [5, 9] застосовують 5–10 % водні розчини хлористоводневої або сірчаної кислоти як екстрагенти, а очистку здійснюють шляхом нейтралізації кислото середовища розчином аміаку та реекстракції суми алкалоїдів хлороформом. Проте, як було встановлено в наших попередніх дослідженнях [1], водні та спиртові розчини кислот екстрагують велику кількість баластних речовин, які адсорбують на собі алкалоїди та значно утруднюють розділення фаз при подальшій рідинній екстракції. Тому в аналітичній практиці більш доцільно виділяти протоберберінові алкалоїди органічними розчинниками [2].

Для тонкошарового хроматографування вищезазначених БАР використовується значний

діапазон мобільних фаз. В роботі [6] показано можливість розділення ятрорицину, берберину та магнофлорину на пластинках із силікагелем фірми «Merck» у високополярних системах: етанол – вода – аміак (7:2:1) та метанол – діетиламін (4:1).

Іншими полярними системами, придатними для ТШХ – аналізу алкалоїдів барбарису та чистотілу, є пропанол – мурашина кислота – вода (90:1:9) [3, 8, 13] та бутанол – етилацетат – мурашина кислота – вода (30:50:10:10).

Автори [7] використовували для хроматографування суми алкалоїдів *Berberis vulgaris* малополярну систему розчинників бензол – метанол (8:2), при цьому хроматографічну камеру попередньо насичували парами аміаку. В дослідженнях [11] також вказується на застосування аміаку для часткової дезактивації силікагельного шару та покращення умов розділення протоберберинових алкалоїдів з коренів *Coptidis*.

В усіх проаналізованих літературних джерелах стосовно зазначених алкалоїдів вказувало, що стадії їх виділення та очистки проводили за традиційними методами. Нами вперше були одержані БАР з коренів барбарису за новою технологією з використанням зріджених газів та їх сумішей. Тому виникає необхідність у дослідженні якісного складу виділених екстрактів.

Таким чином, метою даної роботи є проведення якісного аналізу зрідженогазових екстрактів з коренів *Berberis vulgaris* методом ТШХ та обґрунтування вибору оптимальної мобільної фази і марки ТШХ – пластини.

Методи дослідження. У даних дослідженнях вихідною сировиною були 2 серії коренів барбарису звичайного (*Berberis vulgaris*), заготовлені на півдні України в 2008 й 2009 роках (відповідно серія 1 та 2). Вказану ЛРС з вологістю 8,5–11,0 % подрібнювали до розмірів часток 0,5–1,4 мм та завантажували наважки по 100–150 г у два паралельно з'єднані перколятори створеної нами дослідної установки для екстрагування докритичними зрідженими газами або їх сумішами.

Екстракти одержували так. На першій стадії проводили видалення супутніх ліпофільних сполук при температурі 10 °С, перколюючи наважки сировини серії 1 зрідженим дифторхлорметаном (фреоном-22) 4 рази по 2 години. Потім конденсатор з фреоном-22 охолоджували агрегатом до -40 °С та заправляли туди із балона зріджений аміак з розрахунку 2 % (мас.) останнього у суміші.

Після цього здійснювали 5-ступеневу екстракцію шроту, що містився в перколяторах, одержаною сумішшю, послідовно комбінуючи на кожному ступені мацерацію протягом 60–120 хв (за

винятком першого ступеня, де вказана операція не проводилася) з перколяцією тривалістю 45–90 хвилин. Температура в екстракторах становила +35–45 °С, крім 5-го ступеня, на якому підтримували кімнатну температуру. Після завершення кожного етапу одержані у випарнику кубові залишки (зразки 1-1, 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, відповідно, етапам екстракції) розчиняли у 70 % етанолі, переносили в ділільну лійку, додавали 100 мл 5 % сірчаної кислоти, тричі очищали гексаном (порціями 20, 20 і 10 мл). Органічні шари відкидали, кислотний – підлужували 25 % розчином аміаку до рН≈9, екстрагували основи алкалоїдів хлороформом три рази порціями по 15 мл, після чого додавали 10 мл 40 % розчину натрію гідроксиду та екстрагували ще трьома порціями по 15 мл хлороформу. Об'єднані хлороформні фази випарювали насухо. Відбирали по 0,01 г залишків, розчиняли кожний з них в 1 мл хлороформу. По 10 мкл одержаних розчинів використовували для аналізу методом ТШХ на присутність алкалоїдів.

Видалення ліпофільних сполук з наважок сировини серії 2 здійснювали, як описано вище. Потім з конденсатора дослідної установки передавлювали в балон зріджений фреон-22, вакуумували весь контур і заправляли фреоном-410А та рідким аміаком, взятими в еквівалентних масових співвідношеннях (1:1). Шрот екстрагували вказаною фреоно-аміачною сумішшю 5-ступеневу, причому мацерацію проводили без циркуляції екстрагента при температурах +20–30 °С, варіюючи тривалість даної операції на різних етапах від 2 до 48 годин, а екстракти зливали, поперемінно створюючи градієнт температури та тиску між перколяторами та забезпечуючи циркуляцію рідинної фази (за винятком 1 етапу). На ТШХ – аналіз відбирали кубові залишки, одержані на першому, другому, а для деяких систем й на третьому етапах (зразки 2-1, 2-2, 2-3 відповідно), і розчиняли їх у 70 % етанолі. Далі діяли, як описано вище для зразків серії 1, починаючи зі слів „... переносили в ділільну лійку ...”.

В експериментах також використовували екстракт коренів барбарису, одержаний з наважки сировини масою 400 г надкритичним CO₂ при температурі 50 °С, тиску 400 атм, тривалості етапів мацерації та перколяції 60 і 30 хв відповідно (зразок 3).

Аналіз суми алкалоїдів у сировині здійснювали так.

Точну наважку близько 1 г коренів барбарису, подрібнених до розмірів часток 0,5 мм, поміщали в колбу місткістю 100 мл та екстрагували тричі по 20 мл 10 % розчину льодяної оцтової кислоти в ацетоні, 2 год кожен раз. Витяги

фільтрували, об'єднували та випарювали до об'єму приблизно 10 мл. Подальші операції проводили, як описано вище для зразків серії 1, починаючи зі слів „... переносили в ділительну ліжку ...”. Одержували розчин зразка С.

Для приготування робочого стандартного зразка (РСЗ) використовували берберину сульфат з чистотою 98 % (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.; Nihonbashi-Honcho, Chuo-ku, Tokyo 103-0023 Japan), наважку якого масою 0,02 г розчиняли у 20 мл 5 % сірчаної кислоти, поміщали в ділительну ліжку, додавали туди 40 % розчин натрію гідроксиду до рН≈10 та екстрагували основу берберину хлороформом трічі порціями по 20 мл. Об'єднані хлороформні фази випарювали, після чого берберин висушували до постійної маси 0,01 г сухого залишку розчиняли в 1 мл хлороформу. По 10 мкл одержаного розчину РСЗ наносили на хроматографічні пластини.

Хроматографування проводили на пластинках із силікагелем «Silufol UV254» (Чехія), «Sorbfil - ПТСХ» та «Sorbfil - ВЭТСХ» (Росія) у наступних системах розчинників: А – етанол – вода – 25 % аміак (7:2:1); Б – бутанол – етилацетат – мурашина кислота – вода (30:50:10:10); В – пропанол – мурашина кислота – вода (90:1:9); Г – хлороформ – метанол – діетиламін (80:20:0,5) [2]; Д – толуол – етилацетат – діетиламін (70:20:10); Е – бензол – метанол (8:2) в камері, насиченій парами аміаку.

Після проходження фронту на висоту 12 см пластини виймали з камер, сушили на повітрі, переглядали в УФ-світлі при довжині хвилі 366 нм, потім обприскували реактивом Драгендорфа.

Результати й обговорення. Схему тонкошарових хроматограм досліджуваних зразків у полярних системах А, Б, В наведено на рисунку 1.

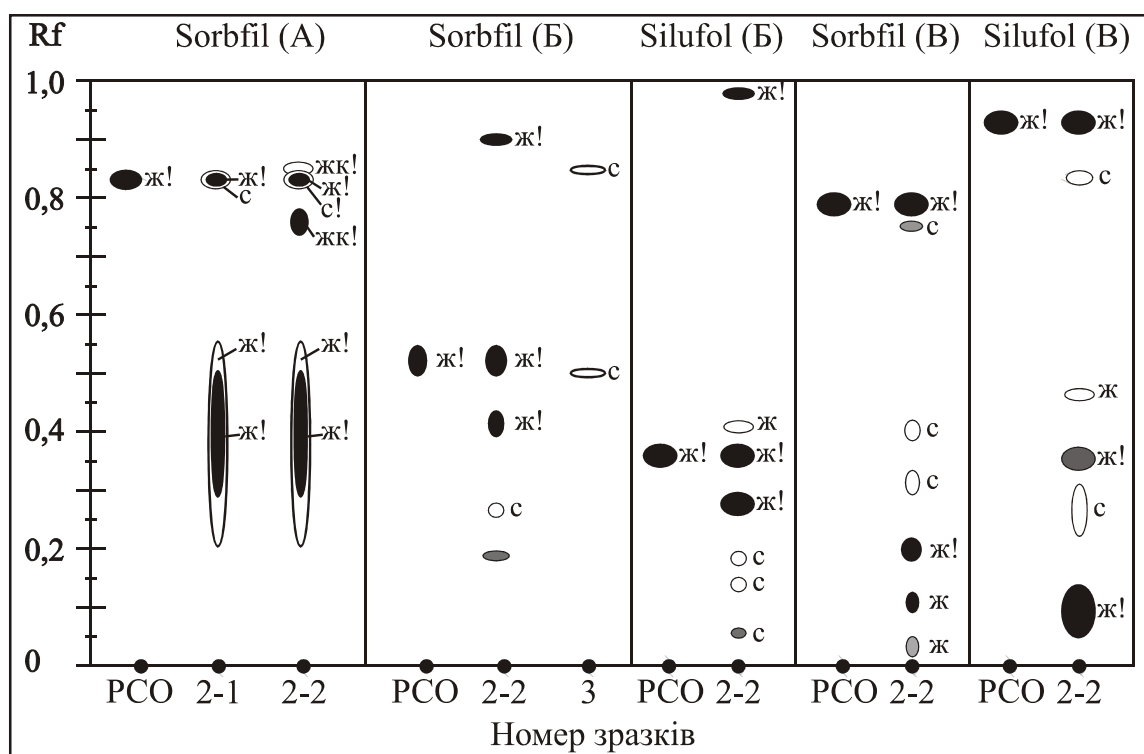


Рис. 1. Схema тонкошарових хроматограм зрідженогазових та надкритичного екстрактів коренів барбарису в полярних системах розчинників А, Б, В:

ступінь заливки плям відповідає інтенсивності забарвлення при проявленні реактивом Драгендорфа; кольори флуоресценції позначені таким чином:

ж – жовтий, с – синій, жк – жовто-коричневий; інтенсивна флуоресценція умовно відмічена знаком «!».

З одержаних даних видно, що при хроматографуванні зразків 2-1 та 2-2 в полярних системах розчинників виявили до трьох основних алкалоїдів, які давали плями з інтенсивною жовтою флуоресценцією в УФ – світлі та насиченим забарвленням при проявленні реактивом Драгендорфа, причому одна з речовин відповіда-

ла берберину. Слід зазначити, що на другому ступені одержувалися екстракти з більшим якісним складом, ніж на першому: на ТШХ- пластинках з'являлися 2-3 додаткові плями із синьою, жовтою та/або жовто-коричневою флуоресценцією, які не забарвлювалися реактивом Драгендорфа, що, ймовірно, свідчить про наявність

фенольних сполук; також в системі А виявлялася додаткова пляма алкалоїду з інтенсивною жовто-коричневою флуоресценцією ($R_f \approx 0,76$). В системах Б, В спостерігали схожу ситуацію, тому наводимо тільки схему хроматограм зразка 2-2.

При аналізі надкритичних вуглекислотних екстрактів коренів барбарису в полярних системах (А–В) не було виявлено жодного алкалоїду, з'являлися лише 2 плями зі слабкою синьою флуоресценцією в УФ-світлі (зразок 3).

Аналіз порівняння ефективності розділення речовин у зазначених мобільних фазах доводить, що в системі Б кращі результати досягали на пластині «Silufol UV254», а в системі В – на «Sorbfil-ПТСХ», причому в останньому випадку додатково виявили мінорний алкалоїд з $R_f \approx 0,03$.

Встановлено також, що значення R_f для всіх виявлених БАР й навіть послідовність розташування плям при хроматографуванні в однаковій системі значно відрізнялися одні від одних залежно від марки пластин. Крім того, згідно з літературними даними [6, 13], в системах А, Б та В на пластині «Silicagel G Merck» берберин проявляється у вигляді плям з R_f 0,53, 0,45–0,5 і 0,2–0,25, відповідно, що помітно розходиться з нашими результатами. Отже, при розробці певної ТШХ - методики необхідно зазначити марку пластини, яку передбачається застосовувати.

Враховуючи ймовірність неповного розділення алкалоїдів коренів барбарису в полярних мобільних фазах, нами було проведено хроматографування в середньополярній системі Г. Результати представлено на рисунку 2.

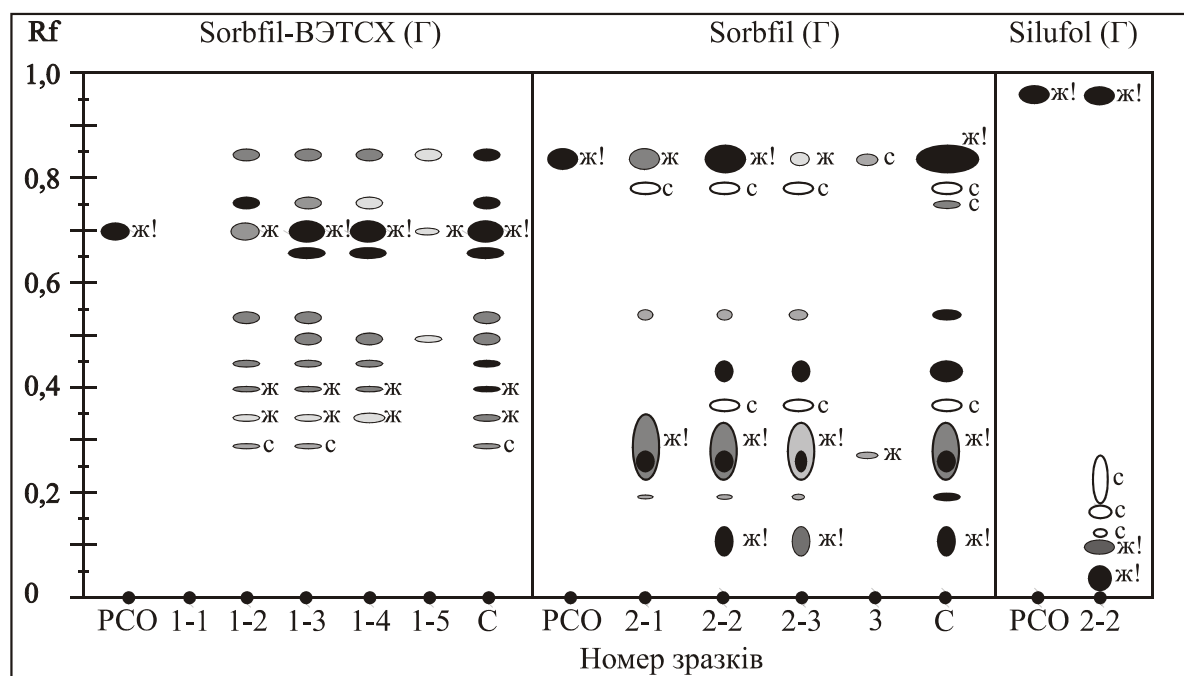


Рис. 2. Схема тонкошарових хроматограм зрідженогазових та надкритичного екстрактів коренів барбарису в системі розчинників Г: всі умовні позначення є аналогічними таким, що відображені на рисунку 1.

Встановлено, що при використанні пластин «Sorbfil-ВЭТСХ» (м. Краснодар, Росія) у зазначеній системі розчинників на хроматограмах екстрактів, одержаних з коренів барбарису сумішшю фреону-22 з додаванням 2 % аміаку (зразки 1-1–1-5), виявлялися 4-5 основних та 4-5 мінорних алкалоїдів, які за якісним складом відповідали БАР вихідної сировини (зразок С). При цьому зазначені БАР починали з'являтися на другому ступені екстракції, а їх більшість потрапляла у третій та четвертий зливи (рис. 2).

Екстракти, одержані сумішшю фреону-410А та аміаку (1:1 мас.) (зразки 2-1–2-3), містили 5 основних та 2 мінорних алкалоїди, які також відпо-

відали якісному складу вихідної сировини, причому переважна кількість даних БАР переходила у другий злив, хоча деякі алкалоїди з'являлися й у першому. Використання пластин «Silufol UV 254» замість «Сорбфілу» при хроматографуванні в системі Г призводило до значно гіршого розділення алкалоїдів (див. рис. 2).

В надкритичному CO_2 -екстракті виявлялися 2 маленькі плями зі слабкою жовтою і синьою флуоресценцією та R_f 0,25 й 0,83 відповідно, які давали слабопозитивну реакцію Драгендорфа.

При хроматографуванні в малополярних системах розчинників було встановлено (рис. 3), що застосування толуолу – етилацетату – діети-

ламіну (70:20:10) як мобільної фази (система Д) на пластинах «Sorbfil-ПТСХ» не дозволяє досягти ефективного розділення алкалоїдів барбарису: на хроматограмі з'являлася суцільна сму-

га в зоні з Rf від 0,1 до 0,45, хоча в монографії [13] вказується на придатність цієї системи для ТШХ-аналізу більшості алкалоїдів на пластинах фірми Merck.

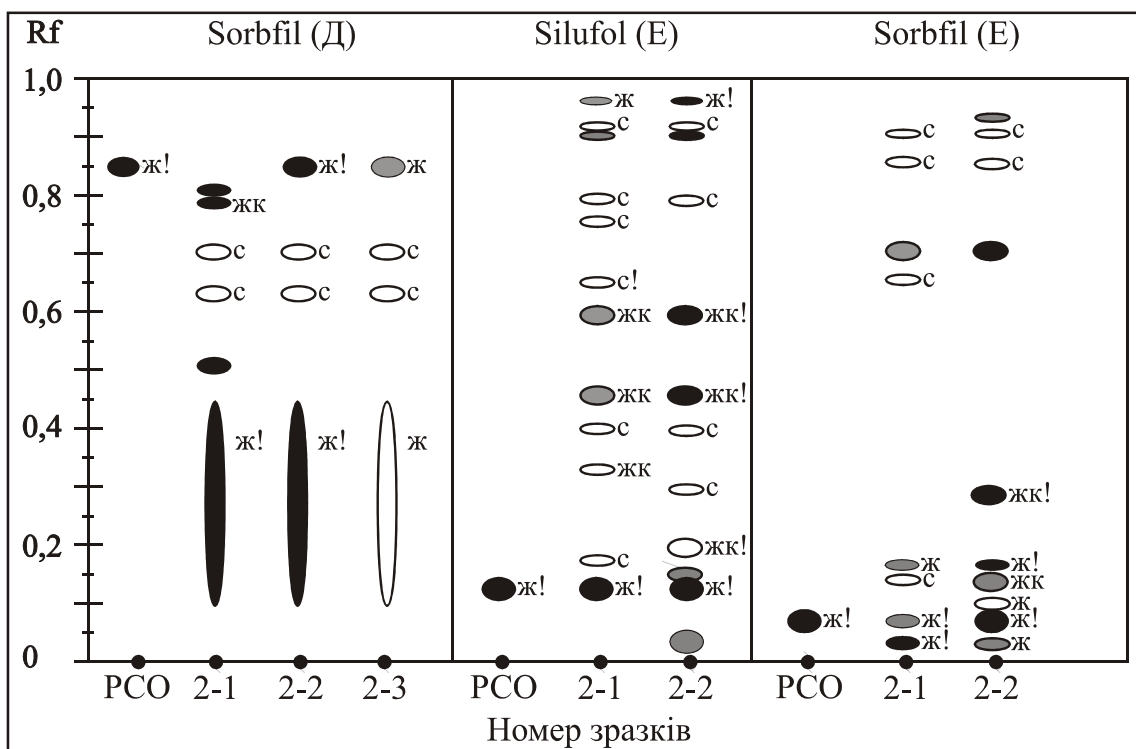


Рис. 3. Схема тонкошарових хроматограм зрідженогазових екстрактів коренів барбарису в системах розчинників Д та Е: всі умовні позначення є аналогічними таким, що відображені на рисунку 1.

З рисунка 3 видно, що в системі Е спостерігається чітке розділення не тільки алкалоїдів, але й мінорних кількостей супутніх сполук, ймовірно фенольної природи. Покращення умов хроматографування досягали за рахунок попереднього насичення камери парами аміаку [7, 11]. Так, на пластинах «Silufol» виявляли до 7 плям, що давали позитивну реакцію Драгендорфа, а також до 6 плям із синьою флуоресценцією, які відповідають кумаринам та/або фенолокислотам, і одна пляма з жовто-коричневою флуоресценцією, яка свідчить про можливу наявність флавоноїду. На пластинах «Sorbfil» також спостерігалось до 7 зон алкалоїдів, але вони були розташовані менш рівномірно, ніж на «Силуфолі».

Отже, на основі проведених експериментів можна зробити висновок, що при хроматографуванні суми алкалоїдів барбарису на пластинах «Sorbfil» найоптимальнішою мобільною фазою є система Г, а в разі використання пластин «Silufol» доцільніше обирати систему Е з попереднім насиченням камери парами аміаку. За даних умов можливо виявити до 8 алкалоїдів

як домінуючих, так і мінорних, а на пластинах «Sorbfil-ВЭТСХ» – навіть до десяти.

Висновки. 1. Методом тонкошарової хроматографії проведено якісний аналіз екстрактів з коренів *Berberis vulgaris*, одержаних сумішами зріджених газів, а також надкритичним CO₂.

2. Обґрунтовано вибір оптимальних мобільних фаз та марки ТШХ – пластин при аналізі алкалоїдів барбарису. Показано, що для пластин «Sorbfil» найоптимальнішою системою розчинників є хлороформ – метанол – діетиламін (80:20:0,5), а для пластин «Silufol» – бензол – метанол (8:2).

3. В екстрактах, одержаних сумішшю фреону-22 з додаванням 2 % аміаку, виявлено 5 домінуючих та до 5 мінорних алкалоїдів, більшість з яких вилучали на третьому та четвертому етапах екстракції. Екстракти, одержані сумішшю фреону-410А та аміаку (1:1 мас.), містили 5 основних та 2 мінорних алкалоїди, причому найбільш збагаченим був другий злив.

4. Встановлено, що надкритичний CO₂ в досліджуваному режимі екстрагував дуже незначну кількість алкалоїдів з коренів барбарису.

Література

1. Демьяненко В. Г. Разработка методик стандартизации корней барбариса / В.Г. Демьяненко, Самер Жехжах, Д. В. Демьяненко // Тези доп. II Міжнародної науково-практичної конференції «Створення, виробництво, стандартизація, фармакоекономічні дослідження лікарських засобів та біологічно активних добавок», 12-13 жовтня 2006 р., м. Харків. – Х.: Вид-во НФаУ, 2006. – С. 48–49.
 2. Жехжах Самер. Разработка технологии липофильного фитокомплекса противовоспалительного действия и суппозиторий на его основе: автореф. дис. ... канд. фармацевт. наук: 15.00.01 / Жехжах Самер. – Х., 2007. – 170 с.
 3. Ідентифікація алкалоїдів чистотілу у м'якій лікарській формі / Ю. С. Прокопенко, В. А. Георгіянц, С. М. Губарь [та ін.] // Вісник фармації. – 2009. – Т. 57, № 1. – С. 15–18.
 4. Смалюх О. Г. Оцінка складу та вмісту біологічно активних речовин рослинних екстрактів, отриманих за різними технологіями / О. Г. Смалюх, С. В. Сур // Фармацевтичний часопис. – 2010. – № 4. – С. 13–19.
 5. A comparative study on the anti-inflammatory, antinociceptive and antipyretic effects of isoquinoline alkaloids from the roots of Turkish Berberis species / E. Kupeli, M. Kosar, E. Yesilada [et al.] // Life Sci. – 2002. – Vol. 72. – P. 645–657.
 6. Brazdovicova B. Phytochemical research of the species Berberis julianae C. K. Schneider / B. Brazdovicova, D. Kostalova, A. Zubakova // Cesk. Farm. – 1977. – Vol. 26, № 4. – P. 131–132.
 7. Dunnschichtchromatographische untersuchungen der alkaloiden von Berberis vulgaris / M. Pitea, P. Petcu, T. Goina [et al.] // Planta Med. – 1972. – Vol. 21, № 2. – P. 177–181.
 8. Govindan M. A convenient method for the determination of the quality of goldenseal / M. Govindan, G. Govindan // Fitoterapia. – 2000. – Vol. 71. – P. 232–235.
 9. Isoquinoline alkaloids from Berberis vulgaris subsp. australis / R. Suau, R. Rico, J.M. Lopez-Romero [et al.] // Phytochemistry. – 1998. – Vol. 49. – P. 2545–2549.
 10. Japanese Pharmacopoeia XV. – 15th ed. – Tokyo, 2006. – 1654 p.
 11. Peishan X. Optimization of the TLC of protoberberine alkaloids and fingerprint evaluation of the coptidis rhizome / X. Peishan, Y. Yuzhen, L. Qiaoling // J. Planar Chromatogr. – 1992. – № 5. – P. 302–307.
 12. Protoberberine alkaloids from Fissistigma balansae / J. C. Chia, F. R. Chang, C. M. Li [et al.] // Phytochemistry. – 1998. – Vol. 48. – P. 367–369.
 13. Wagner H. Plant drug analysis. A thin layer chromatography atlas. 2nd ed. / H. Wagner, S. Bladt. – Muenchen, 2001. – 384 p.
- Waksmundzka-Hajnos M. Thin layer chromatography in phytochemistry / Waksmundzka-Hajnos M., Sherma J., Kowalska T. – Boca Raton, London, New York: CRC Press, Taylor & Francis Group, 2008. – 874 p.

ИССЛЕДОВАНИЕ КАЧЕСТВЕННОГО СОСТАВА СЖИЖЕННОГАЗОВЫХ ЭКСТРАКТОВ ИЗ КОРНЕЙ BERBERIS VULGARIS

Д. В. Демьяненко

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: проведен качественный анализ сжиженногазовых экстрактов из корней *Berberis vulgaris* методом тонкослойной хроматографии и обоснован выбор оптимальной мобильной фазы в зависимости от марки ТСХ – пластин. Показано, что фреоны в смеси с определенными количествами аммиака эффективно и достаточно селективно экстрагируют алкалоиды из корней барбариса.

Ключевые слова: тонкослойная хроматография, экстракция, корни барбариса, алкалоиды, сжиженные газы, фреон, аммиак.

STUDY OF THE QUALITATIVE COMPOSITION OF CONDENSED GAS EXTRACTS FROM BERBERIS VULGARIS ROOTS

D. V. Demyanenko

National Pharmaceutical University, Kharkiv

Summary: qualitative analysis of condensed gas extracts from roots of *Berberis vulgaris* was carried out by the method of thin-layer chromatography and the choice for optimal mobile phase was made depending on the grade of TLC – plates. It was found out that Freons mixed with certain quantities of liquid ammonia can extract alkaloids from barberry roots efficiently and selectively enough.

Key words: thin-layer chromatography, extraction, barberry roots, alkaloids, condensed gases, Freon, ammonia.

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

УДК 615.014.2:615.015.32:615.453.3:54.061

РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ ТА АНАЛІЗ ГОМЕОПАТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ LILIUM

© **Г. Б. Юр'єва, О. І. Тихонов, Г. Р. Козир**

Національний фармацевтичний університет, Харків

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Резюме: розроблено технологію виготовлення гомеопатичних базисних препаратів (есенція, тинктура) та гранул *Lilium* в умовах аптеки; досліджено їх фізико-хімічні та технологічні показники.

Ключові слова: гомеопатія, технологія, гранули, аналіз.

Вступ. Останнім часом стійка тенденція розвитку ринку гомеопатичних лікарських засобів характеризується зростанням числа зареєстрованих препаратів. При цьому актуальною проблемою залишається валідація даної групи препаратів [3].

Оскільки гомеопатичні лікарські засоби є препаратами зі специфічними особливостями виробництва та контролю якості, то валідаційні дослідження суттєво відрізняються від валідації виробництва алопатичних лікарських засобів. Якість гомеопатичних препаратів визначається, окрім вихідних компонентів, які оцінюються за відповідною нормативною документацією, в основному технологією виробництва [8].

Мета роботи – одержання гомеопатичних препаратів *Lilium* та розробка методик їх аналізу.

У гомеопатичну практику рослина (Лілія тигрова) була введена доктором Пауном у 1867 році та віднесена до групи препаратів органічної дії, які впливають на жіночі статеві органи. Базисні препарати *Lilium* виготовляють за § 1 керівництва В. Швабе, використовуючи сік всієї рослини, зібраної у період цвітіння [10, 11].

У народній медицині використовують переважно підземну частину цієї рослини для виготовлення маточних болетамувальних та кровоспинних засобів для внутрішнього застосування, а також як зовнішній засіб для лікування фурункульозів.

У гомеопатії препарати *Lilium* рекомендують при хворобах серцево-судинної (інсульт, стенокардія, ішемічна хвороба серця) та нервової системи (неврози, глибока депресія), а також при захворюваннях статевих органів у жінок (дисменорея, аднексит, ендометрит) переважно у ХЗ, СЗ – С6, і дуже рідко у високих розведеннях – С200 [5, 6].

До особливостей виробництва гомеопатичних препаратів відносять: неможливість (найчастіше) проведення якісної та кількісної оцінки активних компонентів як у напівпродуктах, так і в готовому препараті; застосування «ручної» ди-

намізації у виробництві гомеопатичних розведень; особливі вимоги, що висуваються до персоналу; суворе дотримання технології виробництва (певні стадії, враховуючи ступені розведень та сумісність компонентів) [7, 8].

Методи дослідження. При виготовленні базисного гомеопатичного препарату особливу увагу треба приділяти тому, що весь посуд має бути чистим та сухим. Скло та робочі поверхні не повинні містити у своєму складі важких металів та складових, що поглинають або випромінюють електромагнітні хвилі [10].

Есенцію *Lilium* (θ) готували зі свіжої квітучої рослини Лілія тигрова. Надземну частину промивали водою очищеною та віджимали сік у темний флакон з притертим корком. Зважували одержаний сік і додавали до нього однакову кількість спирту етилового 90 %. Ретельно збовтували та залишали для відстоювання 8 діб у прохолодному та темному місці періодично збовтуючи, після чого есенцію фільтрували через фільтрувальний папір у флакон з темного скла. Таким чином отримали есенцію на 45 % спирті етилового. Вміст лікарської речовини у кожній есенції складав 1/2.

Для одержання гомеопатичної тинктури *Lilium* x1 на технічних терезах відважували 10,0 г есенції *Lilium* и, поміщали у склянку з темного скла. На вагах тарували підставку, відважували 40,0 г спирту етилового 45 % і переносили у склянку з есенцією. Склянку закривали кришкою, ретельно струшували 10 разів і оформлювали етикеткою. Таким чином було одержано гомеопатичну настойку, яка є 1/10 частини препарату і першою десятинною потенцією (x1). Схема технології гомеопатичної тинктури *Lilium* x1 в аптечних умовах представлена на рисунку 1.

Якість одержаних базисних гомеопатичних препаратів – есенції (θ) та настойки (x1) визначають за такими показниками: зовнішній вигляд, відносна густина, втрата в масі при висушуванні, концентрація спирту [1]. Результати дослідження наведено у таблиці 1.

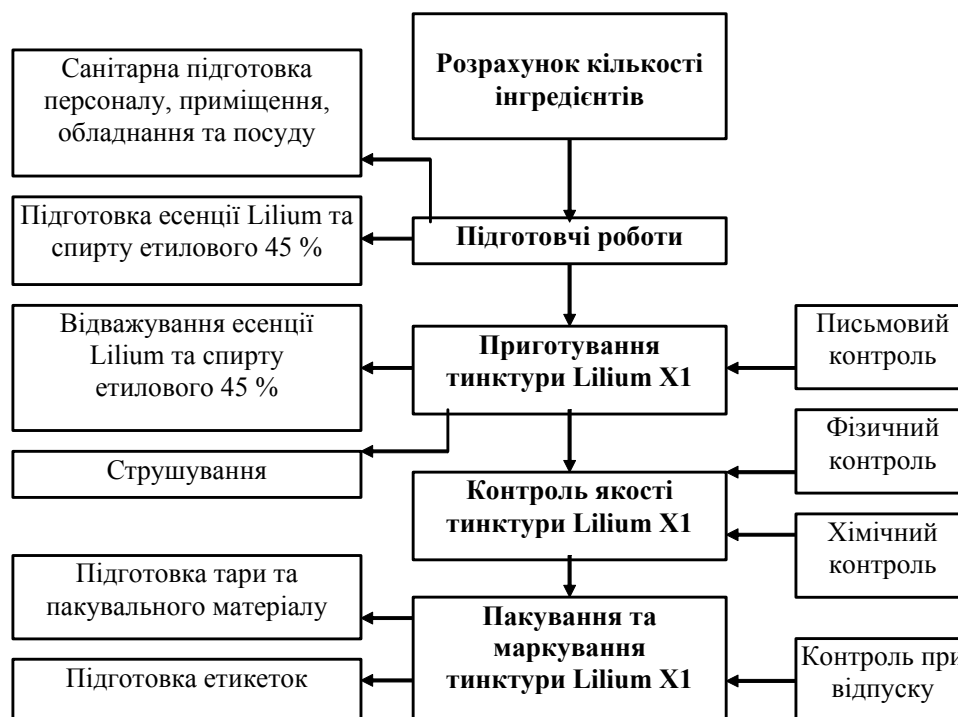


Рис. 1. Схема технології гомеопатичної настойки Lilium x1 в аптечних умовах.

Таблиця 1. Показники якості базисних препаратів Lilium

Об'єкти	Опис	Концентрація спирту за показником заломлення, %	Сухий залишок, %	Густина, г/см ³
Есенція Lilium	Прозора рідина червоно-коричневого кольору зі специфічним пряно-солодким та в'язким смаком (пекучим від спирту); механічні включення відсутні	44,85	3,5 ± 0,5	0,945 ± 0,005
Тинктура Lilium x1	Прозора рідина жовто-коричневого кольору зі слабким специфічним запахом та праним і пекучим смаком; механічні включення відсутні	44,60	2,0 ± 0,3	0,963 ± 0,004

З метою оцінки якісних характеристик розроблених базисних препаратів Lilium нам було досліджено основні групи біологічно активних речовин у їх складі за допомогою якісних осадкових та кольорових реакцій [4]. Одержані результати свідчать про наявність у досліджуваних об'єктах алкалоїдів, флавоноїдів, сапонінів, дубильних речовин, вуглеводів, амінокислот, іридоїдів, слизу.

Асортимент лікарських форм, у вигляді яких використовуються гомеопатичні препарати, різноманітний. Однак, як свідчать результати досліджень, традиційно у вітчизняній гомеопатичній практиці вважається лікарська форма у вигляді гранул.

Гранули характеризуються рядом переваг, зокрема портативність, простота технології, зручність транспортування та зберігання, дозування, тривалий термін зберігання тощо [7].

Наступним етапом нашої роботи була розробка технології препарату у вигляді гранул Lilium x3 для використання у гомеопатичній практиці для лікування та профілактики захворювань жіночих статевих органів.

При виборі раціонального гомеопатичного розведення нами враховано кваліфіковані поради лікарів-гомеопатів та дані літератури, згідно з якими при гострих запальних захворюваннях доцільним є призначення низьких розведень, при хронічних захворюваннях – більш високих розведень [6, 9].

Оскільки запалення характеризуються гострим перебігом і потребує оперативного медикаментозного втручання, нами було обрано розведення x3 для опрацювання технології гранул Lilium.

Гомеопатичні гранули готували за методикою, наведеною у керівництві В. Швабе, шляхом на-

сичення цукрової крупки необхідним гомеопатичним розведенням. Гранули готували у класичному співвідношенні 1:100 [10].

Схему отримання гомеопатичних гранул *Lilium x3* в умовах аптечного виробництва наведено на рисунку 2.

Перед виготовленням гранул проводили санітарну підготовку приміщення, яке повинно бути захищеним від сонячного світла та мати штучне неяскраве освітлення.

Для насичення гранул використовували спеціальну підставку, яка повинна бути в 1,5 раза

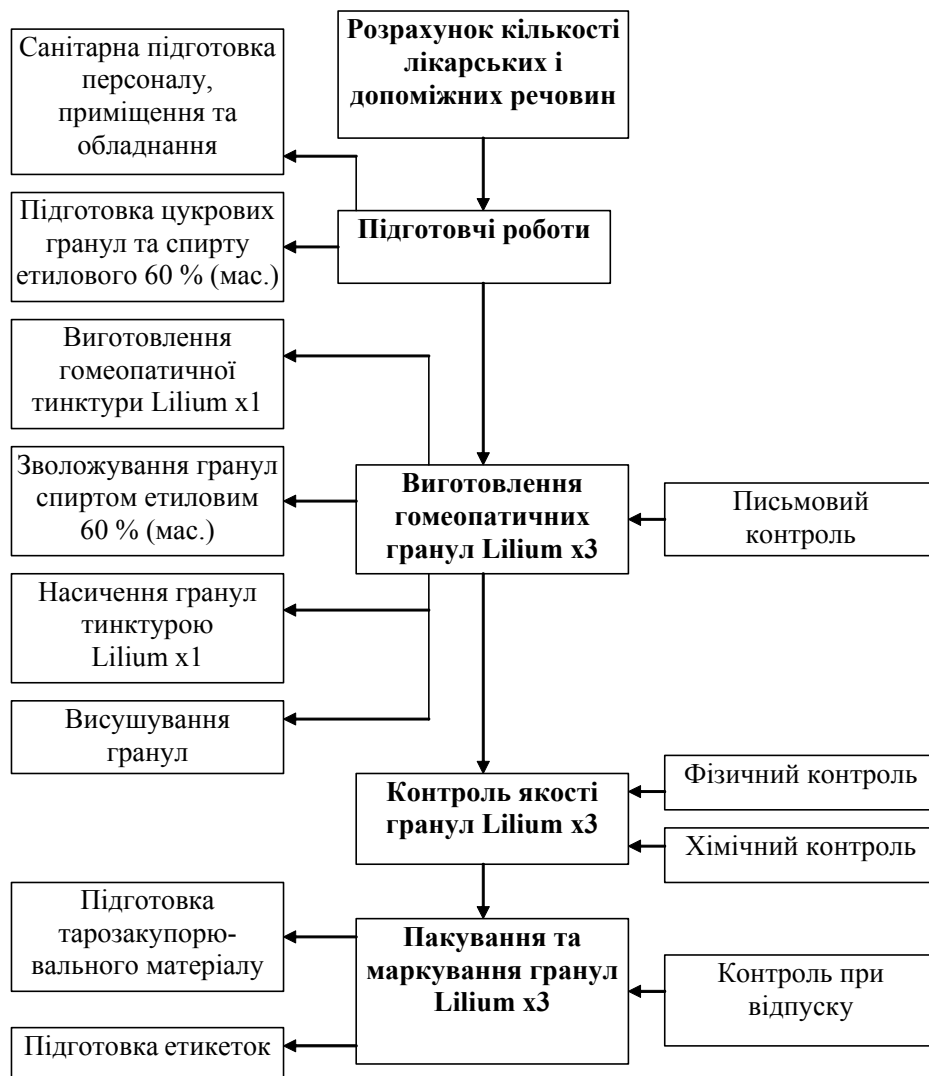


Рис. 2. Схема технології гомеопатичних гранул *Lilium x3* в умовах аптечного виробництва.

більшою за об'єм маси гранул. У підставку відважували 150,0 г цукрової крупки, додавали 1,5 г спирту етилового 60 % (мас.). Підставку закривали і струшували впродовж 1 хв. Додавали 1,5 г тинктури *Lilium x1*, струшували протягом 10 хв вручну зверху вниз. Гранули висипали гіркою на пергаментний папір і висушували на повітрі при температурі $(18 \pm 2)^\circ\text{C}$ впродовж 60 хвилин.

Після відпрацювання технологічних режимів виробництва гранул нами було проведено дослідження з вивчення їх наступних фізико-хімічних та технологічних показників: однорідність, час розпадання, фракційний склад,

плинність, втрата в масі при висушуванні, кількість злиплих гранул тощо (табл. 2) [1].

Результати й обговорення. Як видно з таблиці 1, одержані гранули мали світло-жовтий колір, були однорідні за забарвленням та розміром, мали задовільні технологічні властивості, а саме, вміст вологи не перевищував 2 %, що дозволяє прогнозувати стабільність цього показника в процесі зберігання.

Середнє значення плинності складає 16,51 г/с, що свідчить про текучість гранул у бункері, а досить близькі значення насипної маси та об'ємної густини дозволяють зробити висновок про

Таблиця 2. Фізико-хімічні та технологічні показники гранул Liliuи x3

№ за/п	Показник	Гранули Liliuи x3
1	Зовнішній вигляд та однорідність	однорідні гранули світло-жовтого кольору
2	Час розпадання гранул, хв	3,35±0,30
3	Середня маса однієї гранули, мг	9,3±0,2
4	Середня кількість гранул в 1,0 г, шт	60±2
5	Плинність, г/с	16,51±0,40
6	Насипний об'єм, г/см ³	0,95±0,05
7	Насипна густина, г/см ³	0,94±0,05
8	Втрата в масі при висушуванні, %	1,75±0,03
9	Кількість злиплих гранул, %	0,50±0,02

те, що гранули не здатні ущільнюватися, пресуватися при зберіганні та транспортуванні.

Для оцінки якості одержаних гранул нами було проведено якісне визначення цукрів (лак-

този, сахарози) в гранулах за допомогою якісних реакцій. Дослідження проводили з водним розчином гранул. Результати наведено у таблиці 3.

Таблиця 3. Якісні реакції визначення цукрів у гранулах Liliuи x3

№ за/п	Назва реактиву	Гранули Liliuи x3
1	Реактив Фелінга	коричнево-оранжевий осад
2	25 % розчин аміаку	жовте забарвлення
3	Розчин калію гідроксиду	яскраво-жовте забарвлення

Результати проведених досліджень підтверджують відповідність одержаних гранул вимогам, що висуваються до гранул гомеопатичних [2].

Висновки. 1. На основі експериментальних досліджень розроблено оптимальну технологію

виробництва гомеопатичних препаратів Liliuи в аптечних умовах.

2. За допомогою фізико-хімічних та фармако-технологічних досліджень вивчено основні показники якості розроблених гомеопатичних препаратів Liliuи.

Література

1. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експериментальний фармакопейний центр». - 1-ше вид. - Харків: РІРЕГ, 2001. - 556 с.
2. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експериментальний фармакопейний центр». - 1-ше вид. - Х.: РІРЕГ, 2001. - Доповнення 1. - 2004. - С. 491-492.
3. Мощич О. П. Гомеопатичні лікарські засоби, їх офіційний статус у світі та в Україні, стан виробництва та реєстрації / О. П. Мощич // Український гомеопатичний щорічник. - 2003. - Т. 9. - С. 163-173.
4. Общие методы анализа и систематизации гомеопатического растительного сырья по технологическим подходам при изготовлении матричных настоек: метод. рек. / [Ветютнева Н. А., Москаленко Н. Д., Москаленко О. А. и др.]. - К., 1996. - С. 35.
5. Моррисон Р. Новейшая Materia Medica. Настольная книга гомеопата / Р. Моррисон. - Москва: «Гомеопатическая медицина», 2000. - 400 с.
6. Ричард Юз. Руководство по гомеопатической фармакодинамике / Ричард Юз.; пер. с англ. А. И. Мальма, В. Я. Герда; под ред. В. П. Соловьева. - Смоленск:

«Гомеопатическая медицина», 2002. - Ч. 1. - С. 207-215.

7. Основы гомеопатической фармации: Учеб. для студ. фармац. специальностей вузов / [Тихонов А. И., Тихонова С. А., Ярных Т. Г. и др.]; под ред. А. И. Тихонова. - Х.: Изд-во НФАУ; Золотые страницы, 2002. - 574 с.

8. К вопросу о стандартизации гомеопатических лекарственных средств в Государственной Фармакопее Украины / Тихонов А. И., Гризодуб А. И., Товмасын Е. К. [и др.] // Фармаком. - № 2. - 2003. - С. 11-15.

9. Шаретт Ж. Практическое гомеопатическое лекарствоведение / Ж. Шаретт. - Смоленск: Гомеопатическая медицина, 1997. - 474 с.

10. Швабе В. Гомеопатические лекарственные средства. Руководство по описанию и приготовлению / В. Швабе; пер. с нем.; под ред. В. И. Рыбака. - М.: Московское научное общество врачей-гомеопатов, 1967. - 373 с.

11. European Pharmacopoeia. - 5-th ed. - Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 2007. - P. 5260 - 5265.

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ И АНАЛИЗ ГОМЕОПАТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ LILIIUM

А. Б. Юрьева, А. И. Тихонов, Г. Р. Козырь

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

Резюме: разработана технология приготовления гомеопатических базисных препаратов (эссенция, тинктура) и гранул Liliium в условиях аптеки; исследованы их физико-химические и технологические показатели.

Ключевые слова: гомеопатия, технология, гранулы, анализ.

DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY AND ANALYSIS OF HOMEOPATHIC MEDICINES LILIIUM

H. B. Yuryeva, O. I. Tykhonov, H. R. Kozyr

National Pharmaceutical University, Kharkiv

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Summary: the technology of the preparation of homeopathic basic medicines (essence, tincture) and granules of Liliium in pharmacy condition was developed; their physical, chemical and technological indices were investigated.

Key words: homeopathy, technology, granules, analysis.

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

УДК 615.451.16:581.45:582.883.4

ПЕРСПЕКТИВИ ОТРИМАННЯ МОДИФІКОВАНОГО ГУСТОГО СПИРТОВОГО ЕКСТРАКТУ З ЛИСТЯ ЕВКАЛІПТУ

© О. М. Кошовий, О. С. Кухтенко, А. М. Ковальова, А. М. Комісаренко

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: проведено вивчення ізопреноїдного складу та мікробіологічної активності густих екстрактів листя евкаліпту. Показана доцільність заміни бензолу на менш токсичний гексан та перспективність заміни розчину міді сульфату на цинку сульфат в процесі очищення спиртового екстракту з листя евкаліпту.

Ключові слова: терпеноїди, густий екстракт, лист, евкаліпт прутноподібний, модифікація.

Вступ. Вітчизняна фармацевтична промисловість у різних лікарських формах випускає антистафілококовий препарат «Хлорофіліпт». Відомо, що його основними БАР є похідні хлорофілів *a* та *b* – мідь-заміщені порфірини, та терпеноїди. Під час дослідження БАР евкаліпту прутноподібного та препаратів на його основі ми звернули увагу на те, що деякі параметри процесу виготовлення хлорофіліпту є практично не обґрунтовані, зокрема очищення екстракту, яку проводять додаванням 4 % розчину сульфату міді та бензолу, який є кров'яною отрутою, неточна оцінка ролі катіонів міді (II) у технології лікарського препарату, що приводить до перевитрати міді сульфату, утворення великих об'ємів рідких відходів, що містять органічний розчинник і мідь [1].

Мета дослідження – встановити можливість заміни бензолу та міді сульфату на менш токсичний органічний розчинник та іншу кислоту Льюїса шляхом вивчення хімічного складу отриманих модифікованих екстрактів та їх антимікробної активності.

Методи дослідження. Об'єкти дослідження – густий спиртовий екстракт з листя *Eucalyptus viminalis* Labill. (сер. 50609, ЗАТ «Ліктрави», м. Житомир), густі модифіковані спиртові екстракти, отримані з використанням гексану, цинку, міді, заліза та магнію сульфатів, та густий екстракт хлорофіліпту (сер. 331109, ТОВ «ДЗ «ГНЦЛС», м. Харків).

Для проведення спиртової екстракції 500,0 г, подрібненого шляхом вальцювання до розмірів часток 2,5–3,0 мм, сухого листя евкаліпту прутноподібного заливали 2500 мл 96 % етилового спирту та настоювали при кімнатній температурі протягом 8 годин. Екстракцію проводили тричі. Екстракти об'єднували, відганяли розчинник та отримали густий екстракт, який в подальшому очищали. Для заміни бензолу в процесі очищен-

ня цього екстракту використовували різні полярні органічні розчинники: етилацетат, ацетон, хлороформ, бензин-калоша та гексан, проте деякі з них мають недоліки, які потрібно врахувати. Етилацетат в процесі очищення гідролізується; ацетон є прекурсором, що ускладнює його використання в промисловості; хлороформ має велику густину та весь осад, який утворюється, знаходиться в органічній фазі; бензин-калоша дуже важко видаляється з екстракту, тому найбільш доцільно з доступних розчинників було використовувати гексан. Для подальшого очищення 10 г густого спиртового екстракту з листя евкаліпту розчиняли в 50 мл гексану, додавали рівну кількість 4 % розчинів міді, цинку, заліза та магнію сульфатів, настоювали перемішуючи протягом 8 годин, органічну фазу відділяли, промивали водою, відганяли органічний розчинник та отримали модифіковані густі екстракти, які в подальшому і досліджували.

Для встановлення доцільності проведених змін технології було проведено вивчення антимікробної активності отриманих екстрактів. Дослідження проводили методом дифузії в агар в Інституті мікробіології та імунології імені І. І. Мечнікова в лабораторії біохімії мікроорганізмів та живильних середовищ під керівництвом к. біол. н. Т. П. Осолодченко. Відповідно до рекомендацій ВООЗ для оцінки активності препаратів використовували референс-штами *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Staphylococcus aureus* 6538 ATCC, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Proteus vulgaris* NCTC 4636, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Pseudomonas aeruginosa* 9027 ATCC, *Bacillus subtilis* ATCC 6633 та *Candida albicans* 885/653 ATCC. Для дослідження використовували 1 % спиртові розчини екстрактів.

Для ідентифікації БАР в екстрактах використовували методи тонкошарової (ТШХ), газової (ГХ) та газорідної хроматографії (ГРХ).

В отриманих екстрактах проводили визначення кількісного вмісту основних груп ідентифікованих БАР. Кількісне визначення хлорофілів проводили спектрофотометричним методом на спектрофотометрі Specol 1500 (Швейцарія) [2]. Для статистичної достовірності досліди проводили не менше п'яти разів. Кількісне визначення терпеноїдів проводили методом ГХ за допомогою газового хроматографа Agilent Technology 6890 (ГХ) з мас-спектрометричним детектором 5973 (МС). Для аналізу використовували колонку HP-5 довжиною 30 м та внутрішнім діаметром 0,25 мм. Аналіз проводили за таких умов: температуру термостату програмували від 50 до 250 °С зі швидкістю 4 °С/хв; температура інжектора – 250 °С; газ-носії – гелій, швидкість потоку 1мл/хв; переніс від ГХ до МС прогрівався до 230 °С; температура джерела підтримувалась 200 °С; електронну іонізацію проводили при 70 eV у ранжуванні мас m/z 29 до 450. Ідентифікували на основі порівняння отриманих мас-спектрів із даними бібліотеки NIST05-WILEY (близько 500000 мас-спектрів).

Результати й обговорення. В отриманих екстрактах із листя евкаліпту прутоподібного ідентифіковано терпеноїди та хлорофіли *a* та *b*.

Встановили, що модифіковані екстракти з листя евкаліпту прутоподібного, в технології яких використовували розчини міді та цинку сульфату та хлорофіліпт, виявляють антимікробну активність майже на одному рівні щодо *S. aureus* та *B. subtilis*, причому цинковий екстракт активніший, ніж мідний, а екстракти, в технології яких використовували розчини сульфатів заліза та магнію майже не виявляли антимікробну активність. Тому в подальшому було продовжено більш глибоке хімічне вивчення модифікованих екстрактів, в технології яких використовували розчини міді та цинку сульфатів.

Результати аналізу терпеноїдного складу густих екстрактів листя евкаліпту наведено в таблиці 1. В густому спиртовому екстракті з листя евкаліпту виявлено 51 речовина, 35 з яких ідентифіковано; в густому екстракті, який модифіковано розчином міді сульфату, – 42 речовини, 37 з яких ідентифіковано; в густому екстракті, який модифікований розчином цинку сульфату, – 40 речовини, 34 з яких ідентифіковано; а в густому екстракті хлорофіліпту – 35, з яких ідентифіковано 28. В усіх екстрактах домінуючими речовинами є α -феландрен, 1,8-цинеол, аромадендрен, леден та глобулол.

Таблиця 1. Хімічний склад густих екстрактів із листя евкаліпту

№ за/п	Речовина	Час утримання, хв	Об'єкт дослідження			
			Хлорофіліпт	Евкаліпт (спирт)	Евкаліпт (спирт CuSO ₄)	Евкаліпт (спирт ZnSO ₄)
1	2	3	4	5	6	7
1.	Ізоамілацеталь	6,50		0,19		
2.	α -феландрен	7,84	3,13	2,64	3,54	3,00
3.	пара-цімен	8,44		1,67		0,83
4.	лімонен	8,55		0,21		
5.	1,8-цінеол	8,64	11,15	34,13	5,88	21,7
6.	транс-пінокарвеол	12,06	1,48	1,12	0,71	1,03
7.	пінокарвон	12,84	0,41	0,42		0,27
8.	борнеол	12,98		0,27		
9.	терпінен-4-ол	13,35	0,68	0,55	0,37	0,48
10.	α -терпінеол	13,82	1,5		0,48	1,3
11.	*	15,07		0,21		
12.	гераніол	15,95		0,51	0,55	0,44
13.	*	18,05		0,18		
14.	α -терпінилацетат	19,01	0,57	0,33	0,485	0,46
15.	ізоледен	19,73		0,19		0,43
16.	*	19,76			0,34	
17.	копасн	19,83		0,18		0,36
18.	геранілацетат	20,12	0,47	0,78	0,54	1,0
19.	*	20,51			0,41	
20.	α -гурьонен	20,89	1,81	1,60	1,89	1,87
21.	*	21,04		0,23		
22.	*	21,47		0,20		

Продовження табл. 1

1	2	3	4	5	6	7
23.	каларен	21,59	1,15	1,00		0,91
24.	аромадендрен	21,84	26,01	21,59	22,78	26,1
25.	ало-аромадендрен	22,48	3,95		4,95	4,53
26.	*	22,83		0,18		
27.	*	22,96		0,19		
28.	*	22,98			0,33	
29.	леден	23,53	2,55	1,44	4,48	1,82
30.	γ-кадінен	24,11		0,29		0,42
31.	*	24,15			0,44	
32.	дегідроаромадендрен	24,26	0,47	0,23	0,65	0,39
33.	δ -кадінен	24,38		0,25	0,44	
34.	*	25,18		0,18		
35.	*	25,21	0,44			
36.	*	25,27			0,36	
37.	епі-глобулол	25,45	3,47	1,93	4,21	3,18
38.	*	25,56		0,22		
39.	*	25,63	0,47	0,22		
40.	*	25,69			1,46	
41.	спатуленол	25,93				0,41
42.	глобулол	26,10	14,66	8,17	12,25	12,05
43.	віридіфлорол	26,26	2,57	1,75	2,88	2,70
44.	епі- γ -евдесмол	26,49	1,16	0,65		1,08
45.	*	26,57			1,43	
46.	епі- β -евдесмол	26,93	1,17	0,62		1,05
47.	кубенол	27,10	3,29	0,23	1,61	0,36
48.	*	27,15			0,63	
49.	*	27,27		0,54		0,47
50.	β -евдесмол	27,49	1,05	1,62	7,86	2,58
51.	α-евдесмол	27,55	1,15	0,64	3,15	1,27
52.	*	28,94	0,69	0,33		0,59
53.	*	28,98			1,01	
54.	*	29,08	0,89	0,41		0,63
55.	*	29,12			1,08	
56.	*	29,42	0,73	0,26		0,41
57.	*	29,46			0,68	
58.	*	29,51	0,41	0,20		
59.	*	29,54			0,45	
60.	*	29,77	0,61	0,45		0,93
61.	*	29,79			1,34	
62.	розіфоліол	30,08	2,06	1,17	0,61	0,74
63.	*	30,30			0,40	
64.	*	31,40		0,29	0,99	0,51
65.	пальмітинова кислота	31,78	0,89	0,53	1,72	0,83
66.	етилпальмітат	32,09	1,01	0,45	2,01	0,85
67.	фітол	33,33	0,51	0,735	1,54	1,04
68.	ліноленова кислота	33,68			0,43	
69.	етиллінолеат	33,78	0,32	0,26	0,84	0,39
70.	етилліноленат	33,85	0,68	0,385	1,85	0,69

У густому спиртовому екстракті з листя евкаліпту вміст терпеноїдів складав $(5,7 \pm 0,01)$ %, а вміст хлорофілів *a* та *b* – $(1,31 \pm 0,01)$ %; в густих модифікованих екстрактах з використанням міді та цинку сульфату, вміст терпеноїдів – $(6,1 \pm 0,02)$ % та $(6,25 \pm 0,01)$ %, хлорофілів *a* та *b* – $(2,22 \pm 0,01)$ % та $(3,52 \pm 0,01)$ % відповідно, в густому екстракті хлорофіліпту вміст терпеноїдів

– $(4,3 \pm 0,02)$ %, хлорофілів *a* та *b* – $(3,31 \pm 0,01)$ %.

Висновки. Таким чином, хімічним та мікробіологічним шляхом доказана доцільність заміни бензолу на менш токсичний гексан та показана перспективність заміни розчину міді сульфату на цинку сульфат в процесі очистки спиртового екстракту з листя евкаліпту, але це потребує подальшого вивчення.

Література

1. Пат. № 5242 Україна, МПК А61К35/78. Спосіб одержання хлорофіліпту / В. Л. Надтока, Н. Г. Божко, А. О. Грижко. – № 2753048/SU; Заявл. 25.04.79; Опубл. 28.12.94, Бюл. № 7-1.

2. Туманов В. Н. Качественные и количественные методы исследования пигментов фотосинтеза / В. Н. Туманов, С. Л. Чирук. – Гродно: ГрГУ им. Я. Купалы, 2007. – 62 с.

ПЕРСПЕКТИВЫ ПОЛУЧЕНИЯ МОДИФИЦИРОВАННОГО ГУСТОГО СПИРТОВОГО ЭКСТРАКТА ИЗ ЛИСТЬЕВ ЭВКАЛИПТА

О. Н. Кошевой, А. С. Кухтенко, А. М. Ковалева, А. Н. Комиссаренко

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: проведено изучение изопреноидного состава и микробиологической активности густых экстрактов из листьев эвкалипта прутовидного. Показана целесообразность замены бензола на менее токсичный гексан и перспективность замены раствора меди сульфата на цинка сульфат в процессе очистки спиртового экстракта из листьев эвкалипта.

Ключевые слова: терпеноиды, густой экстракт, лист, эвкалипт прутовидный, модификация.

THE PROSPECTS OF THE CREATING MODIFIED THICK ALCOHOL EXTRACT FROM EUCALYPTUS LEAVES

О. М. Koshovyi, О. S. Kuhtenko, А. М. Kovalyova, А. М. Komisarenko

National Pharmaceutical University

Summary: isoprenoids composition and antibacterial activities of the Eucalyptus leaves thick extract were studied. Practicability of the change the benzene to more nontoxic hexane and prospects of change the solution cuprum sulphate to zinc sulphate in process peelings the Eucalyptus leaves alcohol extract were shown.

Key words: terpenoids, thick extract, leave, *Eucalyptus viminalis*, modification.

Рекомендована д-м хім. наук, проф. В. П. Новіковим

УДК 547.914:582.681.71+582.771.713

КРІОСКОПІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ СОКІВ КАВУНА І СЛИВИ

©Л. В. Соколова, Л. М. Іванець, А. Є. Соколова, О. В. Лукієнко¹

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

¹Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: у статті представлено результати дослідження із визначення температур замерзання соків кавуна, сливи та їх розведень. Встановлена залежність температури замерзання від природи біологічно активних речовин, розведення та наявності вільної або зв'язаної води в рослинах. Доведено доцільність заморожування перед проведенням сублимаційного сушіння соку сливи в розведенні (1:2) та нерозведеного соку кавуна. Відпрацювання оптимальних режимів заморожування і сублимації буде сприяти зменшенню витрат на виробництво і ціни на готову продукцію.

Ключові слова: температура замерзання, термограма, сік кавуна, сік сливи.

Вступ. Процес заморожування, який є першим етапом сублимаційного сушіння, суттєво впливає на якість продуктів, причому швидке заморожування сприяє максимальному збереженню вихідних властивостей продукту після сублимації [1, 3, 5, 6]. Наукові дослідження свідчать, що в процесах заморожування та розмерзання спостерігаються конформаційні зміни білкових компонентів, які призводять до зміни проникності мембран. Але ці порушення мають зворотний характер, що дає сподівання на успішне вирішення проблеми. Припускають, що між клітинами і середовищем при температурі близькій 0 °C відбуваються обмінні процеси, які приводять до встановлення відносної рівноваги. Одночасно відбувається часткове зневоднення клітин і вирівнювання концентрацій різноманітних речовин в середовищі і клітинах. В результаті клітини краще підготовлені до різкої зміни температур [2].

Мета роботи – вивчення температур замерзання рослинних соків кавуна та сливи для визначення оптимальних характеристик заморожування вказаних об'єктів перед сублимаційним сушінням.

Методи дослідження. Об'єктами дослідження були соки сливи, кавуна та їх розведення, які готували по масі.

Для визначення температури замерзання збирали систему для кріометричних вимірювань (рис.1).

Склянку (1) заповнювали охолоджувальною сумішшю (2), приготованою з льоду, натрію хлориду і невеликої кількості води (33 г солі на 100 г льоду). У пробірку (7) наливали воду очищену і охолоджували до температури, близької до температури замерзання розчинника (контроль за технічним термометром). Після цього в неї опускали попередньо налаштований на 0 °C термометр Бекмана (4),

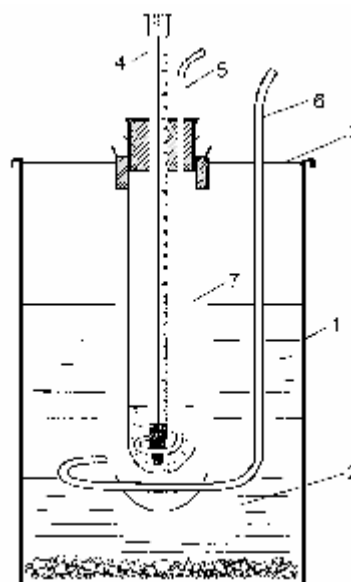


Рис. 1. Прилад для кріоскопічних вимірювань:
1 – склянка; 2 – охолоджувальна суміш;
3 – кришка; 4 – термометр; 5, 6 – мішалки;
7 – пробірка.

при чому нижній резервуар термометра Бекмана необхідно повністю занурити у воду.

Перед роботою термометр налаштовували таким чином, щоб при температурах досліджуваного рівня ртуті в капілярі знаходився в межах шкали. Потім пробірку (7) з термометром (5) і мішалками (5 і 6) опускали у сорочку (5) і поміщали в охолоджувальну суміш. Перемішуючи досліджувану рідину, спостерігали за показами термометра. Визначення повторювали кілька разів (не менш трьох) до одержання відтворюваних результатів. Розбіжність між окремими вимірами не повинна перевищувати $\pm 0,005$ °C 4, 7.

Результати й обговорення. Результати визначення температур замерзання та їх метрологічні характеристики наведено в таблицях 1

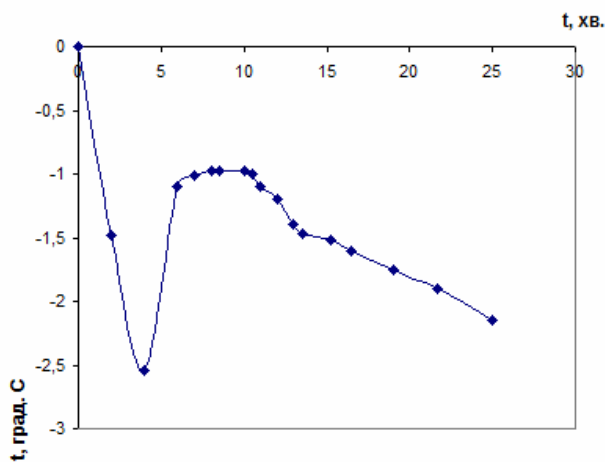
та 2. За результатами вимірювань будували також термограми залежності зміни температури від часу (рис. 2-5).

Таблиця 1. Метрологічна характеристика середнього визначення температури замерзання нерозведеного соку кавуна

X_i	X_{cp}	S^2	S_{cp}	P	t(P, n)	Довірчий інтервал			$\epsilon, \%$
-0,990	-0,98	0,000040000	0,00282843	0,95	2,78	-0,98	±	0,007863	-0,80235
-0,980									
-0,980									
-0,970									
-0,980									

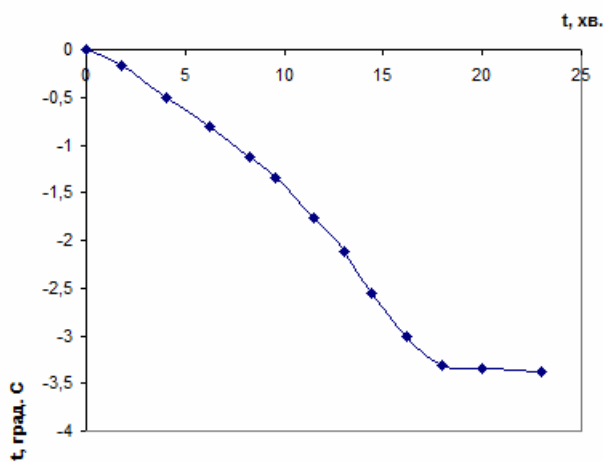
Таблиця 2. Метрологічна характеристика середнього визначення температури замерзання

А)нерозведеного соку сливи									
X_i	X_{cp}	S^2	S_{cp}	P	t(P, n)	Довірчий інтервал			$\epsilon, \%$
-3,300	-3,302	0,000016000	0,001788854	0,95	2,78	-3,302	±	0,004973	-0,15061
-3,310									
-3,300									
-3,300									
-3,300									
Б)розведеного соку сливи (1:1)									
X_i	X_{cp}	S^2	S_{cp}	P	t(P, n)	Довірчий інтервал			$\epsilon, \%$
-1,210	-1,22	0,000040000	0,002828427	0,95	2,78	-1,22	±	0,007863	-0,64451
-1,220									
-1,220									
-1,220									
-1,230									
В)розведеного соку сливи (1:2)									
X_i	X_{cp}	S^2	S_{cp}	P	t(P, n)	Довірчий інтервал			$\epsilon, \%$
-0,760	-0,754	0,000024000	0,00219089	0,95	2,78	-0,754	±	0,006090 7	-0,80778
-0,750									
-0,760									
-0,750									
-0,750									



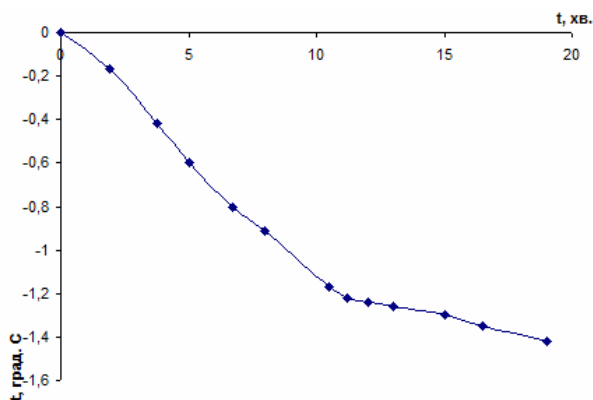
$t_{зам.} (соку) = -0,98 \text{ } ^\circ\text{C}$, м'якоть починає кристалізуватися при $-1,46 \text{ } ^\circ\text{C}$.

Рис. 2. Термограма замерзання соку кавуна.



$t_{зам.} = -3,30 \text{ } ^\circ\text{C}$

Рис. 3. Термограма замерзання соку сливи нерозведеного.



$$t_{\text{зам.}} = -1,22 \text{ }^{\circ}\text{C}$$

Рис. 4. Термограма замерзання соку сливи (розведення 1:1)

Як видно із даних таблиці 1, температура замерзання нерозведеного соку кавуна становить $-0,98 \text{ }^{\circ}\text{C}$, сік замерзає досить швидко (до 10 хв), тому додаткового розведення перед сублімаційним сушінням не потребує. Це пов'язано із тим, що сік кавуна містить понад 80 % води, а основу м'якоті кавуна становлять відновлювальні цукри. Температура замерзання чистого соку сливи становить $-3,30 \text{ }^{\circ}\text{C}$ (таблиця 2), час замерзання близько 18 хвилин. При розведенні соку сливи водою очищеною (1:1) та (1:2) зменшується час замерзання і температура замерзання, яка становлять відповідно $-1,22 \text{ }^{\circ}\text{C}$ та $-0,75 \text{ }^{\circ}\text{C}$.

Результати досліджень, наведені на рисунках 2–5, показують, що на термограмах є кілька зламів, які відповідають температурам певних фазових переходів:

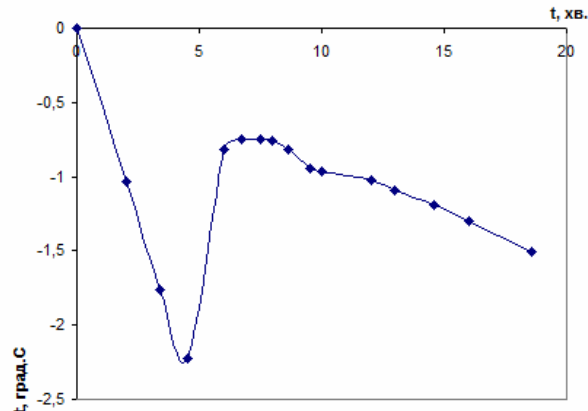
1. Період переохолодження: внаслідок переохолодження температура падає нижче температури замерзання розчинника.

2. Початок кристалізації: після появи кристалів виділяється теплота кристалізації і ртуть починає швидко підніматися капіляром термометра Бекмана.

3. Зона інтенсивної кристалізації: ртуть встановлюється на постійному рівні, а досягнуту в цьому випадку максимальну постійну температуру вважають за кріоскопічну температуру.

4. Подальша кристалізація і завершення кристалізації.

З термограми замерзання соку кавуна (рис. 2) видно, що процес відбувається досить інтенсивно та швидко. Наявність зламів на кривій свідчить про вміст достатньої кількості вільної води, яка легко кристалізується. Очевидно, це пояснюється вмістом відновлювальних моно-, ди- та полісахаридів, які легко зв'язують та віддають воду. Температура замерзання є близькою до 0 градусів; припускають, що при цій температурі між



$$t_{\text{зам.}} \text{ (соку)} = -0,75 \text{ }^{\circ}\text{C}, \text{ м'якоть починає кристалізуватися при } -0,96 \text{ }^{\circ}\text{C}$$

Рис. 5. Термограма замерзання соку сливи (розведення 1:2).

клітинами і середовищем відбуваються обмінні процеси, які призводять до встановлення відносної рівноваги. В результаті клітини краще підготовлені до різкої зміни температур.

Замерзання нерозведеного соку сливи (рис. 3) та в розведенні 1:1 (рис. 4) відбувається повільно; відсутні злами на термограмі. Період переохолодження соків досить тривалий, можливо за цей час можуть руйнуватися клітини, що неприпустимо. Початок кристалізації досить млявий із виділенням незначної теплоти кристалізації, який практично зразу переходить в зону інтенсивної кристалізації. Результати свідчать про наявність великої кількості зв'язаної води, що пов'язано із високим вмістом пектинових і білкових речовин. При розведенні соку сливи 1:2 (рис. 5) процес відбувається інтенсивно і швидко. Розведення соку сливи водою очищеною не буде призводити до зміни хімічного складу та при проведенні сублімації вода має швидко випаруватися із льоду, минаючи рідку фазу.

Слід зазначити, що повну кристалізацію води та її повну сублімацію неможливо реалізувати на практиці, оскільки вода має різні форми зв'язку з компонентами рослин. Вільна вода досить легко кристалізується при заморожуванні сировини, а потім практично повністю сублімується з твердої фази. Кріоскопічна температура розчинів залежить від їхньої концентрації, ступеня дисоціації розчинних речовин. Гідратні оболонки навколо макромолекул складають зв'язану воду. Вона не кристалізується при заморожуванні і тому потребує додаткового випаровування. Велику кількість води здатні зв'язувати наявні у рослинному матеріалі білкові і пектинові речовини (наприклад, у сливі).

Висновки. Таким чином, проведено дослідження із визначення температур замерзання соків кавуна, сливи та їх розведень. Встанов-

лено залежність температури замерзання від природи біологічно активних речовин, розведення та наявності вільної або зв'язаної води в рослинах. Доведена доцільність заморожування перед проведенням сублімаційного сушіння соку сливи в розведенні (1:2) та нерозведеного соку кавуна.

Отримані експериментальні дані будуть використані для прогнозування і планування отри-

мання сублімованих порошків сливи та кавуна. Очевидно, що використання для заморожування розведеного соку сливи (1:2) дозволить скоротити технологічний процес виробництва, зробити його більш ефективним та раціональним. В свою чергу, відпрацювання оптимальних режимів заморожування і сублімації буде сприяти зменшенню витрат на виробництво і ціни на готову продукцію.

Література

1. <http://www.xiron.ru/content/view/30162/28/>
2. Сергеев Г. Б. Криохимия / Г. Б. Сергеев, В. А. Батюк. – М.: Химия, 1978. – 296 с.
3. Пат. 46453 А Україна, А 61 К 36/00. Спосіб отримання фітосубстанції на основі кавуна звичайного / Соколова Л. В., Горобець С. В., Вовчук О. О., Тихонова С. О., Скрипник-Тихонов Р. І., Шаповал О. М., Лукієнко О. В. – № u 2009 06117; заяв. 15.06.09; опубл. 25.12.2009., Бюл. № 24. – 4 с.
4. Практикум по физической и коллоидной химии / Е. В. Бугреева, К. И. Евстратова, Н. А. Купина и др.; под ред. К.И. Евстратовой. – М.: Высш. шк., 1990. – 255 с.
5. Соколова Л. В. Влияние метода замораживания пе-

- ред сублімацією на фармако-технологічні характеристики порошків аронії / Л. В. Соколова, О. М. Барна. – Фармацевтичний часопис. – 2009. – № 4. – С. 44–46.
6. Соколова Л. В. Дослідження впливу методу заморожування і техніки сублімації на фармако-технологічні характеристики порошків кавуна / Л. В. Соколова, С. О. Тихонова. – Вісник фармації. – 2010. – № 2 (62). – С. 10–12.
7. Фізична та колоїдна хімія. Лабораторний практикум / В. І. Кабачний, В. П. Колеснік, Л. Д. Грицан та ін.; за ред. В. І. Кабачного. – Х.: Вид-во НФаУ: Золоті сторінки, 2004. – 200 с.

КРИОСКОПИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ СОКОВ АРБУЗА И СЛИВЫ

Л. В. Соколова, Л. Н. Иванец, А. Е. Соколова, О. В. Лукиенко¹

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

Резюме: в статье представлены результаты исследований по изучению температуры замерзания соков арбуза, сливы и их разведений. Установлена зависимость температуры замерзания от природы биологически активных веществ, разведения и наличия свободной или связанной воды в растениях. Доказана целесообразность замораживания перед проведением сублимационной сушки сока сливы в разведении (1:2) и неразведенного сока арбуза. Отработка оптимальных режимов замораживания и сублимации будет способствовать уменьшению расходов на производство и цены на готовую продукцию.

Ключевые слова: температура замерзания, термограмма, сок арбуза, сок сливы.

CRYOSCOPIC INVESTIGATION OF WATERMELON AND PLUM JUICES

L. V. Sokolova, L. M. Ivanets, A. Ye. Sokolova, O. V. Lukiyenko¹

*Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky
¹National University Pharmaceutical, Kharkiv*

Summary: the result of determination of freezing temperatures of watermelon and plums juices and their dilutions are presented in this article. Dependency of freezing temperatures from the character of biologically active substances, dilution and the availability of free or bound water in plants were determined. It was proved the expediency of using for freezing the dilution (1:2) of plum juice and pure watermelon juice before freeze-drying. Improvement modes of freezing and sublimation will be contribute to reducing the expenditures on manufacturing and prices on finished production

Key words: freezing temperature, thermogram, watermelon juice, plum juice.

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

УДК 615.014.24:615.014.83

ВИЗНАЧЕННЯ КОЕФІЦІЄНТА ПРОНИКНОСТІ РОЗЧИНУ В КОНТЕЙНЕРАХ ІЗ ПОЛІЕТИЛЕНУ

© В. О. Шевченко

Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: розраховано максимальну сорбцію розчинника матеріалом первинного пакування та втрату розчину в процесі зберігання. Використовуючи коефіцієнти проникності при різних температурах, проведено екстраполявання коефіцієнта проникності на більш низьку температуру зберігання.

Ключові слова: коефіцієнт проникності, розчин лідокаїну гідрохлориду 2%, сорбція, пакування, зберігання, поліетилен.

Вступ. Застосування нових видів пакування у виробництві парентеральних лікарських засобів дозволить наситити фармацевтичний ринок України більш зручними у застосуванні ін'єкційними препаратами, які випускають в поліетиленових контейнерах [1–3].

В Україні в 2009 році ТОВ «Нікофарм», (м. Маїївка) освоєний випуск ін'єкційних лікарських засобів в ампулах із поліетилену марки Purell PE 3020 D [4, 5].

Мета роботи – вивчення можливості тривалого зберігання препаратів в ампулах із поліетилену високого тиску (ТУ У 25.2– 20390397 – 001:2007) за допомогою методу прогнозування.

Методи дослідження. Як об'єкт дослідження обрано розчин лідокаїну гідрохлориду 2 %. Площа пакування, що контактує з розчином, становить 12,81 см², повна площа поверхні ампул у середньому дорівнює 23,18 см². Товщина стінок ампул становить у середньому 0,4 мм. Ампули вручну заповнювали розчином та герметизували термозварюванням. Готові ампули зберігали при кімнатній температурі та при підвищеній у термо-

статі (30 °С, 40 °С та 60 °С). У процесі зберігання ампули з розчином зважували з точністю до 0,0001 г на аналітичних терезах марки ВЛР – 200 з періодичністю 7 діб. Сорбцію первинного пакування визначали гравіметричним методом [6–8].

Результати й обговорення. Сорбцію первинного пакування визначали так. Порожні ампули зважували, потім заповнювали повністю розчином лідокаїну гідрохлориду 2 %, герметизували та знову зважували. Зразки зберігали при температурі 30 °С протягом 56 діб, 40 °С – 34 діб та 60 °С – 14 діб.

Після закінчення часу утримання ампули з розчином зважували, звільняли первинне пакування від розчину та зважували після відмивання пакування від розчину водою очищеною й висушування при кімнатній температурі. Проводили визначення зміни маси кожної ампули (у грамах і у відсотках) та обчислювали втрату розчину (у відсотках) за рахунок сорбції його поліетиленом.

Результати досліджень представлено в таблиці 1.

Таблиця 1. Сорбція розчину лідокаїну гідрохлориду 2 % матеріалом первинного пакування

№ зразка	Маса порожньої ампули до наповнення, г	Маса ампули з розчином, г	Маса ампули після зберігання, г	Збільшення маси порожньої ампули після зберігання, %	Втрата розчину, %
температура 30 °С					
Σ (n=5)	0,5019	2,6541	0,5097	0,41	0,09
температура 40 °С					
Σ (n=5)	0,5014	2,6549	0,5133	0,43	0,10
температура 60 °С					
Σ (n=5)	0,5012	2,6512	0,5187	0,46	0,11

Як видно з таблиці 1, максимальна сорбція розчину матеріалом пакування склала 0,46 %

від маси матеріалу, тому можна зробити висновок про те, що температура на величину сорбції

помітного впливу не виявляє. Максимальна втрата розчину за рахунок сорбції матеріалом пакування склала 0,11 %, що дозволить не враховувати даний показник при визначенні втрати розчинника за рахунок проникності через матеріал первинного пакування.

Наступним етапом наших досліджень було вивчення проникності розчинника через матеріал первинного пакування [9–11].

Кінетика проникності розчину лідокаїну гідрохлориду 2 % при різних температурах представлена на рисунку 1.

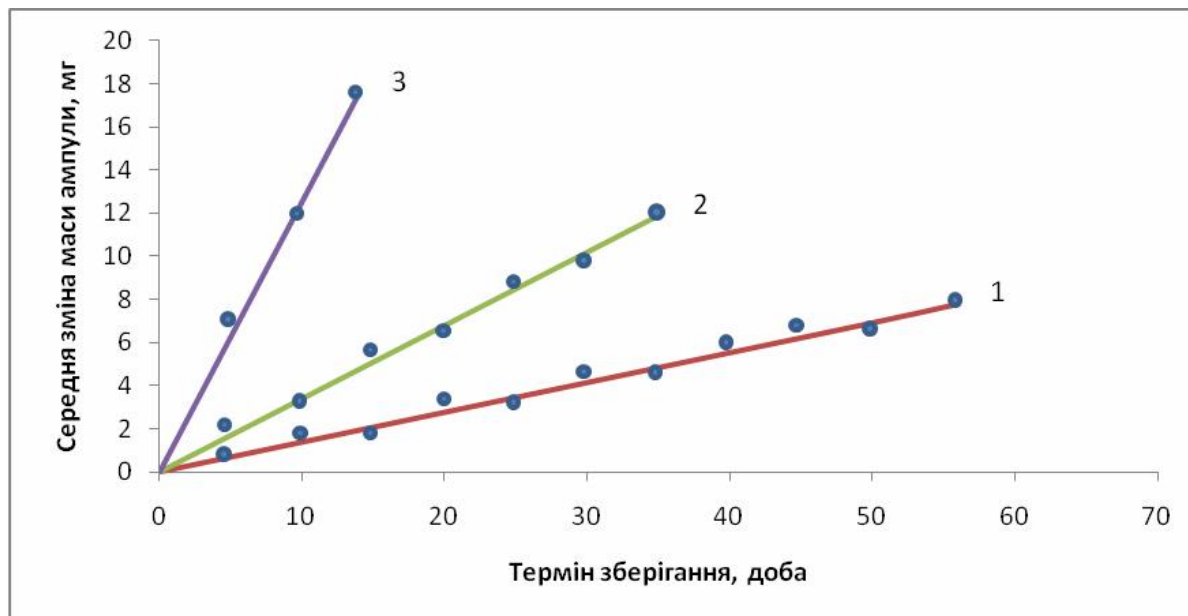


Рис. 1. Кінетика проникності розчину лідокаїну гідрохлориду 2 % при температурі 30 °С – (1), 40 °С – (2), 60 °С – (3).

Як видно з рисунка 1, залежність проникності від температури має лінійний характер при різних температурах, що дозволило використовувати будь-яку пару крапок для екстраполяції коефіцієнта проникності.

Для розрахунків коефіцієнта проникності розчину лідокаїну гідрохлориду 2 % використовували таку формулу:

$$K = \Delta P \cdot l / S \cdot \Delta \tau,$$

де K – коефіцієнт проникності, $г \cdot мм / см^2$ за добу;

ΔP – зміна маси пакування, г;

l – товщина стінки пакування, мм;

S – робоча площа пакування, $см^2$;

$\Delta \tau$ – відрізок часу, доба.

Результати розрахунків коефіцієнтів проникності при різних температурах представлено в таблиці 2.

Таблиця 2. Коефіцієнти проникності при різних температурах, $г \cdot мм / см^2$

Температура, °С	K	$Lg K$	Метрологічні характеристики
30	$2,12 \cdot 10^{-5}$	- 4,6737	$X_{cp} = 4,2229$ $S_{cp} = 0,2765$ $\varepsilon = \pm 18,2 \%$
40	$5,31 \cdot 10^{-5}$	- 4,2749	
60	$19,04 \cdot 10^{-5}$	- 3,7203	

Дані, наведені в таблиці 2, дозволили екстраполювати їх на експериментальну температуру зберігання 20 °С. В основу покладено лінійну залежність зворотного логарифму коефіцієнтів проникності від температури, представленої на рисунку 2, яка показує, що залежність $Lg K$ від температури є лінійною, отже можливе екстраполювання коефіцієнта проникності на кімнатну температуру за формулою:

$Lg K_1 = (Lg K_2 - C \cdot Lg K_3) / 1 - C,$
де K_1, K_2, K_3 – коефіцієнти проникності при зростанні температур T_1, T_2, T_3 .

$$C = T_3 (T_2 - T_1) / T_2 (T_3 - T_1).$$

Розрахунки, наведені в таблиці 2, показали, що максимальна помилка екстра- та інтерполяції на 20 °С для розчину лідокаїну гідрохлориду 2 % склала $\pm 18,2 \%$.

Середній коефіцієнт проникності для температури 20 °С склав: $3,34 \cdot 10^{-6} г \cdot мм / см^2$.

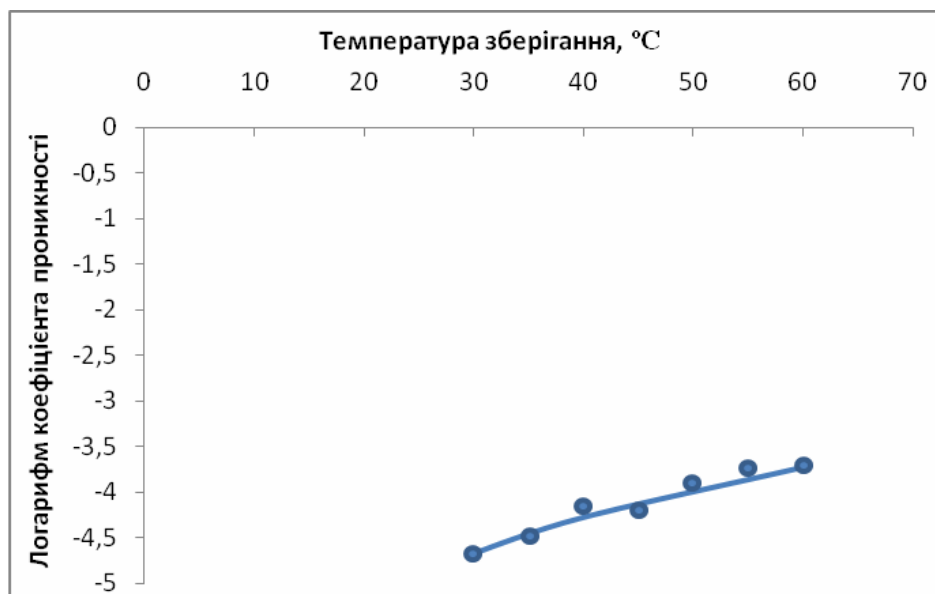


Рис. 2. Залежність коефіцієнта проникності розчину лідокаїну гідрохлориду 2 % в поліетиленовому пакуванні від температури зберігання.

Висновки. 1. На основі проведених досліджень поліетиленового пакування встановлена залежність коефіцієнта проникності від температури зберігання.

2. Встановлена максимальна сорбція розчину матеріалом пакування та максимальна втрата розчину за рахунок сорбції матеріалом паку-

вання, а також її залежність від температури.

3. Використовуючи кінетику проникності розчину при різних температурах, проведено екстраполявання коефіцієнта проникності на більш низьку температуру зберігання, що дозволить прогнозувати строк зберігання препаратів у контейнерах із поліетилену.

Література

1. Полиэтилен: производство, рынок и перспективные направления переработки / Р. С. Яруллин, Р. К. Сабиров, С. И. Вольфсон, В. И. Кимельблат. – Казань: Экс-Пресс, 2003. – 192 с.
2. Гоцуля Т. С. Полімерні матеріали у фармації / Т. С. Гоцуля, А. В. Самко // Запорожский медицинский журнал – 2010. – Т. 12, № 3. – С. 153 – 156.
3. Чубарев В. Н. Фармацевтическая информация / В. Н. Чубарев; под ред. акад. РАМН А.П. Арзамасцева. – М., 2003. – 150 с.
4. Enciclopedia of Pharmaceutical Technology / Ed. J. Swarbrick, I.C. Boylan. – 2-nd – New-York, Basel: Marcek Dekker, Inc., 2002. – Vol. 3. – 3032 p.
5. Nikopharm – инновационные технологии от отечественного производителя! / Еженедельник АПТЕКА №37 (708) – С. 9.
6. Артемьев А. И. Требования к качеству упаковки для лекарственных средств / А. И. Артемьев // Новая аптека. – 2003. – № 3. – С. 59–61.
7. Артемьев А.И. Требования к материалам упаковки

для лекарственных средств / А. И. Артемьев // Новая аптека. – 2003. – № 5. – С. 72–75.

8. Stability of nizatidine in commonly used intravenous fluids and containers / D. D. Raineri, M. J. Cwik, K. A. Rodvold [et al] // Amer. J. Hosp. Pharm. – 1988. – V.45, №7. – P. 1523–1529.

9. Артемьев А. И. Концепция оценки пригодности пластмассовой тары, упаковки и укупорки для хранения лекарственных средств / А. И. Артемьев // Фармация. – 1993. – № 6. – С. 46–50.

10. Артемьев А. И. Прогнозирование срока хранения лекарственных порошков “ангро” в упаковках из полимерных, комбинированных и бумажных материалов по коэффициентам проницаемости / А. И. Артемьев, И. В. Филиппова // МРЖ. – 1991. – № 1. – Публ. 72.

11. Stolk L. M. L. Stability after freezing and thawing of solutions of mitomicin C in plastic minibags for intravesical use / L. M. L. Stolk, A. Fruijtjer, R. Umans // Pharm.Wbl. Sci. Ed. – 1986. –Vol.6. – P.286 – 288. 477, P.576–577.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОЭФФИЦИЕНТА ПРОНИЦАЕМОСТИ РАСТВОРА В КОНТЕЙНЕРАХ ИЗ ПОЛИЭТИЛЕНА

В. А. Шевченко

*Институт повышения квалификации специалистов фармации
Национальный фармацевтический университет, Харьков*

Резюме: рассчитана максимальная сорбция растворителя материалом первичной упаковки и потеря раствора в процессе хранения. Используя коэффициенты проницаемости при различных температурах, проведено экстраполирование коэффициента проницаемости на более низкую температуру хранения.

Ключевые слова: коэффициент проницаемости, раствор лидокаина гидрохлорида 2 %, сорбция, упаковка, хранение, полиэтилен.

DETERMINATION OF COEFFICIENT OF PERMEABILITY OF SOLUTION IN CONTAINERS FROM POLYETHYLENE

V. O. Shevchenko

*Institute of qualification heightening of specialists of pharmacy,
National Pharmaceutical University, Kharkiv*

Summary: the maximal persorption of solvent is expected by material of the primary packing and loss of solution in the process of storage. Using the coefficients of permeability for different temperatures, extrapolation of coefficient of permeability is conducted on more low temperature of storage.

Key words: coefficient of permeability, solution lidocaine of hydrochloride 2 %, persorption, packing, storage, polyethylene.

Рекомендована д-м фармац. наук. проф. Д. І. Дмитрієвським
УДК 615.453.64:615.014.472.07

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ БАРВНИКІВ НА ЯКІСТЬ ПОЛІМЕРНОЇ ОБОЛОНКИ ТАБЛЕТОК ФАМОТИДИНУ З ТІОТРИАЗОЛІНОМ

© М. Б. Демчук, Т. А. Groшовий

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Резюме: за допомогою методів візуального порівняння та кількісного визначення кольору вивчено вплив барвних коригентів на якість полімерної оболонки таблеток фамотидину з тіотриазоліном. Підтверджено можливість використання методу кількісного вимірювання кольору для оцінки якості забарвлення нанесеного покриття.

Ключові слова: барвники, координати кольору, полімерна оболонка, таблетки.

Вступ. Одними із основних причин звернення пацієнтів до гастроентерологів на сьогодні залишаються кислотозалежні захворювання верхніх відділів шлунково-кишкового тракту [1]. Для їх лікування на фармацевтичному ринку представлений широкий асортимент лікарських засобів. Серед них базисними є препарати, що блокують продукцію кислоти хлористоводневої парієтальними клітинами слизової оболонки шлунка: М-холінолітики, блокатори H_2 -гістамінових рецепторів, інгібітори протонної помпи [2, 3]. Підвищення ефективності лікування антисекреторними препаратами, зокрема антагоністами H_2 -рецепторів, у клініці досягається шляхом їх комбінування із політропним вітчизняним препаратом тіотриазоліном. Його фармакологічні (антиоксидантні, репаративні, мембраностабілізуючі, протизапальні та імунomodуючі) властивості добре зіставляються із сучасним розумінням патогенезу кислотозалежних захворювань шлунково-кишкового тракту [4]. Тому нами було розроблено склад та технологію комбінованих таблеток – ядер на основі блокатора H_2 -гістамінових рецепторів фамотидину з тіотриазоліном [5].

З метою підвищення стабільності діючих речовин при зберіганні, маскування гіркої смаку фамотидину та усунення його подразнювальної дії на слизову оболонку шлунка і стравоходу доцільно нанести на таблетки-ядра полімерну оболонку. При покритті таблеток фамотидину з тіотриазоліном захисною оболонкою в установці псевдозрідженого шару необхідно підібрати склад плівкоутворюючої системи, який би забезпечував утворення покриття необхідної якості. Раніше нами було вивчено вплив різних зразків плівкоутворювачів, пігментів та пластифікаторів на основні фармако-технологічні показники покритих таблеток [6].

Мета роботи – вивчення впливу барвників на якість полімерної оболонки на основі гідроксипропілметилцелюлози (ГПМЦ) таблеток фамотидину з тіотриазоліном.

Методи дослідження. Об'єктом дослідження були таблетки, до складу плівкової оболонки яких внесено один із наступних барвників: тартразин, жовтий хіноліновий, жовтий «сонячний захід», амарант, понсо 4R, еритрозин. Також проводили контрольний дослід, в якому для покриття таблеток фамотидину з тіотриазоліном використовували плівкоутворюючий розчин на основі ГПМЦ без барвника.

Процес покриття таблеток фамотидину з тіотриазоліном оболонкою складався із таких операцій:

- приготування плівкоутворюючої системи на основі ГПМЦ;
- покриття таблеток-ядер полімерною оболонкою в умовах псевдозрідженого шару.

У збірник з водою очищеною, попередньо підігрітою до температури 95 °С, вносили визначену кількість ГПМЦ марки Pharmacoat 606, перемішували і залишали до повного розчинення. У скляній склянці в невеликій кількості води розчиняли барвник та вносили до охолодженого розчину полімеру. Відважували у ступку твін 80 та титану (IV) оксид, перемішували. До одержаної суспензії порціями додавали плівкоутворюючий розчин ГПМЦ, змішували, проціджували крізь декілька шарів марлі і перемішували.

Установку псевдозрідженого шару прогрівали до температури 78 °С. В камеру завантажували таблетки-ядра. Після 2 хв циркуляції відкривали заслінку та створювали псевдозріджений шар для сталого кипіння таблеток. За допомогою розпилювача із швидкістю 6 мл/хв подавали плівкоутворюючу систему. Після завершення подачі плівкоутворюючої системи таблетки підсушували гарячим повітрям.

Результати й обговорення. Для оцінки впливу барвників на якість утвореного покриття проводили візуальне порівняння одержаних таблеток, а також апробували метод кількісного визначення кольору оболонки.

Так, результати візуального дослідження показали, що при використанні барвників ама-рант, понсо 4R, еритрозин та жовтий «сонячний захід» спостерігали нерівномірний розподіл забарвлення плівки, тобто на поверхні покритих таблеток були ділянки з різною насиченістю кольору. На деяких таблетках фіксували наявність безбарвних ділянок. При дослідженні барвників тартразин та жовтий хіноліновий отримували таблетки із задовільною якістю утвореного покриття. Однак більш естетичним був вигляд таблеток, до складу плівкоутворюючої системи яких був введений барвник жовтий хіноліновий.

Нами оцінено вплив барвників на якість нанесеного покриття таблеток також за допомогою методу кількісного визначення кольору [7].

На можливість людини сприймати різні відтінки кольору істотний вплив чинять багато факторів. Наприклад, при неоновому освітленні і при денному світлі один і той же колір сприймається зовсім по-різному. Для того, щоб усунути ці впливи, застосовують вимірювання кольору. Числове вимірювання кольору таблеток є досить перспективним з точки зору стандартизації, моделювання технології забарвлення, вивчення стабільності при зберіганні [8].

Існує декілька способів вимірювання кольору. Проте всі вони базуються на освітленні об'єкта світлом трьох кольорів з наступним вимірюванням відбитого випромінювання за допомогою спектрофотометрів чи колориметрів. Більш дешевим способом визначення кольору

забарвлених об'єктів є сканування досліджуваних зразків сканером, що має відповідне розрішення. Інформацію про колір, в координатах R, G, B, отримують при обробці отриманого графічного файлу програмним забезпеченням [7, 8].

Для визначення координат кольору плівки проводили сканування зразків отриманих таблеток, а також модельних маркерів, за допомогою сканера SAMSUNG SCX-4300. Розрішення становило 1200, чіткість зображення – висока, максимальна глибина пікселя, зниження шуму включено, глибина кольору – 16 біт. Для порівняння використовували модельні маркери – смужки ватману розміром 5×см, на які попередньо пензликом наносили тонкий шар ізолюючого розчину та підсушували при кімнатній температурі. Операції повторювали декілька разів до отримання однорідного шару. На висушені зразки наносили чорні точки – маркери діаметром 0,5 мм та покривали в декілька прийомів плівкоутворюючим розчином з барвником до їх повного затушовування. Після сканування таблеток та модельних маркерів в отриманому графічному файлі визначали координати RGB за допомогою процедури «піпетка» в графічному пакеті програми CorelDRAW Graphics Suite X4.

Координати кольору таблеток вважали статистично значущими в центрі таблетки, а також у прямокутнику від центра таблетки зі сторонами близько 1/2 діаметра таблетки. Оскільки на кромці таблеток спостерігалось відхилення кольору, що, ймовірно, пов'язано з тінню від поверхні таблетки в результаті руху лампи сканера. Найбільш близьким до еталонного забарвлення модельних маркерів вважали забарвлення, якщо відхилення в координатах RGB було в межах (± 10) од.

Координати кольору оболонки таблеток та модельних маркерів наведено в таблиці 1.

Таблиця 1. Координати кольору оболонки модельних маркерів та плівки таблеток фамотидину з тіотріазоліном

Назва барвника	Координати кольору					
	R _{марк.}	R _{табл.}	G _{марк.}	G _{табл.}	B _{марк.}	B _{табл.}
Тартразин	155	155	142	138	36	20
Жовтий хіноліновий	133	135	127	133	28	33
Жовтий «сонячний захід»	120	121	27	35	9	20
Амарант	94	93	0	18	24	38
Понсо 4 R	141	142	66	21	96	56
Еритрозин	130	135	20	29	15	95
Без барвника	150	151	145	149	33	20
Примітка. n=5, p=95 %						

Отримані дані (табл. 1) свідчать, що найменше відхилення кольору в координатах RGB отримали при введенні до складу полімерної оболонки барвника жовтий хіноліновий.

Враховуючи результати візуального порівняння якості забарвлення покриття та методу кількісного визначення кольору оболонки таб-

леток в системі координат RGB, обрано барвник жовтий хіноліновий.

Висновки. 1. Вивчено вплив барвників на якість нанесеного покриття таблеток фамотидину з тіотріазоліном за допомогою методів візуального порівняння та кількісного визначення кольору.

2. За результатами проведених досліджень до складу плівкоутворюючої системи було введено барвник жовтий хіноліновий для покриття

таблеток фамотидину з тіотріазоліном захисною оболонкою.

Література

1. Філіпов Ю. О. Хвороби органів травлення в Україні: якість медичної допомоги населенню / Ю. О. Філіпов // *Новости медицины и фармации*. – 2008. – № 239. – Режим доступу до журн.: <http://novosti.mif-ua.com/archive/issue-4836/>.
2. Современные подходы к назначению блокаторов H₂ – гистаминовых рецепторов для лечения заболеваний органов пищеварения / И. Н. Скрипник, В. М. Потяженко, Т. В. Мельник [и др.] // *Сучасна гастроентерологія*. – 2005. – № 2(22). – С. 76–80.
3. Хомерики С. Г. Фамотидин против окислительного стресса при некоторых заболеваниях пищеварительной системы / С. Г. Хомерики, Н. М. Хомерики, В. Г. Сафонов // *Сучасна гастроентерологія*. – 2004. – № 5(19). – С. 89–94.
4. Шостак С. Є. Обґрунтування доцільності використання тіотріазоліну в комплексній терапії хворих на гелікобактерзалежні захворювання / С. Є. Шостак, М. І. Швед // *Сучасна гастроентерологія*. – 2003. – № 3. – С. 102–103.
5. Демчук М. Б. Оптимізація складу й технології таблеток фамотидину з тіотріазоліном / М. Б. Демчук, Т. А. Грошовий // *Запорізький медичний журнал*. – 2010. – Т. 12, № 5. – С. 218–220.
6. Грошовий Т. А. Дослідження складу плівкоутворюючої системи для покриття таблеток фамотидину з тіотріазоліном захисною оболонкою / Т. А. Грошовий, М. Б. Демчук // *Фарм. часопис*. – 2011. – № 1. – С. 28–31.
7. Гаврилов А. С. Применение метода математического планирования для задачи оптимизации состава красителей и пигментов в дражированной оболочке таблеток / А. С. Гаврилов, И. В. Залукина, А. Ю. Петров // *Химико-фармац. журн.* – 2002. – Т. 36, № 4. – С. 44–47.
8. Экспресс метод оценки цвета таблеток / А. С. Гаврилов, И. В. Залукина, Л. А. Конева [и др.] // *Химико-фармац. журн.* – 2003. – Т. 37, № 5. – С. 54–56.

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ КРАСИТЕЛЕЙ НА КАЧЕСТВО ПОЛИМЕРНОЙ ОБОЛОЧКИ ТАБЛЕТОК ФАМОТИДИНА С ТИОТРИАЗОЛИНОМ

М. Б. Демчук, Т. А. Грошовый

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

Резюме: с помощью методов визуального сравнения и количественного определения цвета изучено влияние красителей на качество полимерной оболочки таблеток фамотидина с тиотриазолином. Подтверждена возможность использования метода количественного измерения цвета для оценки качества закрашивания нанесенного покрытия.

Ключевые слова: красители, координаты цвета, полимерная оболочка, таблетки.

RESEARCH OF DYES' INFLUENCE ON QUALITY OF POLYMERIC MEMBRANE OF FAMOTIDINE TABLETS WITH THIOTRIAZOLINE

M. B. Demchuk, T. A. Hroshovi

Teropil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Summary: with the help of methods of visual comparison and quantitative determination of colour the influence of dyes on quality of polymeric membrane of famotidine tablets with thiotriazoline has been studied. Possibility of using the method of the quantitative measuring of colour for the estimation of quality of colouring of the inflicted coverage has been confirmed.

Key words: dyes, co-ordinates of color, polymeric membrane, tablets.

РОЗРОБКА ОПТИМАЛЬНОГО СКЛАДУ КИШКОВО-РОЗЧИННИХ ТАБЛЕТОК КИСЛОТИ АЦЕТИЛСАЛІЦИЛОВОЇ, ОТРИМАНИХ МЕТОДОМ ПРЯМОГО ПРЕСУВАННЯ

© О. В. Тригубчак, Т. А. Groшовий

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Резюме: методом регресійного аналізу встановлено взаємний вплив кількостей допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості кишково-розчинних таблеток кислоти ацетилсаліцилової по 0,1 г, отриманих методом прямого пресування. Побудовано математичну модель оптимізації складу готової лікарської форми.

Ключові слова: оптимізація, кількість допоміжних речовин, кишково-розчинні таблетки, кислота ацетилсаліцилова, метод прямого пресування.

Вступ. Цікавість вітчизняних фармацевтичних виробників до розробок лікарських засобів із модифікованим вивільненням діючої речовини пояснюється сучасним соціально-етичним принципом формування маркетингу.

Це питання залишається актуальним при створенні препаратів кислоти ацетилсаліцилової [10]. На фармацевтичному ринку України більшість імпорتنих виробників (64 %), серед яких 28 % займають фірми Німеччини, для зменшення побічних проявів 23 % таблеток кислоти ацетилсаліцилової покривають кишково-розчинною оболонкою, а 8 % – створюють у формі шипучих таблеток. Кількості пропозицій лікарських засобів залежать від дози діючої речовини, причому найбільша частка препаратів, що містять 0,1 г кислоти ацетилсаліцилової в одній таблетці.

Розробка нових допоміжних речовин Shin-Etsu на основі ацетосукцинатгідроксипропілметилцелюлози [9, 11] дозволила запропонувати альтернативний спосіб виготовлення кишково-розчинних таблеток кислоти ацетилсаліцилової по 0,1 г методом прямого пресування.

Мета роботи – вивчити взаємний вплив допоміжних речовин та розробити оптимальний склад таблеток кислоти ацетилсаліцилової, отриманих методом прямого пресування.

Методи дослідження. На основі результатів попередніх досліджень [6–7] в експеримент було включено 4 кількості допоміжних речовин, що в подальшому називали факторами, кожен з яких вивчали на 5 рівнях (табл. 1).

В процесі дослідження використовували симетричний ротатабельний композиційний ортогональний план другого порядку (табл. 2) [4].

Таблиця 1. Фактори та їх рівні, які вивчали при розробці оптимального складу кишково-розчинних таблеток кислоти ацетилсаліцилової

Фактор	Рівень фактора				
	- α	-1	0	+1	+ α
x_1 – кількість Shin-Etsu AS-MF, г	0,012	0,013	0,014	0,015	0,016
x_2 – кількість МКЦ 102, г	0,011	0,012	0,013	0,014	0,015
x_3 – кількість натрію кроскармелози, г	0,002	0,003	0,004	0,005	0,006
x_4 – кількість тальку, г	0,0014	0,0021	0,0028	0,0035	0,0042

Таблиця 2. Симетричний ротатабельний композиційний ортогональний план другого порядку та результати досліджень кишково-розчинних таблеток кислоти ацетилсаліцилової

серія	x_1	x_2	x_3	x_4	y_1	y_2	y_3	y_4
1	+	+	+	+	78	3,2	0,51	21
2	-	+	+	+	82	3,11	0,39	14
3	+	-	+	+	23	3,1	0,58	0
4	-	-	+	+	22	2,31	0,39	0
5	+	+	-	+	68	4,43	0,47	9

Продовження табл. 2

серія	x1	x2	x3	x4	y1	y2	y3	y4
6	-	+	-	+	36	4,66	0,22	0
7	+	-	-	+	46	3,37	0,45	43
8	-	-	-	+	40	2,56	0,58	21
9	+	+	+	-	33	3,79	0,47	0
10	-	+	+	-	44	2,56	0,44	1
11	+	-	+	-	47	2,2	0,51	3
12	-	-	+	-	51	3,61	0,37	2
13	+	+	-	-	50	4	0,72	62
14	-	+	-	-	60	2,63	0,63	13
15	+	-	-	-	57	3,6	0,34	49
16	-	-	-	-	35	4,4	0,65	20
17	+α	0	0	0	47	2,18	0,65	20
18	-α	0	0	0	64	3,44	0,41	2
19	0	+α	0	0	59	2,99	0,07	9
20	0	-α	0	0	46	2,42	0,3	11
21	0	0	+α	0	39	3,47	0,32	1
22	0	0	-α	0	44	2,09	0,52	54
23	0	0	0	+α	25	4,09	0,34	5
24	0	0	0	-α	49	3,77	0,35	3
25	0	0	0	0	48	4,54	0,38	16
26	0	0	0	0	55	3,92	0,27	17
27	0	0	0	0	56	3,92	0,29	22
28	0	0	0	0	57	3,73	0,36	10

Примітки: y_1 – стійкість до роздавлювання, Н; y_2 – однорідність маси, %; y_3 – стираність, %; y_4 – розпадання у фосфатному буферному розчині 6,8 після перебування 120 хв у 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої, хв.

При складанні рецептури на одну таблетку додавали 0,1 г кислоти ацетилсаліцилової, 0,0014 г кислоти стеаринової. Щоб збільшити стабільність готової лікарської форми додавали 0,0014 г кислоти лимонної [8]. Для отримання 100 таблеток по 0,14 г у кожну серію вводили різну кількість Pharmatose DCL 15. Після випробувань суміші порошоків отримували таблетки методом прямого пресування. Їх досліджували за фармакопейними вимогами [1–3].

Результати й обговорення. Результати експерименту, наведені у таблиці 2, аналізували за допомогою рівнянь регресії. Залежність стійкості таблеток кислоти ацетилсаліцилової до роздавлювання від кількості вивчених допоміжних речовин описується виразом:

$$y_1 = 54,00 + 6,50x_2 - 4,25x_1x_3 + 3,63x_2x_3 + 8,50x_2x_4 - 2,84x_3^2 - 3,96x_4^2$$

Суттєвий вплив на цей показник проявляє кількість МКЦ 102. Знак «+» перед коефіцієнтом регресії вказує, що при зміні значень рівнів

фактора в інтервалі від «-α» до «+α», міцність таблеток зростає. Найбільший вплив на цей показник має взаємодія факторів x_2 та x_4 . При збільшенні кількостей МКЦ 102 суттєво підвищується стійкість таблеток до роздавлювання.

Залежність однорідності маси від досліджуваних кількостей допоміжних речовин відображається у наступному рівнянні регресії:

$$y_2 = 4,03 + 0,31x_2x_4 - 0,26x_1^2 - 0,28x_2^2 - 0,26x_3^2$$

На цей показник таблеток найбільший вплив має взаємодія факторів x_2 і x_4 . Знак «+» перед коефіцієнтом парної взаємодії вказує на те, що при збільшенні кількостей МКЦ 102 і тільку знижується відносно стандартне відхилення. Значний вплив на однорідність маси таблеток проявляє зміна кількості мікрокристалічної целюлози марки 102. Квадратичні коефіцієнти факторів x_1 і x_3 однакові.

Характер впливу кількостей досліджуваних факторів на стираність таблеток кислоти ацетилсаліцилової виражається рівнянням регресії:

$$y_3 = 0,325 + 0,036x_1 + 0,038x_2 + 0,036x_3 - 0,050x_2x_4 + 0,044x_3x_4 + 0,070x_1^2 + 0,043x_3^2$$

Збільшення кількості Shin-Etsu AS-MF приводить до суттєвого підвищення стираності таблеток. Значний вплив на цей показник проявляє взаємодія факторів x_2 і x_4 .

Рівняння регресії для розпадання таблеток залежно від досліджуваних факторів має вигляд:

$$y_4 = 16,25 + 6,33x_1 - 11,75x_3 - 6,38x_1x_3 + 5,00x_2x_3 + 6,25x_3x_4 + 3,32x_3^2$$

Результати розпадання таблеток кислоти ацетилсаліцилової залежать від кількості натрію кроскармелози, а саме збільшенні фактора x_3 зменшує час розпадання таблеток у фосфатному буферному розчині 6,8. Майже удвічі менший вплив на цей показник проявляє кількість ентросолюбільних ефірів целюлози. Збільшення фактора x_1 веде до подовження часу розпадання. Парна взаємодія факторів x_1x_3 і x_3x_4 достатньо виражена.

Наступним етапом в аналізі рівнянь регресії є побудова ліній рівного виходу в площині перетину двох факторів при постійному значенні інших факторів. Це дає можливість візуально визначити компромісне рішення завдання оптимізації.

На рисунку 1 побудовано контурні криві для факторів x_1 і x_3 . При цьому фактори x_2 та x_4 стабілізовані на основному рівні.



Рис. 1. Лінії рівного виходу в системі координат x_1x_3 при стабілізації інших факторів на основному рівні.

На основі контурного графіку можна визначити основні фармако-технологічні характеристики таблеток кислоти ацетилсаліцилової при будь-якому значенні рівнів факторів. Враховуючи фармакопейні вимоги до результатів випробування таблеток за кривими лініями шукали оптимальне співвідношення факторів x_1 і x_3 . Для визначення кількостей ентросолюбільних ефірів целюлози марки AS-MF і натрію кроскармелози найбільш значущим параметром оптимізації вважали значення розпадання. Встановлено, що при $x_1 = +1$ та $x_3 = 0$ отримуємо таблетки кислоти ацетилсаліцилової із задовільними показниками.

Для пошуку оптимального складу допоміжних речовин аналізу необхідно перетворити рівняння регресії до канонічного виразу. При умові, що $b_{ii} > 0$ і $|b_{ij}| - \sum |b_{ij}| > 2|b_{ii}|$, замість x_1 вводимо в модель $+1$, бо b_{11} – позитивна величина, коли $x_3 = 0$. Будуємо нові моделі.

Оскільки кількості МКЦ 102 і тальку не впливають на час розпадання таблеток кислоти ацетилсаліцилової, лінії рівного виходу в системі координат x_2x_4 будуємо на основі рівнянь стійкості до роздавлювання, однорідності маси і стираності (рис. 2).

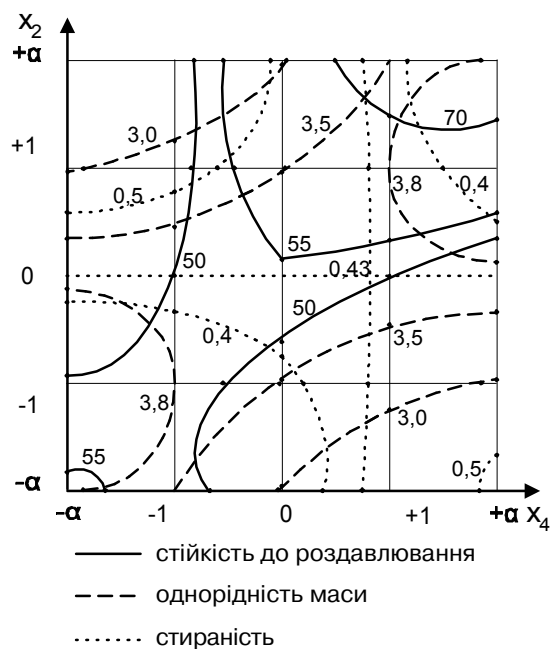


Рис. 2. Лінії рівного виходу в системі координат x_2x_4 за результатами перетворених рівнянь регресії.

Як показує аналіз рисунку 2, оптимальні показники таблеток кислоти ацетилсаліцилової отримуємо при $x_2 = +\alpha$, а $x_4 = +0,5$. Серед вивчених факторів до оптимального складу доцільно внести: 0,015 г AS-MF, 0,015 г МКЦ 102, 0,004 г натрію кроскармелози і 0,00315 г тальку. 1 %

кислоти лимонної забезпечує стійкість готових таблеток. Для виготовлення однієї кишково-розчинної таблетки до 0,1 г кислоти ацетилсаліцилової доцільно додавати 0,0161 г МКЦ 102, 0,015 г Shin-Etsu AS-MF, 0,004 г натрію кроскармелози, 0,0021 г тальку, 0,0014 г кислоти лимонної та 0,0014 г кислоти стеаринової. Готова лікарська форма характеризувалась діаметром 7 мм та середньою масою 0,1475 г з відхиленням 1,94 %, стійкість до роздавлювання становила 93 Н, втрата в масі при стиранності – 0,63 %. Упродовж 60 хв таблетки не розпадалися в 0,1 М розчині хлористоводневої кислоти, а лише в 6,8 фосфатному буферному розчині через 15 хвилин.

Запропонований спосіб отримання таблеток кислоти ацетилсаліцилової отримав патент на винахід № 85800 від 25.02.2009 р. [5].

На основі проведених досліджень розроблена технологічна і апаратурна схеми одержання кишково-розчинних таблеток кислоти ацетилсаліцилової по 0,1 г. Запропонований проект тех-

нологічного регламенту апробований в умовах таблетно-фасувального цеху ВАТ «Галичфарм» Корпорації «Артеріум» (акт апробації від 25.12.2009).

Висновки. 1. Вперше запропоновано отримувати кишково-розчинні таблетки методом прямого пресування шляхом введення полімерних матеріалів (ацетосукцинат гідроксипропілметилцелюлозу) в таблетну масу.

2. Вивчено взаємний вплив кількості ацетосукцинат гідроксипропілметилцелюлози марки AS-MF, МКЦ 102, натрію кроскармелози і тальку в складі таблеток кислоти ацетилсаліцилової по 0,1 г.

3. Побудовано математичну модель, яка показує залежність показників якості кишково-розчинних таблеток від досліджуваних кількостей допоміжних речовин.

4. Теоретично обґрунтовано і експериментально підтверджено співвідношення допоміжних речовин, а також запропоновано оптимальний склад розроблених таблеток.

Література

1. Державна Фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". – 1-ше вид. – Доповнення 1. – Харків: PIPEГ, 2004. – 494 с.
2. Державна Фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". – 1-ше вид. – Доповнення 2. – Харків: Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр", 2008. – 620 с.
3. Державна Фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". – 1-ше вид. – Харків: PIPEГ, 2001. – 556 с.
4. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / [Грошовий Т. А., Марценюк В. П., Кучеренко Л. І. та ін.]; під ред. Т. А. Грошового. – Тернопіль: ТДМУ, Укрмедкнига, 2008. – 367 с.
5. Пат. 85800 Україна, МПК7 А 61 К 9/20, А 61 К 31/616, А 61 Р 29/00. Спосіб виготовлення таблеток кислоти ацетилсаліцилової / Тригубчак О. В., Грошовий Т. А. – № а 2008 01669 ; заявл. 08.02.08; опубл. 25.02.09, Бюл. № 4.
6. Тригубчак О. В. Вивчення впливу допоміжних речовин на властивості кишково-розчинних таблеток кислоти ацетилсаліцилової, отриманих методом пря-

мого пресування / О. В. Тригубчак, Т. А. Грошовий // Запорізький медичний журнал. – 2009. – Том 11, № 4. – С. 121–124.

7. Тригубчак О. В. Дослідження кількостей допоміжних речовин для отримання кишково-розчинних таблеток кислоти ацетилсаліцилової методом прямого пресування / О. В. Тригубчак, Т. А. Грошовий // Запорізький медичний журнал. – 2010. – том 12, № 1. – С. 101–104.

8. Citric acid as a pH-regulating additive in granules and the tablet matrix in enteric-coated formulations for colon-specific drug delivery / P. Nakanen, T. Sten, H. Jurjenson [et al.] // Pharmazie. – 2004. – Vol. 59, № 4. – P. 268–273.

9. Hydroxypropyl Methylcellulose Acetate Succinate. Shin-Etsu ACOAT. For Aqueous Enteric Coating and Aqueous Sustained-release Coating. Cellulose & Pharmaceutical Excipients Department / Asahi-Tokai Building. 6-1. Ohtemachi 2-chome, Chioda-ku, Tokyo, Japan.

10. Karsten Schror / Acetylsalicylic Acid / Karsten Schror // WILEY-VCH Verlag GMBH & Co. KGaA, Weinheim, 2009. – 376 p.

11. McGinity J. W. Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms. Third Edition / James W. McGinity, Linda A. Felton. – Informa Healthcare USA, Inc. 52 Vanderbilt Avenue New York, NY 10017, 2008. – 488 p.

РАЗРАБОТКА ОПТИМАЛЬНОГО СОСТАВА КИШЕЧНО-РАСТВОРИМЫХ ТАБЛЕТОК КИСЛОТЫ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ, ПОЛУЧЕННЫХ МЕТОДОМ ПРЯМОГО ПРЕССОВАНИЯ

О. В. Тригубчак, Т. А. Грошовый

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

Резюме: методом регрессионного анализа установлено взаимное влияние количеств вспомогательных веществ на фармако-технологические свойства кишечно-растворимых таблеток кислоты ацетилсалициловой по 0,1 г, полученных путём прямого прессования. Создана математическую модель оптимизации состава готовой лекарственной формы.

Ключевые слова: оптимизация, количество вспомогательных веществ, кишечно-растворимые таблетки, кислота ацетилсалициловая, метод прямого прессования.

DEVELOPMENT OF OPTIMAL COMPOSITION OF ACETYLSALICYLIC ACID ENTERO-SOLUBILITY TABLETS OBTAINED BY DIRECT PRESSING METHOD

O. V. Tryhubchak, T. A. Hroshovi

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Summary: by regression analysis there was determined the mutual influence of the amount of excipients in the pharmaco-technological properties of intestinal-soluble tablets of acetylsalicylic acid, 0.1 g, obtained by direct pressing. The mathematical model of optimization of the finished dosage form was made.

Key words: optimisation, amount of excipients, intestinal-soluble tablets, acid acetylsalicylic, method of the direct pressing.

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

УДК 615.014.47:615.453.6:582.746.21:581.821

ВПЛИВ ПРИРОДИ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН НА ФАРМАКО-ТЕХНОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ТАБЛЕТОК ЕКСТРАКТУ ШКІРКИ ЛИМОНА

©І. В. Козак, О. А. Мельник, Н. М. Белей, Т. А. Грошовий

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського
Одеський національний медичний університет

Резюме: на основі математичного планування експерименту встановлено залежність фармако-технологічних властивостей порошкових сумішей та показників якості таблеток екстракту шкірки лимона від різних типів допоміжних речовин, кращі з яких відібрано для подальших досліджень.

Ключові слова: біофлавоноїди цитрусових, екстракт шкірки лимона, таблетки, допоміжні речовини.

Вступ. На сьогодні особливе місце серед препаратів рослинного походження посідають біологічно активні добавки (БАД), які містять у своєму складі біофлавоноїди (БФ) цитрусових [11, 6, 7]. Підвищена увага до природних флавоноїдів зумовлена, перш за все, їх широким спектром фармакологічної дії. Для них виявлено більше 40 видів активності [8, 9, 4]: протипухлинна, серцево-судинна, мембраностабілізуюча, антиоксидантна [10, 3, 14]. Одним із найвживаніших біофлавоноїдів є гесперидин, який міститься у незрілих апельсинах, грейпфрутах, мандаринах та лимонах [9]. Він покращує властивості стінок судин і кровообіг, має ранозагоювальну і проти-запальну властивість, нормалізує проникність капілярів і транскапілярний обмін [12, 14].

Основним способом виділення даної біологічно активної речовини з рослинної сировини є екстракція [13]. Сухі і густі екстракти є основою лікарських засобів і біологічно активних добавок у формі таблеток [5], які дають можливість точного дозування БАД і не вимагають великої кількості додаткових технологічних стадій при виробництві.

Мета наших досліджень – створення таблетованого лікарського засобу на основі густого екстракту шкірки лимона. На даному етапі дослі-

джень необхідно встановити залежність технологічних властивостей порошкових сумішей і деяких показників якості таблеток на основі екстракту шкірки лимона від виду допоміжних речовин.

Методи дослідження. Для розробки складу і технології таблеток на основі екстракту шкірки лимона використовували метод математичного планування експерименту, для обробки результатів – дисперсійний аналіз та комп'ютерну програму в режимі Excel [2]. Дослідження технологічних властивостей і показників якості таблеток екстракту шкірки лимона проводили згідно з фармакопейними методиками [1].

У план експерименту включили допоміжні речовини, які найбільшою мірою використовують при створенні таблетованих препаратів на основі фіто-екстрактів [5]. Вони були умовно об'єднані в 5 груп-факторів залежно від хімічної структури і функціонального призначення (табл. 1.).

Таблетки на основі екстракту лимона одержували методом вологої грануляції. Роль зв'язувального розчину виконував сам густий екстракт, який містив 15 % вологи. До нього додавали попередньо підготовлену суміш допоміжних речовин і гранулювали. Отримані гранули висушували і повторно гранулювали.

Таблиця 1. Допоміжні речовини, які вивчали при створенні таблеток з екстракту шкірки лимона

Фактори	Рівні факторів
А – Речовини з високою питомою поверхнею	a ₁ – магнею карбонат основний a ₂ – неуселін US 2 a ₃ – аеросил
В – Розпушувачі	b ₁ – кросколідон XL 10 b ₂ – натрію кроскармельоза b ₃ – крохмаль картопляний
С – Високомолекулярні сполуки	c ₁ – ПВП низькомолекулярний c ₂ – ГПМЦ типу фармакоат 603 c ₃ – МЦ типу метолоза 65 SH-50

Фактори	Рівні факторів	
D – Зразки мікрокристалічної целюлози	d ₁ – МКЦ 101 d ₂ – МКЦ 132 d ₃ – МКЦ 200 d ₄ – Просолв 90 d ₅ – МКЦ 301	d ₆ – МКЦ 112 d ₇ – МКЦ 102 d ₈ – МКЦ 250 d ₉ – Вітацель
E – Зразки цукрів	e ₁ – таблетоза 80 e ₂ – лактози моногідрат 200 e ₃ – цукор-пудра e ₄ – компрі-цукор e ₅ – лудіфлеш	e ₆ – лудіпрес e ₇ – сорбіт e ₈ – фарматоза DCL 11 e ₉ – колікоат IR

Примітки: ПВП – полівінілпіролідон; ГПМЦ – гідроксипропілметилцелюлоза; МЦ – метилцелюлоза; МКЦ – мікрокристалічна целюлоза.

Маса для таблетування в кожній серії відрізнялася залишковим вмістом вологи і, відповідно, технологічними властивостями.

Для встановлення впливу допоміжних речовин на властивості маси для таблетування і по-

казники таблеток досліджували насипну густину суміші, здатність до усадки, процес пресування, зовнішній вигляд таблеток, однорідність маси таблеток, стійкість їх до роздавлювання, розпадання, стираність (табл. 2.).

Таблиця 2. Матриця планування експерименту та результати дослідження гранул і таблеток на основі екстракту лимона

№ за/п	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	y ₆	y ₆	y ₇	y ₇
1	a ₁	b ₁	c ₁	d ₁	e ₁	2	2	0,61	0,63	0,80	0,83	2	2	7,94	6,21	20,0	21,3	20	21
2	a ₁	b ₂	c ₁	d ₅	e ₂	3	3	0,60	0,61	0,74	0,73	4	3	3,72	3,87	59,5	60,8	22	23
3	a ₁	b ₃	c ₁	d ₉	e ₃	4	4	0,62	0,60	0,74	0,75	3	3	1,63	2,43	118,1	118,2	19	20
4	a ₂	b ₁	c ₁	d ₂	e ₄	4	3	0,62	0,60	0,76	0,75	4	3	1,28	2,11	110,5	110,3	53	56
5	a ₂	b ₂	c ₁	d ₆	e ₅	2	3	0,61	0,62	0,80	0,81	4	4	2,05	2,32	62,1	62,1	24	26
6	a ₂	b ₃	c ₁	d ₇	e ₆	2	2	0,64	0,62	0,75	0,73	2	2	7,36	6,32	55,0	55,0	19	21
7	a ₃	b ₁	c ₁	d ₃	e ₇	4	5	0,66	0,64	0,78	0,76	3	4	3,63	3,65	165,5	162,1	38	39
8	a ₃	b ₂	c ₁	d ₄	e ₈	4	5	0,67	0,65	0,87	0,85	3	4	6,61	5,44	75,5	77,0	20	22
9	a ₃	b ₃	c ₁	d ₈	e ₉	3	3	0,65	0,64	0,82	0,81	4	4	2,34	2,54	83,0	79,6	13	14
10	a ₁	b ₁	c ₂	d ₄	e ₉	4	4	0,42	0,44	0,55	0,57	5	4	2,17	2,65	60,8	60,8	3	4
11	a ₁	b ₂	c ₂	d ₈	e ₇	4	5	0,55	0,56	0,74	0,76	4	5	2,08	2,54	71,8	68,5	20	18
12	a ₁	b ₃	c ₂	d ₃	e ₈	5	5	0,60	0,61	0,73	0,75	5	5	1,75	2,21	141,3	138,0	29	32
13	a ₂	b ₁	c ₂	d ₅	e ₃	5	5	0,50	0,52	0,63	0,64	5	5	1,53	2,23	68,5	68,5	19	21
14	a ₂	b ₂	c ₂	d ₉	e ₁	4	5	0,47	0,48	0,59	0,58	5	5	4,82	4,65	75,0	77,0	16	14
15	a ₂	b ₃	c ₂	d ₁	e ₂	4	4	0,63	0,60	0,77	0,75	4	5	2,32	2,28	98,0	96,6	27	26
16	a ₃	b ₁	c ₂	d ₆	e ₆	4	5	0,59	0,58	0,73	0,72	4	5	4,45	4,32	90,6	90,6	27	29
17	a ₃	b ₂	c ₂	d ₇	e ₄	2	3	0,67	0,65	0,85	0,86	3	3	3,35	3,21	132,2	128,8	23	25
18	a ₃	b ₃	c ₂	d ₂	e ₅	3	4	0,66	0,64	0,84	0,82	3	4	2,24	2,44	228,5	226,8	37	39
19	a ₁	b ₁	c ₃	d ₇	e ₅	5	5	0,40	0,42	0,50	0,52	2	3	3,10	3,22	12,2	16,5	2	1
20	a ₁	b ₂	c ₃	d ₂	e ₆	4	4	0,42	0,44	0,57	0,56	4	4	3,75	3,65	18,3	19,3	1	1
21	a ₁	b ₃	c ₃	d ₆	e ₄	2	3	0,62	0,60	0,70	0,71	2	3	2,76	2,89	136,5	133,5	27	29
22	a ₂	b ₁	c ₃	d ₈	e ₈	4	5	0,48	0,49	0,62	0,63	5	5	2,21	2,43	40,3	42,1	12	14
23	a ₂	b ₂	c ₃	d ₃	e ₉	3	3	0,43	0,41	0,55	0,56	2	3	3,88	3,67	17,2	20,8	5	6
24	a ₂	b ₃	c ₃	d ₄	e ₇	5	5	0,68	0,65	0,83	0,85	3	4	4,23	4,11	140,5	135,5	40	38
25	a ₃	b ₁	c ₃	d ₉	e ₂	3	4	0,43	0,45	0,51	0,53	3	4	3,67	3,54	20,6	24,8	2	3
26	a ₃	b ₂	c ₃	d ₁	e ₃	2	3	0,56	0,57	0,65	0,66	3	3	5,59	5,14	150,5	148,8	15	17
27	a ₃	b ₃	c ₃	d ₅	e ₁	4	3	0,66	0,63	0,80	0,81	4	3	1,60	1,89	85,8	86,8	22	25

Примітки: y₁ і y₁ – властивості таблетмаси першої і другої серії відповідно; y₂ і y₂ – насипна густина гранул до усадки першої і другої серії відповідно; y₃ і y₃ – насипна густина гранул після усадки першої і другої серії відповідно; y₄ і y₄ – зовнішній вигляд таблеток першої і другої серії відповідно, бал; y₅ і y₅ – однорідність маси таблеток першої і другої серії відповідно, ±; y₆ і y₆ – стійкість таблеток до роздавлювання першої і другої серії відповідно, Н; y₇ і y₇ – розпадання таблеток першої і другої серії відповідно, хв.

Отримані результати піддавали статистичній обробці, на основі чого робили висновок про значимість того чи іншого фактора і його рівнів для вивчених показників.

Результати й обговорення. Найбільший вплив на значення насипної густини гранульованої маси до та після усадки має група дрібнодисперсних речовин, «лідером» серед яких є аеросил. Найбільша насипна густина гранул до та після усадки спостерігається при використанні картопляного крохмалю як розпушувальної речовини. Серед високомолекулярних сполук задовільні значення насипної густини до та після усадки забезпечило використання полівінілпіролідону.

Вивчаючи вплив різних марок МКЦ на насипну густина маси для таблетування, встановлено, що вони дали результати близькі між собою. Найменше значення насипної густини гранул спостерігається при використанні дрібнодисперсного порошку целюлози – вітацелю. Після усадки значення насипної густини різних зразків МКЦ були такими: при використанні просолву 90 – 0,75 г/мл, МКЦ 112 – 0,74 г/мл, МКЦ 250 – 0,73 г/мл, МКЦ 132 – 0,72 г/мл, МКЦ 301 – 0,72 г/мл, МКЦ 102 – 0,70 г/мл, МКЦ 200 – 0,68 г/мл, вітацелю – 0,61 г/мл.

При вивченні впливу рівнів фактора Е найбільше значення насипної густини гранул до усадки спостерігали при використанні компрі-цукру, фарматози DCL 11 і таблетози 80. При дослідженні гранул екстракту лимона після усадки ряд переваг був дещо іншим: лудіпрес (0,78 г/мл), фарматоза DCL 11 (0,78 г/мл), компрі-цукор (0,74 г/мл), сорбіт (0,74 г/мл), таблетоза 80 (0,73 г/мл), лудіфлеш (0,71 г/мл), цукор-пудра (0,68 г/мл), лактози моногідрат (0,67 г/мл), колікоат IR (0,64 г/мл).

Пресували таблетки екстракту лимона на лабораторній таблетній машині в технологічній лабораторії дослідного центру АТ «Галичфарм». В процесі пресування таблеток в деяких серіях дослідів спостерігалась адгезія таблетмаси до поверхні прес-інструмента, в інших серіях отримали таблетки з неоднорідною поверхнею. Оцінку процесу пресування та якості поверхні таблеток проводили за п'ятибальною шкалою.

Найкраще процес пресування та зовнішній вигляд таблеток на основі екстракту шкірки лимона спостерігали при використанні неуселіну з групи дрібнодисперсних речовин і кросповідону XL 10 як розпушувача. Встановлено, що гідроксипропілметилцелюлоза (ГПМЦ) марки фармакоат 603 з групи високомолекулярних сполук має суттєву перевагу над метолозою 65 SH-50 та ПВП і дозволяє отримати таблетки із задовільним зовнішнім виглядом.

При пресуванні таблеток досліджено, що такі марки мікрокристалічної целюлози, як МКЦ 250 і МКЦ 301 дозволяють отримати таблетки з доброю поверхнею. В ранжувальному ряду широкковживані зразки мікрокристалічної целюлози МКЦ 101 і МКЦ 102 займають останні місця.

Серед рівнів фактора Е сорбіт дозволив отримати таблетки на основі екстракту лимона з доброю якістю поверхні. Йому поступаються фарматоза DCL 11 і лактози моногідрат 200.

Оскільки після регрануляції фракційний склад гранул був різним в усіх серіях, відхилення від середньої маси таблеток було суттєвим. Найкращі результати однорідності маси серед дрібнодисперсних речовин забезпечив магнію карбонат основний. Перше місце в ранжувальному ряду переваг за позитивним впливом серед високомолекулярних сполук належить ГПМЦ фармакоату 603. Найбільші відхилення від середньої маси таблеток були отримані при введенні МКЦ 101 до складу таблеток, а найменші – при використанні крупнокристалічного зразка МКЦ 250. Отримати таблетки на основі екстракту лимона з найкращою однорідністю маси вдалось при використанні лудіфлешу, компрі-цукру, колікоату IR з групи цукрів.

Також визначали стійкість таблеток на основі екстракту лимона до роздавлювання. При використанні дрібнодисперсного порошку аеросилу були отримані дуже міцні таблетки (біля 120 Н). Найменшу стійкість до роздавлювання мали таблетки, до складу яких входив магнію карбонат основний. Найкращі значення міцності отримали при використанні розпушувача – крохмалю картопляного, а також високомолекулярної сполуки – ГПМЦ марки фармакоат 603 і цукрів – сорбіту та компрі-цукру. Встановлено, що такі зразки МКЦ, як МКЦ, 132 і МКЦ 200 дозволяють отримати таблетки з високою стійкістю до роздавлювання (понад 110 Н). Найменші значення міцності таблеток отримані при використанні крупнокристалічного зразка МКЦ 250 та широкковживаного зразка МКЦ 102 (біля 60 Н).

У результаті проведених досліджень встановили, що найшвидше розпадалися таблетки, до складу яких входила дрібнодисперсна речовина – магнію карбонат основний. Найкращими розпушувачами властивостями при визначенні даного показника характеризувалася натрію кроскармеллоза. При її використанні час розпадання таблеток становив не більше 15 хв. Серед високомолекулярних сполук метолоза 65SH-50 найбільш позитивно впливала на процес розпадання таблеток. Погано розпадалися таблетки, до складу яких входили ПВП низькомолекулярний та фармакоат 603. Вивчені зразки МКЦ за впливом на процес розпадання таб-

леток близькі між собою. Найменше значення часу розпадання спостерігалось при використанні дрібнодисперсного порошку целюлози (вітацелю). Найдовше розпадаються таблетки, до складу яких входить МКЦ 132. Перше місце в ранжувальному ряду серед цукрів займає колікоат ІR – при його використанні вдалося отримати таблетки, які швидко розпадаються. Однаковий час розпадання зафіксований у таблетках, до складу яких входили лудіфлеш та сорбіт.

Таким чином, вивчивши вплив природи різних груп допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості таблеток екстракту шкірки лимона, із зазначеного переліку вдалося вибрати кращі допоміжні речовини, так звані «лідери». При цьому враховували результати досліджень за основними відгуками – властивостями

таблетки, якістю процесу пресування, однорідністю маси таблеток, стійкістю до роздавлювання та часом розпадання. За вказаними показниками для подальших досліджень були відібрані такі допоміжні речовини: магнію карбонат основний та неуселін, натрію кроскармеллоза, фармакоат 603 (ГПМЦ), сорбіт дрібнодисперсний, мікрокристалічна целюлоза марки 250.

Висновки. 1. Встановлено вплив природи різних груп допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості маси для таблетування та деякі показники якості таблеток екстракту шкірки лимона.

2. Відібрано кращі допоміжні речовини для подальших досліджень з метою розробки складу і технології таблеток на основі екстракту шкірки лимона.

Література

1. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-ше вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
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. Чекман І. С. Флавоноїди: фармакотерапевтичний аспект / І. С. Чекман, І. В. Завалько // Фітотерапія. Часопис. – 2008. – № 1. – С. 3 – 11.
4. Базарнова Ю. Г. Исследование содержания некоторых активных веществ, обладающих антиоксидантной активностью, в дикорастущих плодах и травах / Ю. Г. Базарнова // Вопросы питания. – 2007. – № 1. – С. 22 – 26.
5. Башура Г.С. Вспомогательные вещества и их роль в создании лекарственных форм. В кн.: Технология и стандартизация лекарств / Под ред. акад. В. П. Георгиевского и проф. Ф. А. Конева. – Х., 1996.
6. Левицкий А. П. Биофлавоноиды как модуляторы эстрогенной и остеогенной активности / А.П. Левицкий // Вісник фармакології і фармації. – 2004. – № 2. – С. 2 – 4.
7. Левицкий А. П. Биофлавоноиды как регуляторы

физиологических функций / А. П. Левицкий // Вісник стоматології. Спеціальний випуск. – 2001. – № 1. – С. 71 – 76.

8. Костина Л. Лечение лимоном: научно-популярная литература / Л. Костина. – М.: АСС-Центр: Авеонт; Минск: Современное слово, 2005. – 93 с.

9. Лечение лимоном, луком и чесноком: научно-популярная литература / сост. Е. М. Сбитнев. – М.: Рипол классик, 2005. – 189 с.

10. Лукьянова Л. Д. Энерготропное, антигипоксическое и антиоксидантное действие флавоноидов / Л. Д. Лукьянова, Э. Т. Германова, А. И. Лыско // Вестн. Рос. АМН. – 2007. – № 2. – С. 53 – 62.

11. Марголина А. Нужны ли для здоровья биологически активные добавки? / А. Марголина // Наука и жизнь – 2008. – № 7. – С.77 – 78.

12. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – 14-е изд. – Новая Волна, 2000. – Т. 2. – С. 87.

13. Промышленная технология лекарств. Т.2 / под ред. проф. В. П. Чуешова– Харьков: «Основа», Изд. УкрФА, 1999 – 700 с.

14. Kroyer G. The antioxidant activity of citrus fruit peels / G. Kroyer // Z. Ernährungswiss. – 1986. – Vol. 25, N. 1. – P. 117 – 143.

ВЛИЯНИЕ ПРИРОДЫ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ НА ФАРМАКО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ТАБЛЕТОК ЭКСТРАКТА КОЖУРЫ ЛИМОНА

И. В. Козак, О. А. Мельник, Н. Н. Белей, Т. А. Грошовый

*Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского
Одесский национальный медицинский университет*

Резюме: на основе математического планирования эксперимента установлена зависимость фармако-технологических свойств порошковых смесей и показателей качества таблеток экстракта кожуры лимона от различных типов вспомогательных веществ, лучшие из которых были отобраны для дальнейших исследований.

Ключевые слова: биофлавоноиды цитрусовых, экстракт кожуры лимона, таблетки, вспомогательные вещества.

INFLUENCE OF THE NATURE OF EXCIPIENTS ON THE PHARMACEUTICAL PROPERTIES AND QUALITY OF THE TABLETS WITH LEMON EXTRACT

I. V. Kozak, O. A. Melnyk, N. N. Beley, T. A. Hroshovi

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Odessa National Medical University

Summary: on the basis of mathematical experiment planning dependence of pharmaco-technological properties of powder mixtures and quality of lemon extract tablets from different types of excipients has been established. The best of them have been selected for further research.

Key words: citrus bioflavonoids, lemon extract, tablets, excipients.

Рекомендована д-м фармац. наук, проф. І. М. мазуром

УДК 543.544.74:582.–929.4

ЗАСТОСУВАННЯ ТОНКОШАРОВОЇ ХРОМАТОГРАФІЇ ДЛЯ ІДЕНТИФІКАЦІЇ ТРАВИ МЕЛІСИ ЛІКАРСЬКОЇ

©Л. В. Вронська

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Резюме: запропоновано хроматографічну систему для ідентифікації методом тонкошарової хроматографії флавоноїдів і фенолкарбонових кислот меліси лікарської у її траві. Рекомендовано проводити ідентифікацію трави за наявністю лютеолін-7-О-глюкозиду, хлорогенової, розмаринової і кофейної кислот.

Ключові слова: трава меліси лікарської, флавоноїди, фенолкарбонові кислоти, тонкошарова хроматографія.

Вступ. Лікувальні властивості меліси зумовлені ефірною олією, ідентифікаційними компонентами якої є цитраль і цитронелаль, а також гераніол, ліналоол, цитронелол. За сучасними дослідженнями, в ефірній олії меліси виявлено понад 60 терпеноїдів [1]. Важливими класами БАР меліси лікарської є також фенолкарбонові кислоти і флавоноїди [1–7], які мають різну фармакологічну активність, як, наприклад, антирадикальну [8]. Серед фенолкарбонових кислот виявлені: кофейна, розмаринова, хлорогенова, р-кумарова, ферулова, р-гідроксибензойна, саліцилова, протекатехова, ванілінова, гентизова, синапова, сирингінова, мелітринові кислоти А і В; з флавоноїдів – 7-О-глюкозид лютеоліну, 7-О-глюкозид апігеніну, 7-метоксикемпферол, 3-глюкозид кверцитрину. Більшість робіт присвячені вивченню фенолкарбонових кислот [2–5], хоча біологічна активність, як було вказано у роботі [8], пов'язана не лише із вмістом тільки фенолкарбонових кислот.

Сировиною меліси лікарської є листя, на яке є відповідні фармакопейні статті у Британській та Європейській фармакопеї [9-11]. В Україні застосовують також траву меліси лікарської, для якої немає відповідної монографії у Державній фармакопеї України. З огляду на сучасні вимоги стандартизації ЛРС, мета роботи – розробка методики ідентифікації ЛРС трави меліси лікарської шляхом ідентифікації фенолкарбонових кислот і флавоноїдів. Звертаючи увагу на структуру монографій на ЛРС у Європейській фармакопеї, а також, беручи до уваги останні дослідження із застосування різних фізичних і фізико-хімічних методів для оцінки якості ЛРС та препаратів на її основі [12], нами обрано метод тонкошарової хроматографії.

Методи дослідження. У роботі використано метод тонкошарової хроматографії із застосуванням хроматографічних пластинок Silica gel 60 F₂₅₄ (фірми “Мерск”, Німеччина), хроматогра-

фічної камери “СМАГ”, приладу для нанесення проб Linomat 5 (“СМАГ”, Швейцарія), лампи для перегляду хроматограм в ультрафіолетовому світлі “СМАГ”.

Для досліджень використовували стандартні взірці флавоноїдів і фенолкарбонових кислот: апігенін (Fluka), кверцетин (Fluka), рутин (Sigma), лютеолін-7-О-глюкозид (ФСЗ), апігенін-7-О-глюкозид (Fluka), хлорогенова кислота (Fluka), кофейна кислота (Fluka), розмаринова кислота (Fluka). Точні наважки стандартних взірців розчиняли у відповідних об'ємах метанолу.

Для вивчення якісного складу методом ТШХ використали дві найчастіше застосовуваних рухомих фази: кислота мурашина безводна – вода – еталацетат (6:9:90), етилацетат – кислота оцтова льодяна – вода (5:1:1).

Використовували етилацетат, кислоту оцтову льодяну, кислоту мурашину безводну, аміноетиловий ефір дифенілборної кислоти та макрогол 400 кваліфікації, що відповідає вимогам ДФУ, а також готували за тими ж вимогами їхні розчини чи рухомі фази з ними [13].

У роботі використовували зразки трави меліси лікарської виробництва ЗАТ “Ліктрави” (серії 10807, 41007, 131209, 30210, 40410, 60410). Підготовку сировини для дослідження проводили, готуючи метанольні витяги шляхом кип'ятіння на водяній бані зі зворотним холодильником наважки подрібненої ЛРС з метанолом протягом 30 хв.

Для виявлення фенолкарбонових кислот та флавоноїдів ми використовували два способи: перегляд хроматограм в УФ-світлі з довжиною хвилі 365 нм і перегляд в УФ-світлі з довжиною хвилі 365 нм після попередньої обробки хроматограм розчином аміноетилового ефіру дифенілборної кислоти і розчином макро голу 400. В УФ-світлі з довжиною хвилі 365 нм фенолкарбонові кислоти проявляються флуоресціюючими зонами, а флавоноїди дають зони поглинання. Після обробки вказаними вище реактивами при пере-

гляді в УФ-світлі з довжиною хвилі 365 нм фенолкарбонові кислоти детектуються за яскравою голубою і зелено-голубою флуоресценцією, флавоноїди – за жовто-оранжевою флуоресценцією. Чутливість виявлення після обробки реактивами є значно вищою, ніж при простому перегляді в УФ-світлі з довжиною хвилі 365 нм.

Результати й обговорення. У результаті проведених досліджень шести серій трави меліси лікарської ми встановлено, що краще розділення її БАР з метанольних вилучень спостерігається при

застосуванні рухомої фази у вигляді суміші кислота мурашина безводна – вода – етилацетат (6:9:90). Інша система розчинників (етилацетат – кислота оцтова льодяна – вода (5:1:1)) не забезпечувала чіткого розділення рутину і хлорогенової кислоти, кофейної кислоти і кверцетину у розчині порівняння. Результати аналізу отриманих хроматограм досліджуваних зразків сировини після обробки метанольним розчином аміноетилового ефіру дифенілборної кислоти і метанольним розчином макрополу 400 представлені у таблиці 1.

Таблиця 1. Фактори рухливості і забарвлення біологічно активних речовин трави меліси лікарської та речовин-свідків

№ за/п	Значення R_f		Забарвлення / флуоресценція	Речовина
	1 система	2 система		
1	0,07	-	голуба	-
2	0,16	-	салатово-голуба	-
3	0,20	0,21	блакитно-голуба	кислота хлорогенова
4	0,24	0,22	голуба	-
5	0,34	0,23	салатова	-
6	0,42	0,27	жовто-оранжева	лютеоліну -7-глюкозид
7	0,62	0,45	салатово-голуба	-
8		0,61	голуба	-
9		0,71	голуба	-
10	0,74	0,75	зеленкувато-блакитна	кислота розмаринова
11	0,87	0,81	синьо-фіолетова	кислота кофейна
12	0,95	0,98	рожево-червона	хлорофіли
Речовини-свідки				
13	0,18	0,06	жовто-оранжева	рутин
14	0,20	0,21	блакитно-голуба	кислота хлорогенова
15	0,42	0,27	жовто-оранжева	лютеоліну -7-глікозид
16	0,49	0,33	жовто-зелена	апігеніну-7-глікозид
17	0,74	0,75	зеленкувато-блакитна	кислота розмаринова
18	0,87	0,81	синьо-фіолетова	кислота кофейна
19	0,88	0,78	жовтогаряча	кверцетин
20	0,96	0,89	лимонно-жовто-зелена	апігенін

Примітка: 1 система – етилацетат – кислота оцтова льодяна – вода (5:1:1); 2 система – кислота мурашина безводна – вода – етилацетат (6:9:90).

Як впливає з представлених результатів, в обох системах розчинників у метанольних витягах трави меліси ідентифікуються лютеолін-7-О-глюкозид, хлорогенова, розмаринова і кофейна кислоти з факторами рухливості відповідно, наведеними у таблиці 1. Крім вказаних речовин, у метанольних витягах спостерігали багато інших флуоресціюючих зон, що вказує на присутність інших поліфенольних сполук.

Для додаткової перевірки присутності лютеолін-7-О-глюкозиду, апігенін-7-О-глюкозиду, хлорогенової, розмаринової і кофейної кислот нами отримані етанольно-водні витяги для усіх шести серій сировини. Їх отримували шляхом кип'ятіння на водяній бані зі зворотним холодильником наважки подрібненої ЛРС з 50 % розчином спирту етилового протягом 30 хв.

Хроматографічні дослідження водно-етанольних витягів показали, що вони бідніші на БАР поліфенольної природи, хоча чітко ідентифікуються лютеолін-7-О-глюкозид, хлорогенова, кофейна і розмаринова кислота. Проте при підготовці зразків трави меліси лікарської для ТШХ-аналізу необхідно використовувати метанол, який, порівняно з етанольно-водною сумішшю, є кращим екстрагентом поліфенольних сполук.

Отже, проведені дослідження дозволяють нам запропонувати наступну методику ідентифікації трави меліси лікарської за наявністю флавоноїдів і фенолкарбонових кислот.

Методика. Випробовуваний розчин. 0,4 г порошку подрібненої сировини поміщають у плоскодонну колбу місткістю 50 мл зі шліфом, додають 20 мл метанолу Р, нагрівають на киплячій водянній бані зі зворотним холодильником протягом 30 хв. Охолоджують, фільтрують у мірну колбу місткістю 25 мл та доводять об'єм фільтрату до позначки метанолом Р.

Розчин порівняння. 2,5 мг фармакопейного стандартного зразка лютеоліну-7-глюкозиду, 2,5 мг стандартного зразка розмаринової кислоти, 2,5 мг стандартного зразка кофейної кислоти, 2,5 мг стандартного зразка хлорогенової кислоти поміщають у мірну колбу місткістю 10 мл, додають 7 мл метанолу Р і розчиняють, витримуючи колбу з розчином в ультразвуковій бані 5 хв, доводять об'єм розчину тим ж розчинником до позначки і перемішують.

Пластинка: ТШХ силікагелева пластинка Р (5-40 мкм) [або ТШХ силікагелева пластинка Р (2-10 мкм)].

Рухома фаза: кислота мурашина безводна Р – вода Р – еталацетат Р (6:9:90) (V/V).

Нанесення: 10 мкл [5 мкл] випробованого розчину і 10 мкл [або 5 мкл] розчину порівняння смугами завдовжки 1 см [або 6 мм].

Висушування: на повітрі.

Відстань, що має пройти рухома фаза: 12 см [або 6 см].

Висушування: у сушильній шафі при температурі 100 – 105 °С протягом 10 хв.

Проявлення: пластинку переглядають в УФ-світлі при довжині хвилі 365 нм (1 спосіб).

Результати: на хроматограмі розчину порівняння повинні виявлятися (у порядку зростання R_f): блакитна флуоресціююча зона, відповідна кислоті хлорогеновій; інтенсивна блакитна флуоресценціююча зона, відповідна кислоті розмариновій, і слабка синьо-фіолетова флуоресціююча зона, відповідна кислоті кофейній.

На хроматограмі випробованого розчину мають виявлятися три зони (кислоти хлорогенової, кислоти розмаринової і кислоти кофейної) на рівні зон на хроматограмі розчину порівняння, відповідні їм за забарвленням і флуоресценцією. Можуть виявлятися інші зони блакитної або синьої флуоресценції, а вище зони кислоти кофейної – зона червоного забарвлення (хлорофіли).

Проявлення: гарячу пластинку обприскують розчином 10 г/л аміноетилового ефіру дифенілборної кислоти Р у метанолі Р, сушать на повітрі. Потім пластинку обприскують розчином 50 г/л макроголу 400 Р у метанолі Р, сушать на повітрі протягом 30 хв і переглядають в УФ-світлі з довжиною хвилі 365 нм (2 спосіб).

Результати: на хроматограмі розчину порівняння повинні виявлятися (у порядку зростання R_f): блакитна флуоресціююча зона, відповідна кислоті хлорогеновій; жовто-оранжева зона, відповідна лютеолін-7-О-глюкозиду; зеленкувато-блакитна флуоресценціююча зона, відповідна кислоті розмариновій, і синьо-фіолетова флуоресціююча зона, відповідна кислоті кофейній.

На хроматограмі випробованого розчину мають виявлятися чотири зони (кислоти хлорогенової, лютеолін-7-О-глюкозиду, кислоти розмаринової і кислоти кофейної) на рівні зон на хроматограмі розчину порівняння, відповідні їм за забарвленням і флуоресценцією. Вище зони лютеолін-7-О-глюкозиду і нижче зони кислоти розмаринової можуть виявлятися декілька зон блакитної або синьої флуоресценції, а вище зони кислоти кофейної – зона червоного забарвлення (хлорофіли).

Схема хроматограми, яка має спостерігатись при цьому виявленні, представлена на рисунку 1.

Верх пластинки	
<p><i>Кислота кофейна:</i> синьо-фіолетова флуоресціююча зона</p> <p><i>Кислота розмаринова:</i> зеленкувато-блакитна флуоресценціююча зона</p> <p><i>Лютеолін-7-О-глюкозид:</i> жовто-оранжева зона</p> <p><i>Кислота хлорогенова:</i> блакитна флуоресціююча зона</p>	<p>червона зона (хлорофіли)</p> <p>синьо-фіолетова флуоресціююча зона</p> <p>зеленкувато-блакитна флуоресценціююча зона</p> <p>жовто-оранжева зона</p> <p>блакитна флуоресціююча зона</p>
Розчин порівняння	Випробовуваний розчин

Рис. 1. Схема хроматограми в умовах дослідження поліфенольних сполук після обробки розчином аміноетилового ефіру дифенілборної кислоти і макроголу при перегляді в УФ-світлі з довжиною хвилі 365 нм.

Висновки. Усі шість досліджуваних серій трави меліси лікарської ЗАТ “Ліктрави” містили вибрані поліфенольні сполуки. Отже, сукупна ідентифікація лютеолін-7-О-глюкозиду, хло-

рогенової, розмаринової і кофейної кислот дозволить достовірно встановлювати тожність і контролювати якість сировини трави меліси лікарської.

Література

1. Зузук Б. М. Мелисса лекарственная (Melissa officinalis L.): Аналитический обзор / Б. М. Зузук, Р. В. Куцик // Провизор. – 2002. – № 2. – С. 21–25.
2. Попова Н. В. Аналіз гідроксикоричних кислот в мелісі лікарській / Н. В. Попова, В. І. Литвиненко, О. А. Певнева // Фармаком. – 2009. – № 2. – С. 45–49.
3. Toth J. Rosmarinic acid – an important phenolic active compound of lemon balm (Melissa officinalis L.) / J. Toth, M. Mrlianova, D. Tekelova // Acta. Facult. Pharm. Univ. Comeniana. – 2003. – Vol. 50. № 87. – P. 139-146.
4. Comparison of rosmarinic acid content in commercial tinctures produced from fresh and dried lemon balm (Melissa officinalis) / A. S. Medina, C. J. Etheridge, G. E. Hawkes [et al.] // J. Pharm. Pharmaceut. Sci. – 2007. – Vol. 10, № 4. – P. 455–463.
5. Petersen M. Rosmarinic acid / M. Petersen, M. S. J. Simmonds // Phytochemistry. – 2003. – Vol. 62. № 56. – P. 121–125.
6. Patora J. Badanie flawonoidow melisy lekarskiej – Mellisa officinalis L. / J. Patora, B. Klimek // Flavonoidy i ich zastosowanie : III Konferencja “ Flavonoidy i ich zastosowanie ”, 8-10 czerwiec. 2000 r. : Materialy konf. – Rzeszow, S. 15–19.
7. Aqueous extracts from peppermint, sage and lemon balm leaves display potent anti-HIV-1 activity by increasing the virion density / S. Geuenich, C. Goffinet, S. Venzke [et al.] // Retrovirology. – 2008. – № 5. – P. 27.
8. Гудзенко А. В. Вміст біологічно-активних речовин та антирадикальні властивості спиртових настоек трави меліси (Melissa officinalis L.) / А. В. Гудзенко // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2010. – № 5. – С. 17-22.
9. European Pharmacopoeia. – 5-ed. – Electronic version. – 2779 p.
10. European Pharmacopoeia. – 6-ed. – Electronic version. – 2956 p.
11. European Pharmacopoeia. – 7-ed. – Electronic version. – 3357 p.
12. Сур С. В. Методологія оцінки якості рослинних лікарських засобів на підставі результатів, одержаних за допомогою сучасних аналітичних методів / С. В. Сур // Фармацевтичний журнал. – 2002. № 3 – С. 64-70.
13. Державна Фармакопея України. – [1-е вид.] – Х.: PIPEГ, – 2001. – 556 с.

ПРИМЕНЕНИЕ ТОНКОСЛОЙНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ ДЛЯ ИДЕНТИФИКАЦИИ ТРАВЫ МЕЛИССЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ

Л. В. Вронска

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

Резюме: предложено хроматографическую систему для идентификации методом тонкослойной хроматографии флавоноидов и фенолкарбоновых кислот мелиссы лекарственной в ее траве. Рекомендовано проводить идентификацию травы по наличию лютеолин-7-О-глюкозида, хлорогеновой, розмариновой и кофейной кислот.

Ключевые слова: трава мелиссы лекарственной, флавоноиды, фенолкарбоновые кислоты, тонкослойная хроматография.

APPLICATION OF THIN LAYER CHROMATOGRAPHY FOR LEMON BALM HERB IDENTIFICATION

L. V. Vronska

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Summary: there was proposed chromatographic system for identification by thin-layer chromatography of flavonoids and cinnamic acids in lemon balm herb. The identification method of herbs is recommended to provide on lyuteolin-7-O-glucoside, chlorogenic, rosmarinic and caffeic acids presence.

Key words: lemon balm herb, flavonoids, cinnamic acids, thin layer chromatography.

РОЗРОБКА ТА ВАЛІДАЦІЯ МЕТОДИКИ ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОФІЛІВ РОЗЧИНЕННЯ ТАБЛЕТОК ВАЛАЦИКЛОВІРУ ГІДРОХЛОРИДУ

© С. М. Гурєєва, Ю. А. Кондратова, А. В. Заїдзе, О. М. Яковенко, А. М. Стельмах

Відкрите акціонерне товариство «Фармак»

Резюме: розроблено ВЕРХ-методику кількісного визначення валацикловіру гідрохлориду для дослідження профілів вивільнення діючої речовини з таблеток валацикловіру гідрохлориду по 500 мг, вкритих оболонкою, отриманих методом вологої грануляції. Досліджено валідаційні характеристики розробленої методики, встановлено, що вона є придатна для визначення вивільнення валацикловіру гідрохлориду з ГЛФ.

Ключові слова: профілі вивільнення, валідація, високоефективна рідинна хроматографія, кількісне визначення, валацикловіру гідрохлорид.

Вступ. Головним завданням вітчизняного фармацевтичного виробника є створення сучасних ефективних, безпечних та доступних ліків з відповідною оригінальним препаратам біоеквівалентністю.

При розробці твердих лікарських форм велике значення надається вивченню ступеня вивільнення діючих речовин у часі в середовищах з різним показником кислотності (рН). Дані таких досліджень використовуються як для вибору остаточного складу препарату, так і в подальшому, зокрема, при вивченні біоеквівалентності. Фармако-технологічний тест «Розчинення» – основа вивчення біоеквівалентності препарату *in vitro*. Цей тест використовується для підтвердження якості препарату в рутинному аналізі, але може й відрізнитися обраним середовищем. Наприклад, з економічної та ергономічної точки зору як середовище розчинення зручно використовувати воду Р. Вибір середовища для вивчення кінетики вивільнення діючої речовини має бути обґрунтованим: враховувати фізико-хімічні властивості АФІ та моделювати рН відповідно до рН різних відділів ШКТ людини.

Вивчення біоеквівалентності є працемістким дослідженням, яке вимагає проведення специфічних клінічних досліджень та аналізу численних зразків високочутливими методами (хромато-мас-спектрометрія, тандемна мас-спектрометрія інші) з високою вартістю досліджень. Тому попередньо проводяться численні дослідження *in vitro*. Відповідність кінетики вивільнення діючої речовини розроблених препаратів оригінальним препаратам може, з певною імовірністю, прогнозувати аналогічну кінетику в експерименті *in vivo*.

Аналітична методика для дослідження вивільнення діючої речовини повинна враховувати

природу АФІ і природу плацебо оригінального та відтвореного препарату, бути селективною, зручною, експресною.

Мета роботи – розробка та валідація ВЕРХ-методики кількісного визначення валацикловіру гідрохлориду при дослідженні кінетики його вивільнення з ГЛФ.

Методи дослідження. Проведений літературний пошук показав, що на момент розробки препарату ні валацикловіру гідрохлорид, ні препарат на його основі у Фармакопеях та інших наукових джерелах не були описані [5]. При розробці аналітичної методики було проведено оцінку розчинності субстанції в широкому діапазоні буферних розчинів відповідно біофармацевтичної кваліфікаційної системи. Встановлено, що субстанція валацикловіру гідрохлориду належить до речовин з високою розчинністю. Також було встановлено, що у буферних розчинах зі значенням рН близьким до нейтрального, зокрема 6.8, відбувається розклад валацикловіру гідрохлориду. Оскільки цей процес є не прогнозованим, то дослідження профілів розчинення в таких середовищах проводити недоцільно.

При виборі методу визначення було вирішено використовувати метод рідинної хроматографії з спектрофотометричним детектором як найбільш селективний серед доступних методів, оскільки поведінка плацебо оригінального препарату невідома.

Досліджуючи різні хроматографічні системи, було встановлено, що вимоги придатності хроматографічної системи виконуються при застосуванні хроматографічної колонки Hypersil BDS C18 250×4,6 мм з розміром часток 5 мкм (виробник Thermo Scientific) і рухомої фази – суміші 2,72 г/л калію дигідрофосфату Р (буферний роз-

чин з рН = 4,7) і метанолу у співвідношенні від 80 % до 20 % (градієнтне елюювання). Запропонована хроматографічна система забезпечувала експресність аналізу та необхідні харак-

теристики придатності хроматографічної системи при тривалому використанні. Час утримування валацикловіру гідрохлориду за таких умов складає близько 4 хв (рис. 1).

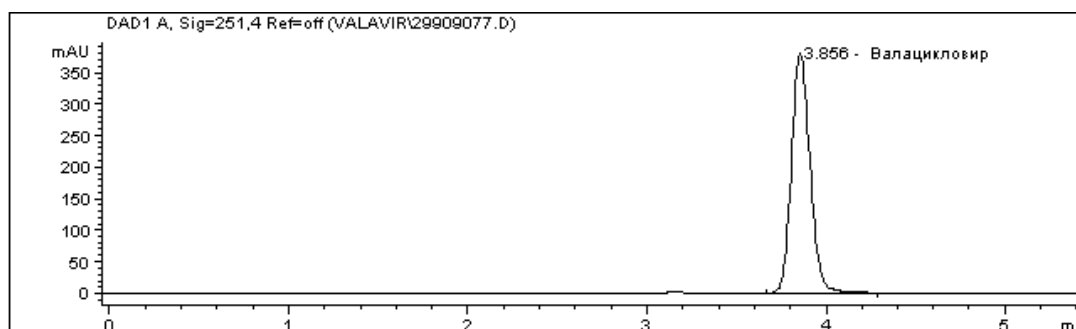


Рис. 1. Типова хроматограма випробовуваного розчину.

Вміст валацикловіру гідрохлориду, що перейшов у розчин, у відсотках, розраховували з урахуванням коефіцієнта перерахунку валацикловіру гідрохлориду на валацикловір (0,8988), та урахуванням вмісту води у робочому стандартному зразку, оскільки ця речовина є дуже гігроскопічною, що може значно вплинути на кінцевий результат. Згідно з одержаними даними будували графік залежності кількості вивільненого з таблетки валацикловіру гідрохлориду (%) від часу (хв).

Наступним кроком дослідження було проведення валідації запропонованої методики згідно з вимогами Державної фармакопеї України (монографія «Валідація аналітичних методик і випробувань») [1].

В умовах методики було вивчені наступні валідаційні характеристики: специфічність, діапазон застосування, лінійність, точність і правильність.

Результати й обговорення. Вивчення профілів розчинення референтного та дослідного препарату проводять у трьох середовищах з різним показником кислотності. Характер розчинення твердого лікарського засобу в середовищах з різним рН залежить від складу препарату та фізико-хімічних властивостей діючої і допоміжних речовин.

Як було зазначено, валацикловіру гідрохлорид є нестійким у середовищі з рН 6,8, тому профілі розчинення вивчали у двох, рекомендованих ДФУ, середовищах з рН = 1,2 і рН = 4,5.

При валідації методики «Кінетика розчинення» перед дослідником постає два завдання: визначення діапазону застосування методики для кожного середовища і обґрунтування критеріїв для порівняння отриманих валідаційних даних. Зазвичай необхідний діапазон значно ширший, ніж для звичайного тесту «Розчинення», отже, забезпечити відповідність отриманих даних, розрахованим критеріям складніше. Іноді

необхідно вводити додатковий стандартний розчин для кількісних розрахунків у випробовуваних зразках з низьким відсотком вивільнення діючої речовини. В такому випадку валідація методики складається з двох субчастин, для кожної з яких обирається власний діапазон застосування та окремо розраховуються критерії.

Специфічність аналітичної методики доведено шляхом порівняння хроматограм розчину плацебо, виготовленого за технологією приготування таблеток, хроматограм розчину порівняння і хроматограм рухомої фази. Показана відсутність інтерференції піку валацикловіру, який визначається за методикою, з піками будь-якого з компонентів плацебо препарату та рухомої фази.

Діапазон застосування методики було визначено з урахуванням ступеня вивільнення діючої речовини у кожній точці відбору проб при дослідженні кінетики розчинення препарату. Оскільки препарат має різну розчинність у кислих (рН 1,2) і слабо кислих (рН 4,5) середовищах, то для зазначених середовищ були обрані наступні інтервали охоплення методики:

- 15 – 120 % відносно концентрації валацикловіру гідрохлориду в розчині порівняння для середовища з рН 4,5;
- 50 – 130 % відносно концентрації валацикловіру гідрохлориду в розчині порівняння для середовища з рН 1,2.

Лінійність, точність, правильність методики досліджувались з використанням об'єднаної схеми експерименту. У зазначених вище діапазонах концентрацій діючої речовини були виготовлені модельні розчини з використанням як розчинника середовищ рН = 1,2 та рН = 4,5 та побудовані графіки залежності площі піку валацикловіру від концентрації. Отримані після статистичної обробки дані щодо лінійності, точності та правильності наведені у таблицях 1, 2.

Таблиця 1. Результати дослідження лінійності кількісного визначення валацикловіру гідрохлориду за методикою «Кінетика розчинення»

Найменування параметра	Значення		Критерії параметрів лінійної залежності	
	pH 1,2	pH 4,5	pH 1,2	pH 4,5
b	1,01576	0,98731	-	-
s_b	0,00975	0,00575	-	-
$ a $	0,50195	0,20739	$\leq 1,92$	$\leq 1,20$
s_a	0,93188	0,42293	-	-
s_0	0,99968	0,67160	-	-
s_0/b	0,75897	0,68023	$\leq 1,58$	
r	0,99968	0,99983	$\geq 0,99839$	$\geq 0,99779$

Таблиця 2. Валідаційні характеристики кількісного визначення валацикловіру гідрохлориду за методикою «Кінетика розчинення»

Валідаційна характеристика	pH 1,2	pH 4,5	Критерій, %
Правильність Δ , %	0,95	0,85	$\leq 0,96$
Точність* Δ_z , %	1,29	2,56	$\leq 3,0$

Примітка. – *для розрахунку використовували односторонній критерій Стюдента для імовірності 95 % і числа ступенів свободи $n-1$, де n – обсяг вибірки (число точок прямої).

Таким чином, отримані дані свідчать, що для запропонованої методики виконуються критерії щодо лінійності, точності та правильності.

Внутрішньолабораторну точність досліджено не було, адже методика контролю вивільнення діючої речовини у часі з готової лікарської форми не потребує відтворення її в інших лабораторіях різними аналітиками. Вивчення кінетики розчинення препарату проводиться одним аналітиком на одному й тому ж обладнанні в дослідній лабораторії. Тому вплив внутрішньолабораторних варіацій нівелюється.

Окремо досліджено поведінку діючої речовини у середовищі з pH 6,8.

Як було зазначено вище, валацикловіру гідрохлорид у такому середовищі є нестійким: деструкція молекули відбувається достатньо швидко. Для вивчення цього явища були проведені додаткові дослідження щодо поведінки валацикловіру гідрохлорид в середовищі розчинення з pH 6,8.

Отримане співвідношення «знайдено до введеного, %» свідчило про зменшення частки ва-

лацикловіру гідрохлориду в аналізованих зразках від першого до дев'ятого модельного розчину (від 93,25 % у першому до 85,90 % – у дев'ятому модельних розчинах). Таким чином, з врахуванням часу, необхідного для аналізу одного заколу (близько 5 хв), ступінь розкладу валацикловіру гідрохлориду складає близько 1 % за 15 хв. Втрата 7 % діючої речовини у першому модельному розчині є наслідком розкладу діючої речовини за час, витрачений на всю пробопідготовку при проведенні експерименту, та час, необхідний для кондиціювання хроматографічної колонки.

Результати вивчення валідаційних характеристик методики визначення валацикловіру гідрохлориду у середовищі з pH = 6,8 наведені у таблицях 3, 4.

Таким чином:

- вимоги щодо вільного члена лінійної залежності для методики не виконуються ($a > 1,92$);
- довірчий інтервал збіжності результатів (Δ_z , %) перевищує максимально припустиму невизначеність аналізу;

Таблиця 3. Результати дослідження лінійності кількісного визначення валацикловіру гідрохлориду за методикою «Кінетика розчинення» у середовищі з pH = 6,8

Найменування параметра	Значення	Критерії параметрів лінійної залежності
b	0,81334	-
s_b	0,00414	-
$ a $	5,94011	$\leq 1,92$
s_a	0,38935	-
s_0	0,32211	$\leq 1,58$
r	0,99991	$\geq 0,99865$

Таблиця 4. Валідаційні характеристики кількісного визначення валацикловіру гідрохлориду за методикою «Кінетика розчинення» у середовищі з рН = 6,8

Валідаційна характеристика	рН 6,8	Критерій, %
Правильність δ , %	11,46	$\leq 0,96$
Точність* Δ_z , %	5,10	$\leq 3,0$

Примітка – * для розрахунку використовували однобічний критерій Стюдента для імовірності 95 % і числа ступенів свободи $n-1$, де n – обсяг вибірки (число точок прямої).

– систематична похибка (δ , %) перевищує прийнятний критерій.

Отже, отримані результати свідчать про неприпустимість використання в якості середовища для «Кінетики розчинення» середовища з рН = 6,8 через хімічну нестійкість валацикловіру гідрохлориду в даному середовищі. В середовищах розчинення з водневим показником, близьким до нейтрального та вище, діюча речовина гідролізується до вихідних продуктів синтезу – ацикловір та валін. Валін, що з'являється в результаті розкладу, не детектується.

Висновки. В результаті проведених досліджень розроблено та провалідовано ВЕРХ-ме-

тодику кількісного визначення валацикловіру гідрохлориду для вивчення кінетики розчинення його таблеток, вкритих оболонкою у двох рекомендованих ДФУ* середовищах з водневим показником рН = 1,2 та рН = 4,5.

Результати проведених валідаційних досліджень доводять можливість застосування даної методики та дозволяють стверджувати, що отримані за методикою результати є достовірними.

Встановлено, що через хімічну нестійкість валацикловіру гідрохлориду, неможливе проведення «Кінетики розчинення» у нейтральному та лужному середовищах.

Література

1. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-ше вид. – Доповнення 2. – Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – 620 с.
2. Ершов Ф. И. Антивирусные препараты / Ф. Ершов. – М.: Медицина, 1998. – 192с.
3. Носач Л. М. Антивирусні хіміопрепарати / Л. Носач //

- Журнал практичного лікаря. – 2004. – № 5. – С. 35–39.
4. Носач Л. М., Повниця О. Ю. Доклінічні дослідження специфічної антивірусної дії лікарських засобів у культурі клітин на моделі аденовірусу. Методичні рекомендації / Л. Носач, О. Повниця // Вісник фармакології та фармації. – 2007. – №9. – С. 52–56.
5. Who Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. WHO Technical Report 937.

РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРОФИЛЕЙ РАСТВОРЕНИЯ ТАБЛЕТОК ВАЦИКЛОВИРА ГИДРОХЛОРИДА

С. Н. Гуреева, Ю. А. Кондратова, А. В. Заидзе, А. Н. Яковенко, А. Н. Стельмах

Открытое акционерное общество «Фармак»

Резюме: разработано ВЭЖХ-методику количественного определения валацикловира гидрохлорида для исследования профилей высвобождения действующего вещества из таблеток валацикловира гидрохлорида по 500 мг, покрытых оболочкой, полученных методом влажного гранулирования. Исследованы валидационные характеристики разработанной методики, установлено, что она приемлема для определения валацикловира гидрохлорида согласно методики «Кинетика растворения».

Ключевые слова: профили растворения, валидация, высокоэффективная жидкостная хроматография, количественное определение, валацикловира гидрохлорид.

DEVELOPMENT AND VALIDATION OF THE DISSOLUTION OF THE PREPARATION VALACYCLOVIR HYDROCHLORIDE IN THE FORM OF THE TABLETS

S. M. Hureyeva, Yu. A. Kondratova, A. V. Zaidze, O. M. Yakovenko, A. M. Stelmah

Public Joint Stock Company «Farmak»

Summary: there was developed HPLC-method quantification of valacyclovir hydrochloride for the study of the active substance release profile of valacyclovir hydrochloride tablets in 500 mg film-coated, obtained by wet granulation. There was investigated characteristics of validation of the developed technique, found out that it is acceptable for determining of valacyclovir hydrochloride according to the methodology "Kinetics of dissolution"

Key words: dissolution profiles, validation, high-performance liquid chromatography, quantification, valacyclovir hydrochloride.

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

УДК 615.453.62:543.215.1:547.466.22]^54/062

РОЗРОБКА МЕТОДИКИ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ГЛІЦИНУ У ТАБЛЕТКАХ, ЩО МІСТЯТЬ МАГНІЙ АСПАРАГІНАТ, ГЛІЦИН І ТІОТРИАЗОЛІН

© М. М. Васенда, Л. В. Вронська, Л. С. Логойда, М. М. Михалків

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Резюме: розроблено спектрофотометричну методику для визначення вмісту гліцину у таблетках, що містять магній аспарагінат, гліцин і тіотриазолін. Методика базується на реакції утворення забарвленого продукту амінокислот з нінгідрином. Визначення гліцину в присутності магнію аспарагінату проводиться після попереднього комплексонометричного визначення магнію аспарагінату.

Ключові слова: магній аспарагінат, гліцин, тіотриазолін, нінгідрин, спектрофотометрія, кількісне визначення.

Вступ. На фармацевтичному ринку України присутній лише один вітчизняний лікарський засіб на основі органічної солі магнію – Аспаркам, що є недостатньо при щорічному зростанні захворювань, пов'язаних із гіпомагнезіємією [1].

Тому актуальним є розробка вітчизняних лікарських засобів на основі магнію, а саме магнію аспарагінату як монопрепарату, так і в комбінації з іншими лікарськими речовинами, такими, як вітамін В₆, гліцин та тіотриазолін. З метою зменшення кількості побічних ефектів, доцільно поєднувати препарати магнію з іншими речовинами, наприклад, з тіотриазоліном. Дане поєднання доцільно використовувати для попередження переривання вагітності [2]. Для посилення нейропротекторної активності іонів магнію створена комбінована форма, що містить сіль магнію та гліцин [3, 4].

Нами було розроблено склад та технологію таблеток на основі магнію аспарагінату, гліцину і тіотриазоліну [5, 6]. Для контролю якості препарату як у процесі дослідження складу і виготовлення, так і на стадії вивчення стабільності, необхідним є контроль вмісту активних фармацевтичних інгредієнтів. Тому метою нашої роботи була розробка методики кількісного визначення гліцину у таблетках на основі магнію аспарагінату, гліцину і тіотриазоліну.

Методи дослідження. Спектрофотометричні вимірювання проводили на спектрофотометрі Сагу 50 у видимій ділянці спектра.

При розробці методики використовували гліцин кваліфікації "осч" (Merck, Німеччина), як фотометричний реагент – нінгідрин С₉Н₄О₃СН₂О кваліфікації "чда" (V&V Pharma Industries, Індія). Додатково для дослідження використовували субстанції магнію аспарагінату (сертифікат № 01.06.2007) і тіотриазоліну (ФС 42У-11/151/37-671-00).

0,2 % розчин нінгідрину готували так: 0,2 г нінгідрину поміщали у мірну колбу місткістю

100 мл, додавали 50 мл води Р, розчиняли при постійному перемішуванні і доводили об'єм розчину водою Р до позначки.

Результати й обговорення. У досліджуваному поєднанні лікарських речовин найскладнішим завданням є визначення гліцину, оскільки як найпростіша амінокислота, він немає власних хромофорів, придатних для спектрофотометричної детекції. Тому безперспективними є спроби його прямого спектрофотометричного чи хроматографічного (у варіанті ВЕРХ із спектрофотометричним детектуванням) визначення. Неможливе застосування і газової хроматографії – амінокислоти розкладаються при нагріванні. Не маючи асиметричного атома Карбону, гліцин не може визначатись поляриметричним методом. Неможливе застосування різних хімічних методів, бо досліджуваною є комбінація АФІ, з яких нітрогеновмісними є всі. Тому вибір методу аналізу можна зупинити на спектрофотометрії з попередньою фотометричною реакцією або на рідинній хроматографії з кондуктометричним або рефрактометричним детектуванням. Оскільки остання є рідкістю як для фармацевтичних підприємств, так і лабораторій контролю якості, то найбільш оптимальним є застосування першого варіанту.

Тому при розробці методики кількісного визначення гліцину в таблетках на основі магнію аспарагінату, гліцину і тіотриазоліну (далі "Аспагліт") використовували спектрофотометричну реакцію отримання забарвленого продукту амінокислот із нінгідрином у водному середовищі.

В умовах отримання забарвленого продукту гліцин і аспарагінат-іон реагують з нінгідрином, оскільки є амінокислотами і ця реакція для них – спільна (рис. 1), тіотриазолін забарвленого продукту не утворює і його спектр має вигляд прямої лінії. В електронних спектрах поглинання розчинів

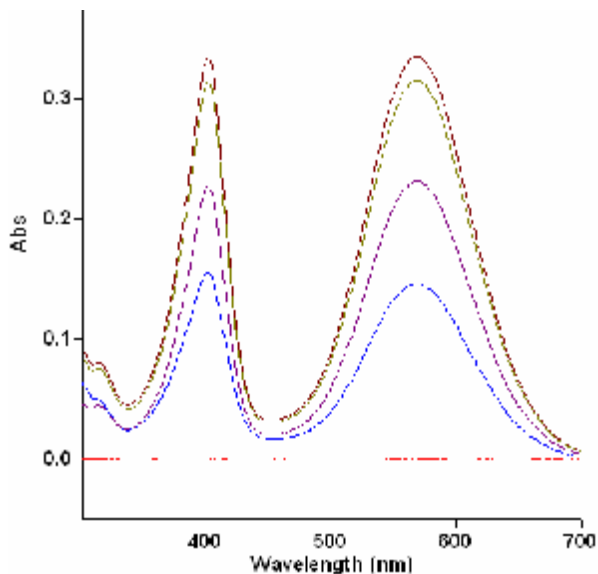


Рис. 1. Електронні спектри поглинання розчинів: 1 – магнію аспарагінату; 2 – гліцину; 3 – водного вилучення з таблеток “Аспагліт”; 4 – модельної суміші з магнію аспарагінату і гліцину, взятих у співвідношенні відповідно до складу таблетки.

гліцину і магнію аспарагінату, виготовлених в умовах проведення реакції з нінгідрином, спостерігається поява двох максимумів поглинання – при 400 нм і 568 нм. Смуга поглинання при 400 нм є більш селективною, оскільки є неширокою, тому саме вона обрана як аналітична довжина хвилі при кількісному визначенні.

З літературних джерел відомо, що для утворення забарвленого продукту, наприклад, гліцину з нінгідрином, необхідно витримувати молярне співвідношення гліцину до нінгідрину 1:1. Виходячи з цього, ми так вибирали концентрацію випробуваних розчинів магнію аспарагінату, гліцину і нінгідрину, щоб отримувати стійкі в часі розчини та відтворювані значення оптичних густин.

Виходячи з адитивності оптичних густин, при кількісному визначенні гліцину необхідно спочатку визначити вміст магнію аспарагінату комплексометричним методом і врахувати його внесок в загальну оптичну густина випробуваного розчину, що містив одночасно гліцин і магній аспарагінат, які переходять у водне вилучення з таблетки. Тоді оптична густина, отримана внаслідок взаємодії гліцину з нінгідрином у розчині в присутності магнію аспарагінату, буде розраховуватись, виходячи з оптичної густини випробуваного розчину, за формулою:

$$A_x = A - E \cdot \frac{m \cdot m_n}{b \cdot 100},$$

де A_x – оптична густина розчину гліцину з нінгідрином у водному вилученні з таблеток “Аспагліт”, отримана в умовах кількісного визначення;

A – оптична густина випробуваного розчину водного вилучення з таблеток “Аспагліт” з нінгідрином;

E – питомий показник світлопоглинання забарвленого продукту магнію аспарагінату з нінгідрином;

m – маса магнію аспарагінату в одній таблетці, знайдена за результатами комплексометричного титрування, в грамах;

m_n – маса наважки порошку розтертих таблеток “Аспагліт”, взята для аналізу, в грамах;

b – середня маса таблетки “Аспагліт”, в грамах.

Щоб розрахувати внесок магнію аспарагінату, необхідно було визначити питомий коефіцієнт світлопоглинання для його забарвленого продукту з нінгідрином.

Для визначення питомого показника світлопоглинання забарвленого продукту магнію аспарагінату з нінгідрином, ми готували з 5 наважок субстанції магнію аспарагінату п'ять стандартних розчинів, для яких в строго однакових умовах готувались 5 паралельних випробуваних розчинів. Вимірювали оптичну густина отриманих розчинів на спектрофотометрі в кюветі з товщиною шару 1 см при довжині хвилі 400 нм, використовуючи як розчин порівняння розчин, що містив воду Р і нінгідрин, оброблений аналогічно досліджуваному. Результати досліджень приведені в таблиці 1.

Таким чином, визначений нами питомий показник світлопоглинання забарвленого продукту магнію аспарагінату з нінгідрином становить 153,5.

Методика кількісного визначення гліцину, розроблена нами, подана нижче.

Випробуваний розчин 0,26 г (точна наважка) порошку розтертих таблеток поміщають в мірну колбу місткістю 100 мл, додають 50 мл теплої води (температура не вище 65 °С) Р, ретельно перемішують та струшують. Після охолодження об'єм розчину доводять водою до позначки, перемішують та фільтрують через паперовий фільтр “червона стрічка”, відкидаючи перші 5 мл фільтрату.

1 мл отриманого розчину поміщають в пробірку, додають 1,1 мл 0,2 % розчину нінгідрину і нагрівають при температурі 100 °С протягом 20 хв. Після охолодження розчину його кількісно переносять за допомогою води Р у мірну колбу місткістю 100 мл та доводять об'єм розчину водою Р до позначки і перемішують.

Стандартний розчин 0,059 г (точна наважка) стандартного зразка гліцину поміщають у мірну колбу місткістю 100 мл, розчиняють у воді Р та доводять об'єм розчину тим же розчинником до позначки. 1 мл отриманого розчину поміщають у пробірку і далі поступають так, як описано з випробуваним розчином, починаючи зі слів “... додають 1,1 мл 0,2 % розчину нінгідрину...”.

Таблиця 1. Результати визначення питомого коефіцієнта світлопоглинання забарвленого продукту магнію аспарагіату з нінгідрином при довжині хвилі $\lambda=400$ нм

№ за/п	Концентрація магнію аспарагіату, мкг/мл розчину	A	$E_{1cm}^{1\%}$
1	9,83	0,152 0,148 0,150 0,153 0,150	153,2
2	10,03	0,152 0,148 0,154 0,156 0,148	151,8
3	9,98	0,154 0,146 0,149 0,161 0,160	154,5
4	9,91	0,147 0,147 0,159 0,159 0,156	157,6
5	9,99	0,150 0,153 0,154 0,146 0,147	150,3

Розчин порівняння 1 мл води P поміщають у пробірку і далі виконують так, як описано з випробуваним розчином, починаючи зі слів "... додають 1,1 мл 0,2 % розчину нінгідрину...".

Через 1 год виміряють оптичну густину випробованого розчину і стандартного розчину відносно розчину порівняння на спектрофотометрі при довжині хвилі 400 нм в кюветі з товщиною шару 1 см.

Вміст гліцину (X) в грамах, рахуючи на середню масу таблетки, розраховують за формулою:

$$X = (A - E \cdot \frac{m \cdot m_n}{b \cdot 100}) \cdot m_0 \cdot b / (A_0 \cdot m_n),$$

де A – оптична густина випробовуваного розчину;

A_0 – оптична густина стандартного розчину;

E – питомий показник світлопоглинання забарвленого продукту магнію аспарагіату з нінгідрином;

m – маса магній аспарагіату в одній таблетці, знайдена за результатами комплексонометричного титрування, в грамах;

m_n – маса наважки порошку розтертих таблеток, в грамах;

m_0 – маса наважки стандартного зразка гліцину, в грамах;

b – середня маса таблетки, в грамах.

Результати кількісного визначення гліцину у модельному зразку таблеток згідно з розробленою методикою наведено в таблиці 2.

Таблиця 2. Результати визначення кількісного вмісту гліцину в таблетках "Аспагліт"

Лікарський препарат	Маса наважки порошку розтертих таблеток, г	Вміст гліцину, г	Метрологічні характеристики
Таблетки "Аспагліт"	0,2613	0,153	$\bar{X} = 0,148$ $\Delta X = 0,003$ $S = 6,6 \times 10^{-3}$ $\varepsilon = 2,02 \%$
	0,2593	0,156	
	0,2567	0,140	
	0,2608	0,145	
	0,2610	0,141	
	0,2603	0,150	

Таким чином, розроблена методика дає відтворювані результати і може застосовуватись для кількісного визначення гліцину у таблетках, що містять магнію аспарагінат, гліцин і тіотріазолін.

Висновки. Гліцин і магній аспарагінат у водних розчинах утворюють з нінгідрином забарвлений продукт з максимумами поглинання у спектрі при довжині хвилі 400 і 568 нм. Для кількісного визначення гліцину у таблетках, що містять магній

аспарагінат, гліцин і тіотріазолін, запропоновано аналітичну смугу поглинання при довжині хвилі 400 нм. Кількісне спектрофотометричне визначення гліцину з нінгідрином слід проводити після кількісного визначення магнію аспарагінату комплексометричним методом. Розроблена методика характеризується невеликим стандартним відхиленням, дозволяє отримувати відтворювані результати – відносна похибка визначення у межах 2 %.

Література

1. Васенда М. М. Аналіз фармацевтичного ринку комплексних лікарських засобів на основі солей магнію з вітаміном В₆ / М. М. Васенда, О. М. Кравець // Фармацевтичний часопис — 2007. — № 4. — С. 74-75.
2. Магнієвмісні препарати: фармакологічні властивості, застосування / [І. С. Чекман, І. Ф. Беленічев, Н. А. Горчакова та ін.] . — Запоріжжя – Київ, 2007. — 124 с.
3. Вплив композиції „Магнелонг”, гліцину, емоксипірину та пірацетаму на розвиток оксидативного стресу в мозку щурів з гострим порушенням мозкового кровообігу (ішемічний інсульт) / І. Ф. Беленічев, С. В. Горбачова, В. В. Головкін [та ін.] // Медична хімія. — 2006. — Т.8, № 3. — С. 107–110.
4. Розробка та дослідження лікувально-профілактичних засобів з амінокислотами і солями магнію для регулювання метаболічних процесів ЦНС у дітей :

- автореф. дис. канд. фармацевт. наук : спец. 15.00.01 «Технологія ліків та організація фармацевтичної справи» / О. О. Покотило. — Київ, 2009. — 22 с.
5. Вплив допоміжних речовин на показники якості таблеток «Аспагліт» / М. М. Васенда, Т. А. Трошований, І.Ф. Беленічев, Л.І. Кучеренко // Запоріжський медичинський журнал. — 2010. — № 5. — С. 211-214.
6. Дослідження впливу вмісту допоміжних речовин на основні показники таблеток, що містять магній аспарагінат, гліцин і тіотріазолін / М. М. Васенда, Л.І. Кучеренко Т. А. Трошований, І.Ф. Беленічев // Запоріжський медичинський журнал. — 2011. — № 3. — С. 80 -82.
7. Sabina Prochazkova. Quantitative determination of chitosans by ninhydrin / Sabina Prochazkova, M. Kjell Varum, Kjetill Ostgaard. // Carbohydrate Polymers. — 1999. — Vol. 38, I. 2. — P. 115–122

РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ГЛИЦИНА В ТАБЛЕТКАХ, СОДЕРЖАЩИХ МАГНИЙ АСПАРАГИНАТ, ГЛИЦИН И ТИОТРИАЗОЛИН

М. Н. Васенда, Л. В. Вронська, Л. С. Логойда, М. Н. Михалкив

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

Резюме: разработана спектрофотометрическая методика для определения содержания глицина в таблетках, содержащих магний аспарагинат, глицин и тиотриазолин. Методика основывается на реакции образования окрашенного продукта аминокислот с нингидрином. Определение глицина в присутствии магний аспарагината проводится после предварительного комплексометрического определения магний аспарагината.

Ключевые слова: магний аспарагинат, глицин, тиотриазолин, нингидрин, спектрофотометрия, количественное определение.

DEVELOPMENT OF GLYCINE QUANTITATIVE DETERMINATION METHODS IN TABLETS CONTAINING MAGNESIUM ASPARTATE, GLYCINE AND THYOTRIAZOLINUM

М. М. Vasenda, L. V. Vronska, L. S. Lohoyda, M. M. Mykhalkiv

Тernopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Summary: a spectrophotometric method is developed for the determination of glycine in tablets containing magnesium aspartate, glycine and thyotriazolinum. The technique is based on the reaction of colored product formation of amino acids with ninhydrin. Determination of glycine in the presence of magnesium aspartate is made after a preliminary determination of magnesium aspartate by complexometry.

Key words: magnesium aspartate, glycine, thyotriazolinum, ninhydrin, spectrophotometry, quantitative determination.

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

УДК 615.451.16:615.014.24:615.326

РОЗРОБКА МЕТОДИК ІДЕНТИФІКАЦІЇ ТА КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ФЛАВОНОЇДІВ У ПЛОДАХ СОФОРИ ЯПОНСЬКОЇ (*SOPHORA JAPONICA L.*)

© О. Ю. Галкін, А. Г. Котов¹

Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут», Київ
ТОВ «Універсальне агентство «ПРО-ФАРМА», Київ

¹ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» МОЗ України, Харків

Резюме: проведено розробку методик ідентифікації та кількісного визначення флавоноїдів у плодах софори японської. Для проведення якісного аналізу сировини проводили ідентифікацію флавоноїдів методом тонкошарової хроматографії. Для кількісного аналізу плодів софори проводили визначення суми флавоноїдів у перерахунку на рутин. Вивчені валідаційні характеристики методики кількісного визначення (специфічність, діапазон застосування, лінійність і прецизійність) виявилися цілком задовільними для даного виду аналізу. На основі отриманих даних можливе формування відповідних розділів АНД на сировину.

Ключові слова: плоди софори японської, ідентифікація, кількісне визначення, флавоноїди, стандартизація.

Вступ. Препарати плодів софори японської виявляють бактерицидну дію проти золотистого стафілокока і кишкової палички. Настойку плодів рослини призначають при хворобах шлунка і дванадцятипалої кишки, виразковому коліті, хворобах печінки, черевному тифі, геморої, інвазії гельмінтами. Також настойку застосовують при опіках і відмороженнях, травматичних ураженнях, при фурункулах, карбункулах, маститі, трофічних виразках, псоріазі – у формі зрошень, промивань, змазувань, накладання тампонів. Настойку втирають у шкіру голови проти випадання волосся. З неї роблять компреси при ячменях, ванночки при грибкових захворюваннях шкіри та екземі [1-7].

Основною складовою частиною біологічно активних речовин софори японської є рутин, який являє собою глюкорамноглікозид кверцетину, його виявлено в пуп'янках, квітках, молодих листках та плодах рослини. В останніх у період їх дозрівання міститься близько восьми флавоноїдів: окрім рутину, в них ідентифіковано кемпферол-3-софорозид, кверцетин-3-рутинозид, геністеїн-4-софорабіозид тощо [3, 5, 8].

Розробка методик аналізу плодів софори японської є актуальною науковою задачею.

Мета роботи – розробка методик ідентифікації та кількісного визначення флавоноїдів у плодах софори японської (*Sophora Japonica L.*), а також формування рекомендацій щодо відповідних розділів Аналітичної нормативної документації на сировину.

Методи дослідження. Об'єк дослідження – плоди софори японської (*Sophora Japonica L.*),

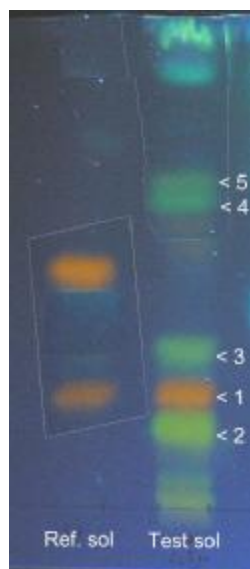
заготовлені у Криму у жовтні 2008 р. Критерії стандартизації для лікарської рослинної сировини (ЛРС) визначені у Державній Фармакопеї України (ДФУ) у загальній монографії «Лікарська рослинна сировина» [9–12]. Одними із найважливіших показників якості ЛРС є ідентифікація та кількісне визначення [9–13].

Результати й обговорення. Оскільки плоди софори при вологості більше 10% практично неможливо подрібнити і просіяти крізь сито (500), перед проведенням аналізу за такими показниками, як «Ідентифікація. Флавоноїди», «Кількісне визначення. Флавоноїди» тощо, сировину перед подрібненням додатково висушують до вмісту вологи 3–6% при температурі 70 °С. Висушену сировину подрібнюють (500) та використовують для проведення контролю якості. При розрахунках враховують загальну втрату в масі при висушуванні.

Ідентифікація (флавоноїди). За літературними даними [3, 6, 7] хімічний склад софори представлений в основному різними флавоноїдами – похідними кверцетину. На стадії підготовки зразків екстракцію сировини проводили метанолом. При хроматографії як випробуваний розчин наносили спиртовий розчин, а як розчин порівняння використовували спиртовий розчин рутину, гіперозиду. Хроматографували в системі розчинників: кислота мурашина безводна Р – вода Р – етилацетат Р (10:10:80). Після висушування при температурі від 100 до 105 °С пластинку обприскували розчином 10 г/л аміноетилового ефіру дифенілборної кислоти Р у метанолі Р. Потім пластинку обприскували розчином 50 г/л

макроголу 400 Р у метанолі Р, сушили на повітрі протягом 30 хвилин. Хроматограми переглядали в УФ-світлі за довжини хвилі 366 нм. Хроматографічний профіль випробовуваного розчину описували відносно рутину і гіперозиду на хроматограмі розчину порівняння. На хроматограмі випробовуваного розчину (рис. 1) мають виявлятися: жовтаво-коричнева флуоресціююча зона на рівні зони рутину на хроматограмі роз-

чину порівняння (1); нижче (2) та безпосередньо вище (3) неї – дві жовто-зелені флуоресціюючі зони та дві слабо розділені жовто-зелені флуоресціюючі зони (4, 5), розташовані вище зони гіперозиду на хроматограмі розчину порівняння. За результатами проведених експериментів можна зробити висновок, що вибрані умови дозволяють ідентифікувати згадані зони як флавоноїди софори (рис. 1).



гіперозид: жовто-оранжева ФЗ

рутин: жовто-оранжева ФЗ

Розчин порівняння

Верхня частина пластинки

жовто-зелена ФЗ

жовто-зелена ФЗ

жовтаво-зелена ФЗ

жовто-оранжева ФЗ

жовто-зелена ФЗ

Випробовуваний розчин

Рис. 1. Хроматограми випробовуваного розчину і розчину порівняння рутину і гіперозиду (із схемою зон, що обов'язково повинні виявлятися): ФЗ – флуоресціююча зона.

Кількісне визначення (флавоноїди). Як було зазначено вище, основними флавоноїдами даного виду ЛРС є похідні кверцетину (рутин як домінуючий компонент). Тому при розробці методики кількісного визначення за основу обрано методу, описану у Європейській Фармакопеї (ЄФ) (5 вид.) [13] та деяких національних частинах монографій на ЛРС у ДФУ [14, 15], що є уніфікованою для визначення аналогічних флавонолопохідних у таких видах сировини, як трава собачої кропиви, квітки календули, листя берези тощо. Методика полягає в такому: наважку сировини піддають кислотному гідролізу в середовищі ацетону, отримані аглікони флавоноїдів екстрагують етилацетатом і далі вимірюють оптичну густину комплексу агліконів із хлористим алюмінієм у середовищі етилацетат-метанол-оцтова кислота при довжині хвилі 425 нм. У випадку, коли домінуючими компонентами флавоноїдної фракції є похідні кверцетину, максимум поглинання при 425 нм зумовлений здебільшого поглинанням комплексу кверцетину із хлористим алюмінієм.

Відповідно до згаданої методики, вміст суми флавоноїдів розраховують, використовуючи питомий показник поглинання гіперозиду, що в

умовах визначення дорівнює 500. Зважаючи на те, що в плодах софори основним компонентом серед флавоноїдів є рутин, запропоновано вміст зазначених БАР в сировині перераховувати на рутин, для чого в формулу розрахунку введено молекулярні маси гіперозиду і рутину.

При розробці методики, насамперед, вимірювали УФ-спектр випробовуваного розчину сировини і визначений максимум поглинання. У результаті було встановлено, що максимум поглинання знаходиться за довжини хвилі (425 ± 2 нм), що дозволило використовувати методику ЄФ і визначати вміст суми флавоноїдів у плодах софори в перерахунку на рутин (рис. 2).

Для перевірки повноти витягу флавоноїдів із сировини шрот після чотирикратної екстракції ацетоном додатково обробляли тим же розчинником в аналогічних умовах і далі проводили визначення суми флавоноїдів за описаною методикою. Отримані при цьому оптичні густини розчинів (фонове поглинання) мали значення близько 0,004. Таким чином, фонове поглинання в умовах методики мало статистично незначуще значення, що, у свою чергу, свідчило про повноту екстракції визначуваних БАР, а також

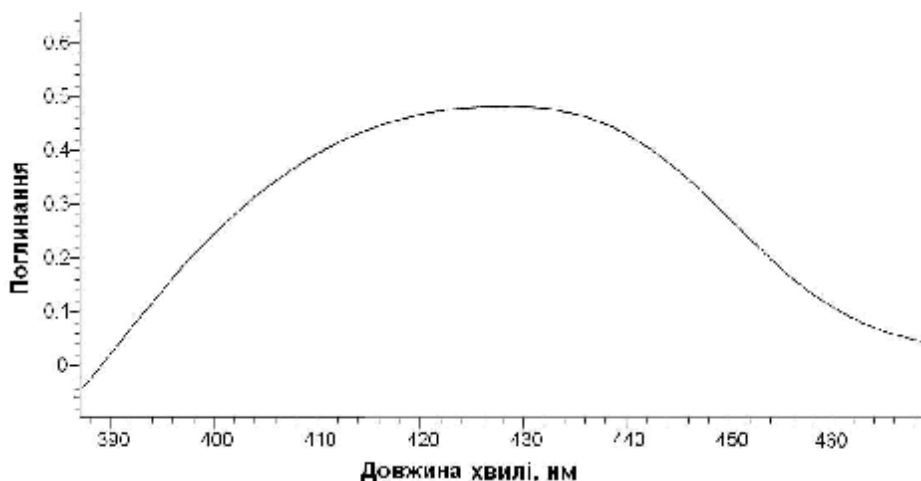


Рис. 2. Спектр поглинання випробовуваного розчину плодів софори, отриманого в умовах визначення.

про те, що методика характеризується достатньою специфічністю.

Для перевірки лінійності методики проведено експеримент. Були отримані ацетонові роз-

чини сировини в інтервалі від -50 до +250 % від номінальної концентрації, і в даних розчинах за розробленою методикою визначено вміст суми флавоноїдів (рис. 3).

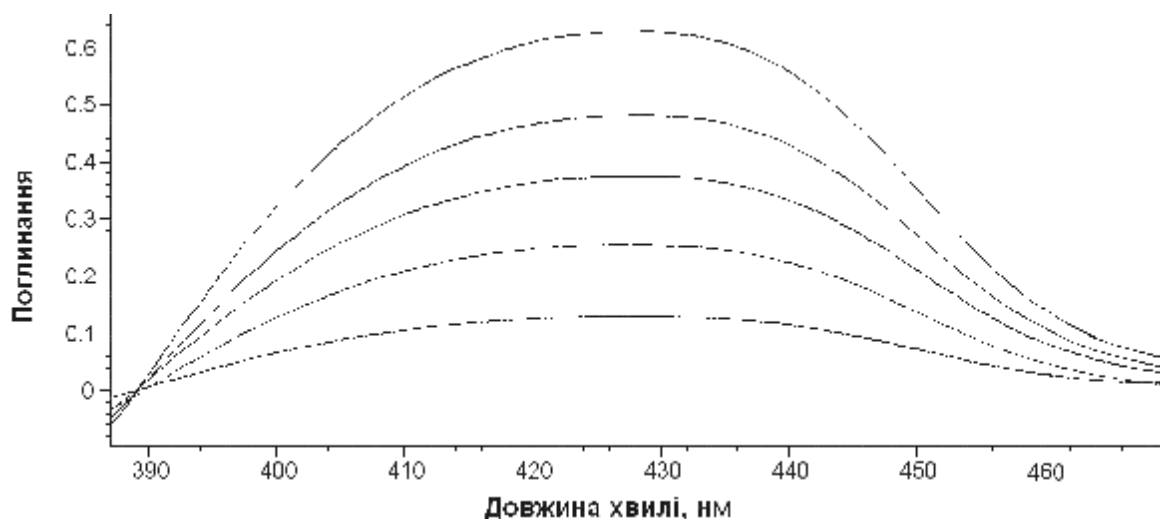


Рис. 3. Спектри поглинання випробовуваних розчинів плодів софори, отримані при визначенні лінійності методики.

Отримана залежність оптичної густини (Y) від концентрації сировини в розчині (X) наведена на рисунку 4 і виражається у вигляді рівняння: $Y = A + B \times X$, де $A = -0,00271$, $B = 0,60811$, з цілком задовільним коефіцієнтом кореляції $R = 0,99961$.

На підставі отриманих даних було встановлено, що в межах вимірюваних концентрацій (2,25 – 11,25 г суми флавоноїдів у 100 г сировини) залежність оптичної густини від концентрації має лінійний характер, тобто дана методика лінійна в діапазоні -50 до + 250 % від знайденого вмісту суми флавоноїдів.

Крім того, отримане значення коефіцієнта

$A (-0,00271)$ статистично незначуще відрізнялося від нуля, що свідчило про незначущий внесок інших компонентів сировини в кількісне визначення флавоноїдів та про достатню специфічність даної методики.

Вивчено прецизійність результатів визначення вмісту суми флавоноїдів у сировині однієї серії паралельно з 5 наважок сировини (результати наведено у таблиці 1). Вміст суми флавоноїдів в сировині в перерахунку на рутин має бути не менше 4,5 % (регламентацію подано відповідно до експериментальних даних, одержаних при аналізі трьох серій сировини ($X_{c.1} = 5,70$ %, $X_{c.2} = 4,85$ %, $X_{c.3} = 4,7$ %)).

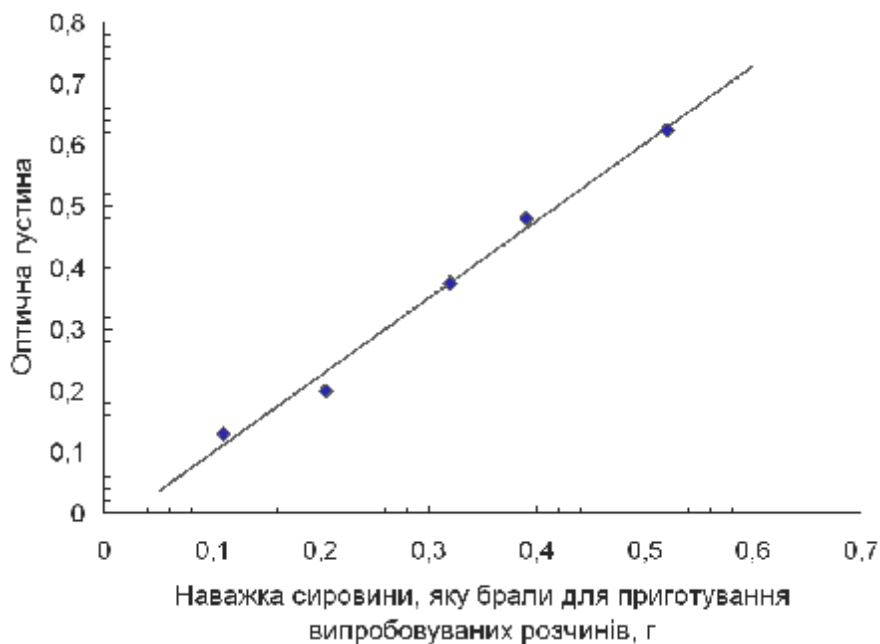


Рис. 4. Графік залежності оптичної густини від концентрації плодів софори при перевірці лінійності методики кількісного визначення суми флавоноїдів.

Таблиця 1. Результати вивчення прецизійності методики кількісного визначення суми флавоноїдів в плодах софори

X, %	f	$X_{\text{ср.}}$	S^2	S	P, %	t (P,f)	$\Delta X, \%$	ΔX	$\epsilon, \%$
5,81	4	5,73	$4,719 \times 10^{-3}$	$6,87 \times 10^{-2}$	95	2,776	$1,907 \times 10^{-1}$	$8,529 \times 10^{-2}$	1,49
5,65									
5,79									
5,73									
5,68									

Висновки. Для якісного аналізу плодів софори японської вирішено проводити ідентифікацію флавоноїдів методом тонкошарової хроматографії. Для проведення кількісного аналізу запропоновано визначати суму флавоноїдів у перерахунку на рутин. Валідаційні характери-

стики методики кількісного визначення (діапазон застосування, специфічність, лінійність і прецизійність) виявився цілком задовільними для даного виду аналізу. На основі отриманих даних можливе формування відповідних розділів АНД на сировину.

Література

1. Визначник рослин України. – К.: Урожай, 1965. – 696 с.
2. Визначник рослин УРСР. – Х.: Комуніст, 1950. – С. 560-561.
3. Ибрагимов Ф. И. Основне лекарственные средства китайской медицины / Ф. И. Ибрагимов, В. С. Ибрагимова. – М.: МЕДГИЗ, 1960. – С. 246-248.
4. Справочник по заготовкам лекарственных растений / Д. С. Ивашин, З. Ф. Катина, И. З. Рыбачук и др. – К.: Урожай, 1983. – С. 223-224.
5. Ковальов В. М. Фармакогнозія з основами біохімії

- рослин / В. М. Ковальов, О. І. Павлій, Т. І. Ісакова; за ред. В. М. Ковальова. – Х.: Прапор, 2000. – 703 с.
6. Мамчур Ф. І. Довідник з фітотерапії / Ф. І. Мамчур. – К.: Здоров'я, 1986. – 280 с.
7. Муравьева Д. А. Тропические и субтропические лекарственные растения / Д. А. Муравьева. – М.: Медицина, 1983. – С. 276-277.
8. Mosyakin S. L. Vascular plants of Ukraine. A nomenclatural checklist / S. L. Mosyakin, M. M. Fedoronchuk. – К.: М. G. Kholodny Institute of Botany of NAS of Ukraine, 1999. – P. 219-220.

9. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Науково експертний фармакопейний центр». 1-ше вид. – Х.: PIPEГ, 2001. – 556 с.
10. Державна Фармакопея України. Допов. 1. / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». 1-ше вид. – Х.: PIPEГ, 2004. – 520 с.
11. Державна Фармакопея України. Допов. 2. / Державне п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». 1-ше вид. – Х.: PIPEГ, 2008. – 620 с.
12. Державна Фармакопея України. Допов. 3. / Державне п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». 1-ше вид. – Х.: PIPEГ, 2009. – 280 с.
13. European Pharmacopoeia. 5th ed. – Strasbourg: Council of Europe, 2006. – P. 2723-2724.
14. Котова Э. Э. Вопросы введения в ГФУ монографии «Зверобой» / Э. Э. Котова // Фармаком. – 2007. – № 2. – С. 26-33.
15. Котов А. Г. Дослідження з розробки та введення монографій на лікарську рослинну сировину до Державної Фармакопеї України / А. Г. Котов // Фармаком. – 2009. – № 1. – С. 5-19.

РАЗРАБОТКА МЕТОДИК ИДЕНТИФИКАЦИИ И КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФЛАВОНОИДОВ В ПЛОДАХ СОФОРЫ ЯПОНСКОЙ (SOPHORA JAPONICA L.)

О. Ю. Галкин, А. Г. Котов¹

Национальный технический университет Украины «Киевский политехнический институт», Киев
ООО «Универсальное агентство «ПРО-ФАРМА», Киев

¹ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств» МЗ Украины, Харьков

Резюме: проведена разработка методик идентификации и количественного определения флавоноидов в плодах софоры японской. Для проведения качественного анализа сырья проводили идентификацию флавоноидов методом тонкослойной хроматографии. Для количественного анализа плодов софоры проводили определение суммы флавоноидов в пересчете на рутин. Валидационные характеристики методики количественного определения (диапазон применения, специфичность, линейность и точность) оказались вполне удовлетворительными для данного вида анализа. На основе полученных данных возможно формирование соответствующих разделов АНД на сырье.

Ключевые слова: плоды софоры японской, идентификация, количественное определение, флавоноиды, стандартизация.

DEVELOPMENT OF METHODS OF IDENTIFICATION AND QUANTITATIVE ANALYSIS OF FLAVONOIDS IN FETUS OF SOPHORA JAPANESE (SOPHORA JAPONICA L.)

O. Yu. Halkin, A. H. Kotov¹

National Technical University of Ukraine «Kyiv Polytechnic Institute», Kyiv
Universal agency «PRO-PHARMA» Ltd., Kyiv

¹SE «Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center of Drugs Quality», Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv

Summary: a development of methods for identification and quantitative analysis of flavonoids in sophora fruits was made. For the qualitative analysis the identification of flavonoids by thin layer chromatography was conducted. For quantitative analysis of sophora fruits determination of the amount of flavonoids in terms of routine was performed. Validation characteristics (range, specificity, linearity and accuracy) of method of the quantitative analysis were quite satisfactory for this type of analysis. It is possible to form relevant sections of Analytical documentation based on the findings.

Key words: sophora fruits, identification, assay, flavonoids, standardization.

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ АСОРТИМЕНТУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ФАРМАКОТЕРАПІЇ КИШКОВИХ ДИСБІОЗІВ В УКРАЇНІ ТА ПОЛЬЩІ

© О. Л. Гром, І. Л. Чухрай, Д. П. Холєвка

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Резюме: вивчено асортимент зареєстрованих в Україні та Польщі лікарських засобів для лікування кишкових дисбіозів. Проведено аналіз досліджуваних лікарських засобів за такими характеристиками: фірма-виробник, форма випуску, порядок відпуску з аптек.

Ключові слова: дисбактеріоз, дисбіоз, пробіотики, пребіотики.

Вступ. В останні роки значного поширення набувають дисбіотичні розлади шлунково-кишкового тракту людини. Крім того, зростає кількість несприятливих факторів навколишнього середовища (екологічні, психоемоційні, техногенні та ін.), які викликають вказані порушення. Тому вивчення ринку лікарських засобів, які використовують для профілактики та лікування кишкових дисбіозів є надзвичайно актуальним.

Кишковий дисбактеріоз (від слів *dis* – порушення та *bacteria* – бактерія) – порушення кількісного і якісного складу, а також властивостей бактерійної кишкової мікрофлори. При дисбіозі відбуваються зміни не тільки популяцій бактерій, а й вірусів і грибів [4].

Для лікування та профілактики дисбіотичних розладів використовують такі групи лікарських препаратів: пробіотики, пребіотики та синбіотики [2].

Згідно з визначенням ВООЗ, *пробіотики* – апатогенні для людини бактерії, які мають антагоністичну активність до патогенних і умовно патогенних бактерій та забезпечують відновлення нормальної мікрофлори [3]. *Пребіотики* – препарати немікробного походження, які здатні здійснювати позитивний вплив на організм людини через селективну стимуляцію росту або посилення метаболічної активності нормальної мікрофлори кишечника. *Синбіотики* (комбінація пробіотиків і пребіотиків) позитивно впливають на стан здоров'я організму-хазяїна, покращуючи виживання і приживання в кишечнику живих бактерійних добавок, вибірково стимулюючи ріст та активацію метаболізму ендогенних лакто- і біфідобактерій. На даний час в Україні синбіотики зареєстровані як спеціальні харчові продукти [1].

Методи дослідження. Використовували методи інформаційного пошуку, порівняння та системного аналізу. Об'єктами дослідження були: Державний реєстр лікарських засобів України [5], Відомість лікарських засобів, допущених до обігу

на території Польщі [6] та Відомість лікарських засобів, допущених до обігу на підставі дозволів, виданих через раду Європейського Союзу [7]. При дослідженні зареєстрованих лікарських засобів для лікування кишкових дисбіозів ми дотримувалися АТХ-класифікації, за якою всі аналізовані препарати належать до групи А – Засоби, які впливають на травну систему і метаболізм. За 2 підрівнем АТХ-класифікації пробіотики належать до групи А07, пребіотики – А06 (лікарські засоби, що вміщують лактулозу) та А03 (хілак та хілак-форте).

Результати й обговорення. Станом на 01.01.2011 р. в Україні зареєстровано 44 лікарські засоби, які використовують для лікування кишкових дисбіозів, з них 35 належать до групи пробіотиків та 9 – пребіотики (табл. 1).

У Польщі зареєстровано всього 15 лікарських засобів досліджуваної групи. Пробіотики представлені лише шістьма препаратами, а лікарські засоби, що вміщують лактулозу, випускають дев'ять різних виробників. Лікарські засоби *Хілак* та *Хілак форте* з групи «А03А Х20 Інші препарати» (за АТХ-класифікацією) не зареєстровані в Польщі.

Невелику кількість зареєстрованих в Польщі пробіотиків можна пояснити тим, що такі лікарські засоби, як *Біфідумбактерин*, *Лактобактерин* не зареєстровані в Польщі, тоді як на українському фармацевтичному ринку вони представлені за десятьма торговими назвами п'ятьох виробників. Варто зауважити, що препарат *Лінекс* виробництва словенської фірми «Лек», зареєстрований в Україні як лікарський засіб, на фармацевтичному ринку Польщі присутній як «*supplement diety*» (дієтична добавка до харчування).

І в Польщі, і в Україні з групи пробіотиків зареєстровані лікарські засоби *Ентерол* (Biocodex, Франція) і *Лацидофіл* (Institut Rosell, Канада).

На польському фармацевтичному ринку присутній лікарський засіб *Лакцид* польського виробництва, який зареєстрований за трьома тор-

Таблиця 1. Лікарські засоби, які використовують для фармакотерапії кишкових дисбіозів в Україні і Польщі

Група лікарських засобів	Кількість лікарських засобів	
	зареєстрованих в Україні	зареєстрованих в Польщі
Пробіотики		
А Засоби, які впливають на травну систему і метаболізм		
A07 Антидіарейні препарати; засоби, які застосовують для лікування інфекційно-запальних захворювань кишечника		
A07F Антидіарейні мікробні препарати		
A 07F А Антидіарейні мікробні препарати		
A07F A01 Лактобактерії	5	4
A07F A02 Сахароміцети буларді	3	1
A07F A10** Інші	11	
A07F A50** Інші мікроорганізми, комбінації	6	
A07F A51 Лактобактерії, комбінації	10	1
Пребіотики		
A03 Засоби, які застосовують при функціональних шлунково-кишкових розладах		
A03A Засоби, які застосовують при функціональних розладах з боку травного тракту		
A03A X Інші препарати, які застосовують при функціональних кишкових розладах		
A03A X20** Інші препарати	2	
A06 Послаблювальні засоби		
A06 А Послаблювальні засоби		
A06 AD Осмотичні послаблювальні засоби		
A06 AD 11 Лактулоза	7	9
Всього	44	15

говими назвами: *Лакцид*, *Лакцид форте* та *Лакцид Л*, які відрізняються за кількісним вмістом лактобактерій. Зареєстрований в Польщі лікарський засіб *Трилак* (виробник Allergon АВ, Швеція) – комбінований препарат, що містить *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgarius*, *Bifidobacterium lactis*.

Серед пробіотиків, зареєстрованих в Україні, особливий інтерес становлять продукти вітчиз-

няного виробництва, вони розроблені з врахуванням особливостей функціонування травного тракту, умов харчування і стану природної мікрофлори кишечника людини, яка проживає на території України.

Нами встановлено, що майже половина (46 %) зареєстрованих в Україні лікарських засобів для фармакотерапії кишкових дисбіозів є вітчизняного виробництва (рис. 1).

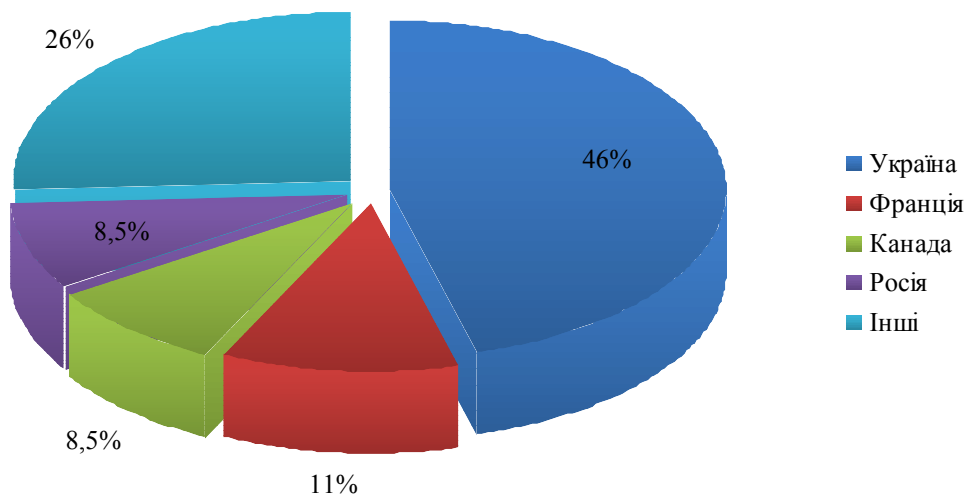


Рис. 1. Основні країни-виробники лікарських засобів-пробіотиків, які дозволені до обігу в Україні.

Українськими підприємствами-виробниками бактерійних препаратів є: ЗАТ «Харківське підприємство із виробництва імунобіологічних та лікарських препаратів «Біолік» (Лактобактерин сухий, Біфідумбактерин сухий, А-бактерин, Біфікол сухий), ДП «Ензим» (Біфідумбактерин), ПрАТ «Біофарма» (Біфідумбактерин-Біофарма, Лактобактерин-Біофарма, Колібактерин-Біофарма, Біоспорин-Біофарма, Біфідумбактерин, Субалін сухий, Біфікол та Лактіум), ТЗОВ «Астрафарм» (Біфацил) та ТЗОВ «Фарма-лайф» (Йогурт).

Інші країни-виробники зареєстрованих в Україні лікарських засобів-пробіотиків є власниками реєстраційних посвідчень на чотири (Франція) та три лікарські засоби (Росія, Канада), по два лікарські засоби представлені іншими закордонними фірмами-виробниками (Данія, Індія, Німеччина, Корея) та Лінекс виробництва Словенії. Загалом, пробіотики, зареєстровані на українському ринку, представлені 21-ю фармацевтичною фірмою-виробником з 9-ти країн.

Серед зареєстрованих в Україні препаратів лактулози із семи лікарських засобів два є вітчизняного виробництва (Лактувіт виробництва ТЗОВ «Юрія-Фарм» та Нормалакт виробництва ЗАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»). Інші країни (Австрія, Індія, Нідерланди, Фінляндія, Італія) зареєстрували в Україні по одному лікарському засобу. Формами випуску лактулози є сироп (з вмістом лактулози 667 г в 1000 мл) та порошок оральний.

В Польщі зареєстровано 9 лікарських засобів з лактулозою за такими торговими назвами: Дуфалак, Лактулол, Дуфалак фруктовий, Лактулоза (4 позиції), Нормазе та Нормалак. Лікарські засоби Дуфалак (виробництва нідерландської фірми

Solvay Pharmaceuticals B.V) та Нормазе (Molteni, Італія) зареєстровані і в Україні, і в Польщі.

Всі інші лікарські засоби з лактулозою, дозволені до застосування в Польщі, є польського виробництва, крім Duphalac Fruit, який, як і Duphalac, вироблений фірмою Solvay Pharmaceuticals. Форми випуску лактулози в Польщі – розчин оральний та сироп (з вмістом лактулози 667 мг/мл та 2,5 г/мл).

Встановлено, що всі лікарські засоби, які використовують для лікування кишкових дисбіозів в Україні, включені в перелік лікарських засобів, дозволених до застосування, які відпускають без рецептів з аптек та їх структурних підрозділів. У Польщі з досліджуваної групи препаратів тільки Нормазе, що містить лактулозу, відпускають за рецептом лікаря [5, 6, 7].

Висновки. 1. Встановлено, що в Польщі зареєстровано значно менше лікарських засобів-пробіотиків, ніж в Україні (6 проти 35). З групи пребіотиків зареєстровано по 9 лікарських засобів в Україні і в Польщі, причому *Хілак* не зареєстровано в Польщі, а асортимент препаратів лактулози приблизно однаковий в двох країнах (7 та 9 лікарських засобів відповідно).

2. Майже половина дозволених до застосування в Україні лікарських засобів-пробіотиків є вітчизняного виробництва (46 %), пребіотики представлені різними країнами-виробниками. Серед зареєстрованих в Польщі про- та пребіотиків ядерну групу складають лікарські засоби польського виробництва.

3. Встановлено, що лікарські засоби з групи про- та пребіотиків мають і в Україні, і в Польщі, здебільшого, безрецептурний статус, за винятком зареєстрованого в Польщі препарату *Нормазе*.

Література

1. Бабак О.Я. Клінічна фармакологія / Кол. авторів; за ред. О. Я. Бабака, О. М. Біловола, І. С. Чекмана. – К. : Медицина, 2008. – С. 310–315.
2. Белик Г.В. Клинические аспекты лечения дисбактериоза [електронний ресурс] / Г. В. Белик, Ю. В. Столетов, З. Меметова // Провизор. – 2008. – № 21. – Режим доступу: http://www.provisor.com.ua/archive/2008/N21/disbak_218.php.
3. Глоссарий основных терминов по вакцинологии и иммунизации [електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0013/102172/E92773.pdf
4. Данилейченко В. В. Мікробіологія з основами імунології / В. В. Данилейченко, Й. В. Федечко, О. П. Кор-

нійчук. – К. : Медицина, 2009. – С. 25–26, 93–99.

5. Державний реєстр лікарських засобів [електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.pharmaceutical.kiev.ua/view/>

6. Wykaz Produktow Leczniczych dopuszczonych do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej [електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/zal1a_ob_prez_26052010.pdf

7. Wykaz produktow leczniczych dopuszczonych do obrotu na podstawie pozwoleń wydanych przez Radę Unii Europejskiej lub Komisję Europejską [електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/zal1b_ob_prez_26052010.pdf

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ АССОРТИМЕНТА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ФАРМАКОТЕРАПИИ КИШЕЧНЫХ ДИСБИОЗОВ В УКРАИНЕ И ПОЛЬШЕ

О. Л. Гром, И. Л. Чухрай, Д. П. Холевка

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Резюме: изучен ассортимент зарегистрированных в Украине и Польше лекарственных средств для лечения кишечных дисбиозов. Проведен анализ исследуемых лекарственных средств по таким характеристикам: фирма-производитель, форма выпуска, порядок отпуска из аптек.

Ключевые слова: дисбактериоз, дисбиоз, пробиотики, пребиотики.

COMPARATIVE ANALYSIS OF ASSORTMENT OF DRUGS FOR INTESTINAL DYSBIOSIS TREATMENT IN UKRAINE AND POLAND

O. L. Hrom, I. L. Chukhray, D. P. Kholievka

Lviv National Medical University by Danylo Halytskyi

Summary: assortment of drugs registered in Ukraine and Poland and used for intestinal dysbacteriosis treatment was under our research. Analysis of these drugs according to their producers, forms of use, order of dispensing from the pharmacies was carried out.

Key words: dysbacteriosis, dysbiosis, probiotics, prebiotics.

РОЗРОБКА СИСТЕМИ МОТИВАЦІЇ ПЕРСОНАЛУ АПТЕЧНОЇ ОРГАНІЗАЦІЇ

© **О. В. Кривов'яз, А. С. Голод, С. О. Кривов'яз, С. І. Семененко**

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

Резюме: в роботі проаналізовано існуючі теорії мотивації та методики їх вивчення, проведено діагностику та аналіз мотиваційної структури особистості за В. Е. Мільманом у персоналу аптек, розроблено систему мотивації персоналу аптечної організації.

Ключові слова: мотивація, аптека, фармацевт, провізор, мотиваційний профіль.

Вступ. В умовах ринкової економіки досягнення успіху в конкурентній боротьбі залежить від якості управління, а ефективно вирішення стратегічних і тактичних завдань організації потребує залучення висококваліфікованих спеціалістів. З огляду на нинішню ситуацію в Україні, розглядаючи особливості економічного і функціонального розвитку її структур, можна припустити, що час мотивації, заснованої лише на грошовому заохоченні, поступово йде в минуле. Тому так необхідні зараз знання та удосконалення існуючих моделей мотивації. Але, вивчаючи їх, не слід також забувати, що будь-які сліпо перейняті схеми рідко бувають корисними. До того ж, наймолодша з цих теорій була розроблена більш ніж десятиліття тому, а це означає, що потрібні новіші, які адекватно відображають реальність життя. Спеціалісти компаній є основою її конкурентоспроможності на ринку. Це є особливо актуальним для фармацевтичних компаній, в яких домінує частка осіб, що мають спеціальну професійну освіту. На думку аналітиків, середньостатистична фармацевтична компанія використовує людський потенціал тільки на 7–15 % [6].

Все це красномовно свідчить про необхідність і актуальність розвитку новітніх теорій мотивації як у вітчизняному, так і світовому менеджменті.

Мета роботи – дослідження особливостей мотиваційного профілю та розробка системи мотивації персоналу аптечної організації.

Існують такі методи мотивування ефективної трудової поведінки, як матеріальна винагорода, організаційні та морально-психологічні методи [9].

Найпоширенішою формою (методом) матеріального мотивування є індивідуальна премія.

Зважаючи на постійну зміну потреб, неможна розраховувати на те, що мотивація, яка спрацювала одного разу, виявиться ефективною і в подальшому. З розвитком особистості розширю-

ються можливості, потреби у самовираженні. Таким чином, процес мотивації шляхом задоволення потреб є нескінченим.

Як було зазначено, крім економічних (матеріальних) засобів мотивації існують неекономічні, а саме організаційні та морально-психологічні.

Організаційні засоби включають участь у справах організації (як правило, соціальних) перспективу здобути нові знання та навички, збагачення змісту праці (надання більш цікавої роботи з перспективами професійного зростання).

Морально-психологічні методи мотивування передбачають створення умов, які сприяють формуванню професійної гордості, особистої відповідальності за роботу, забезпечення можливостей виразити себе в праці, визнання (особисте та публічне), почесні грамоти, Дошка пошани тощо, високі цілі, що надихають людей на ефективну працю (будь-яке завдання повинне містити в собі елемент виклику), атмосфера взаємної поваги, довіри [2].

Своєрідним комплексним методом мотивації є кар'єрне зростання. Однак цей метод обмежений внутрішньо, оскільки, по-перше, в організації число посад високого рангу є обмеженим; по-друге, просування за посадою потребує підвищених витрат на перепідготовку [1].

У практиці управління, як правило, одночасно застосовують різні методи та їх комбінації. Для ефективного управління мотивацією необхідно використовувати в управлінні підприємством усі три групи методів [7].

Методи дослідження. Дослідження проводили на базі аптек м. Вінниці, основною діяльністю яких є роздрібна реалізація медикаментів, медичної техніки, лікувальної косметики і супутніх товарів населенню.

У ході дослідження було опитано 40 фармацевтичних працівників, віком від 20 до 53 років. Середній вік опитаних склав 30,5 року. Серед респондентів переважали особи жіночої статі

(97,5 %). Частка чоловіків склала 2,5 %. Сімейний стан: заміжня (одружений) – 45 %; незаміжня (неодружений) – 55 %. Стаж роботи у фармацевтичній галузі склав від 0,5 до 30 років, середній стаж роботи – 5,7 року.

За характером виконуваних функцій персонал аптечних організацій підрозділяється на чотири категорії:

1. Адміністративно-управлінський персонал (завідувач, заступник завідувача, головний бухгалтер, старший бухгалтер, старший касир, касир).

2. Фармацевтичний персонал:

2.1. Провізорський персонал (провізор-технолог, провізор-аналітик, старший провізор).

2.2. Середній фармацевтичний персонал (фармацевт, продавець оптики).

3. Допоміжний персонал (фасувальниці, санітарки-мийниці).

4. Господарсько-обслуговувальний персонал (водій, прибиральник, робітник) [8].

Протягом дослідження відповідно до цілей і завдань анкети з вивчення мотиваційного профілю проаналізовано: адміністративно-управлінський персонал – 6 чоловік, провізорський – 5 чоловік, середній фармацевтичний – 14 чоловік, допоміжний – 15 чоловік. Господарсько-обслуговувальний персонал не опитували.

У роботі було використано методика В. Е. Мільмана, оскільки вона розроблена з урахуванням особливих якостей нашого населення, менталітету, способу життя і особливостей організації праці. Методика дозволяє діагностувати мотиваційний і емоційний профілі особистості [5].

Методика є дослідним збором діагностичних симптомів за заданими мотиваційними властивостями і складається з 14 груп тверджень. Кожна з них розділяється на 8 альтернативних пунктів. Випробовуваний повинен висловити своє ставлення до кожного з них – тобто не вибрати один з пунктів, а оцінити кожен за 5-бальною системою. Таким чином, випробовуваний повинен дати в цілому 112 відповідей.

Загальна мотиваційна картина особи відбивається в особово-мотиваційному профілі. Характер мотиваційного профілю, подібно до окремих мотиваційних характеристик, піддається типологізації. У використовуваній системі цьому сприяє те, що мотиваційні шкали розташовуються на шкалі координат у закономірній послідовності, тобто складають континуум. Виділено 5 основних типів мотиваційного профілю (МП): прогресивний, регресивний, експресивний, імпульсивний, сплющений [2, 3].

Зустрічаються МП, що не укладаються в один конкретний тип, а належать за своїми критеріями одночасно до двох типів. Це трапляється, коли

«експресивний» або «імпульсивний» профіль накладається на прогресивний або регресивний. У цих випадках виникають змішані мотиваційні профілі: прогресивно-експресивний, прогресивно-імпульсивний, регресивно-експресивний, регресивно-імпульсивний. У змішаних мотиваційних профілях поєднуються характеристики тих простих типів, що їх складають.

Результати й обговорення. У категорії адміністративно-управлінський персонал переважає експресивний мотиваційний профіль (66,6 %). Представники цього типу характеризуються прагненням до самоствердження в соціумі, визнання, розвиненим честолюбством, жвавістю характеру, хорошим контролем над емоційною сферою; для них може бути характерне прагнення до оригінальності, ексцентричності, лідерства, постійного підвищення рівня досягнень.

На другому місці в цій категорії прогресивно-експресивний тип мотиваційного профілю (33,4%). Такі люди не переживають почуття невизначеності у своїх спонуканнях, а намагаються реалізувати їх в цілому. Це пов'язано з успішністю робочої і навчальної активності. Ця категорія відрізняється високим рівнем завзятості в досягненні вибраних цілей. У роботі такі люди проявляють себе як хороші організатори, вони часто стають неформальними лідерами в групі, «генераторами» ідей і самі ж є їх втілювачами. Прагнення піднятися на нову кар'єрну шаблону спонукає таких людей до постійного самоудосконалення, підвищення професійного рівня.

У категорії провізорський фармацевтичний персонал 40 % припадає на експресивний мотиваційний профіль.

Прогресивно-імпульсивний профіль є характерним для 40 % провізорського персоналу. Такі люди ініціативні, мають жвавий характер, недостатньо стримані, зі схильністю до ризику, недостатнім контролем над емоціями, нетерплячістю, емоційно неурівноважені, недостатньо гнучкі в поведінкових реакціях, поблажливі до своїх слабкостей. Такі люди цілеспрямовані, амбітні і спрямовані на досягнення успіху, але через нечітке бачення мети або постановки перед собою декількох неоднорідних цілей для досягнення позитивних результатів людина витрачає набагато більше зусиль і часу, ніж передбачалося.

Сплющений мотиваційний профіль – 20 % персоналу. Осіб з такою акцентуацією характеризує переважання рис повільність, упертість, вузькість і однобічність інтересів, недостатня самостійність і саморозуміння, вони можуть бути образливі, підозрілі і одночасно надмірно комфортні.

У категорії середній фармацевтичний персонал 71,4 % припадає на сплющений тип мотиваційного профілю.

На регресивно-імпульсивний тип мотиваційного профілю припадає 14,3 %. Властива регресивному типу схильність до байдужості до громадських інтересів, егоїзму і перевищення загального рівня споживних мотивів у поєднанні з недостатньою гнучкістю в поведінкових реакціях, поблажливостю до своїх слабкостей і емоційною неурівноваженістю, характерних для імпульсивного типу, робить існування таких людей в колективі дуже проблематичним. Незважаючи на високі амбіції, таким працівникам складно реалізувати себе.

На експресивний тип мотиваційного профілю в категорії фармацевтичний персонал припадає 14,3 %.

У категорії допоміжний персонал 86,6 % припадає на сплосчений мотиваційний профіль.

На регресивно-експресивний мотиваційний профіль припадає 13,4 %.

З огляду на викладене вище, при побудові системи мотивації фармацевтичного персоналу ми пропонуємо використовувати трьохетапну модель, реалізація якої вимагає використання принципів зворотного зв'язку, коли на кожному етапі проводиться аналіз його впровадження і оцінюється відповідність отриманих результатів поставленим цілям. Впровадження цієї моделі повинно сприяти підвищенню якості медичного обслуговування пацієнтів, зниженню плинності кадрів, зростанню задоволеності результатами своєї праці працівниками, зростанню їх добробуту.

Висновки. 1. Існує безліч теорій мотивації, створених протягом різних років, які відбивали уявлення учених про потреби людини і способи їх задоволення: теорія ієрархії потреб А. Мас-

лоу, теорія набутих потреб Д. Мак Клееланда, теорія К. Альдерфера, теорія Д. Макколума, двофакторна модель мотивації Ф. Герцберга, теорія очікування, теорія справедливості, процесуальна теорія очікування Врума і Портера-Лолера, теорія постановки цілей, теорія рівності, теорія психологічного контракту [4].

Загальна мотиваційна картина особи відбивається в прогресивному, регресивному, експресивному, імпульсивному та сплосченому особово-мотиваційному профілі. Крім того, зустрічаються МП, що належать за своїми критеріями одночасно до двох типів.

2. У адміністративно-управлінській категорії 66,6 % припадає на експресивний мотиваційний профіль, 33,4 % на прогресивно-експресивний. У категорії провізорський персонал по 40 % припадає на експресивний та прогресивно-імпульсивний і 20 % на сплосчений мотиваційний профіль. У категорії середнього фармацевтичного персоналу на сплосчений профіль припадає 71,4 %, на прогресивно-експресивний і експресивний порівну по 14,3 %. У категорії допоміжний персонал на сплосчений мотиваційний профіль припадає 86,6 %, на регресивно-імпульсивний – 13,4 %. Знання мотиваційних профілів персоналу дозволяє підвищити якість управління і досягати вищих результатів.

3. Впровадження трьохетапної моделі системи мотивації фармацевтичного персоналу повинне сприяти підвищенню якості надання фармацевтичної допомоги, зниженню плинності фармацевтичних кадрів, зростанню задоволеності населення наданими послугами, підвищенню добробуту працівників установи.

Література

1. Andriesson D. Implementing the KPMG Value Explorer. Critical success factors for applying IC measurement tools / D. Andriesson // Journal on Intellectual Capital. – 2005. – № 6 (4). – Р. 474–488.
2. Комаров Е. И. Стимулирование и мотивация в современном управлении персоналом / Е. И. Комаров // Управление персоналом. – 2002. – № 1. – С. 38–41.
3. Маслов Е. В. Управление персоналом предприятия / Е. В. Маслов. – М. : ИНФРА-М, 2005. – 371 с.
4. Мексон Майкл Х. Основы менеджмента / Мексон М. Х., Альберт М., Хедоури Ф. ; пер. с англ. – [3-е изд.]. – М. : ООО «И. Д. Вильямс», 2007. – 704 с.
5. Мильман В. Э. Мотивационный профиль личности - "Практикум по психодиагностике. Психодиагностика мотивации и саморегуляции" / Мильман В. Э. – М. : МГУ, 1990. – 160 с.
6. Немченко А. С. Наукове обґрунтування ефективного використання персоналу аптечних закладів відповідно до міжнародних стандартів належної аптечної практики : [методичні рекомендації] / Немченко А. С., Дьякова Л. Ю., Носенко О. А. – К., 2008. – 24 с.
7. Оганесян И. А. Управление персоналом организации / Оганесян И. А. – М. : Амалфея, 2000. – 256 с.
8. Пономаренко М. С. Законодавчі та нормативно-правові засади розробки кваліфікаційних характеристик на прикладі посади медичного працівника фармацевтичного підприємства / М. С. Пономаренко, А. А. Бабський, Т. М. Краснянська // Фармац. журн. – 2008. – № 5. – С. 17–22.
9. Управление персоналом в организации. Кадровая политика. Мотивация / [Саакян А. К., Зайцев Г. Г., Лашманова Н. В., Дягилева Н. В.]. – СПб : Питер, 2002. – 176 с.

РАЗРАБОТКА СИСТЕМЫ МОТИВАЦИИ ПЕРСОНАЛА АПТЕЧНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Е. В. Кривовяз, А. С. Голод, С. А. Кривовяз, С. И. Семененко

Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова

Резюме: в работе проанализированы существующие теории мотивации и методики их изучения, проведена диагностика и анализ мотивационной структуры личности по В. Э. Мильману у персонала аптек, разработана система мотивации персонала аптечной организации.

Ключевые слова: мотивация, аптека, фармацевт, провизор, мотивационный профиль.

DEVELOPMENT OF PERSONNEL MOTIVATION OF PHARMACY

O. V. Kryvoviaz, A. S. Holod, S. O. Kryvoviaz, S. I. Semenenko

Vinnitsia National Medical University by M. I. Pyrohov

Summary: this work analyses the existing theories of motivation and methodologies of their study, pharmacy personnel motivational structure by V. E. Milman was diagnosed and analyzed, pharmacy personnel motivational system was worked out.

Key words: motivation, pharmacy, pharmacist, provisor, motivational profile.

Рекомендована д-м фармац. наук, проф. Т. А. Грошовим

УДК 615.12 + 615.012/014

ІНДИВІДУАЛЬНЕ ВИГОТОВЛЕННЯ ЛІКІВ В АПТЕКАХ

© **М. Л. Сятиня, В. П. Попович, О. М. Глущенко, І. О. Ломака, Є. А. Янчук**

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

Резюме: сучасний стан забезпечення населення України екстемпоральними лікарськими засобами та зниження на них попиту є гострою та актуальною соціальною проблемою. У роботі висвітлено проблему зниження екстемпорального виготовлення ліків в Україні, причини зниження попиту на екстемпоральні лікарські засоби, серед яких: недосконале законодавство, проблеми фінансування аптечних закладів й ціноутворення, виписування рецептів хворим, зменшення кількості виробничих аптек, самолікування. Вказано на значні переваги екстемпорального виготовлення ліків та індивідуального підходу у лікуванні, важливість збереження екстемпоральних ліків та покращення процесу їх виготовлення та реалізації.

Ключові слова: екстемпоральні лікарські засоби, індивідуальне лікування, аптечне виготовлення.

Вступ. Останнім часом в Україні все більше загострюється проблема внутрішньоаптечного виготовлення ліків. В умовах сьогодення, коли щодня зростає рівень захворюваності, погіршується екологія, населення стає економічно та соціально незахищеним, здоров'я населення не покращується. Саме тому необхідним є ефективне лікування, здатне забезпечити індивідуальний підхід з урахуванням психотипу, віку, статі, фізіологічних особливостей, супутніх захворювань, запобігти виникненню алергійних реакцій, індивідуального несприйняття і при цьому забезпечити необхідний позитивний біо-органічний вплив.

Проблема екстемпорального виробництва в Україні пов'язана з:

- відсутністю закріпленої в Законі України «Про лікарські засоби» окремої статті «Виготовлення лікарських засобів в аптеках»;
- скороченням кількості державних та комунальних аптек;
- відсутністю в системі МОЗ України єдиного органу, що керував би аптечною мережею;
- необхідністю значних капіталовкладень для приведення у відповідність матеріально-технічної бази;
- необхідністю докорінної зміни та удосконалення нормативної бази з урахуванням вимог сьогодення [15].

Той факт, що ліки, які виготовлені в аптеці за індивідуальним рецептом, здатні забезпечити високий рівень ефективності фармакотерапії є незаперечним. Поряд із цим екстемпоральні лікарські засоби позбавлені високоагресивних і токсичних консервантів, стабілізаторів, барвників, наповнювачів тощо [3, 10, 11].

На жаль, висока витратомісткість аптечного виробництва, невирішені питання законодавчо-

го врегулювання виробництва та контролю якості ліків за індивідуальними прописами, реалізація фірмами-виробниками дієвої маркетингової комунікаційної політики стосовно лікарських препаратів промислового виробництва зумовлюють скорочення обсягів екстемпоральної рецептури, сегмент якої на вітчизняному ринку монотонно зменшується.

Мета роботи – вивчити стан екстемпорального виготовлення на регіональному рівні, причини його занепаду та продемонструвати необхідність повернення аптечного виробництва на належний рівень.

Методи дослідження. Під час виконання роботи застосовувалися наступні методи досліджень: анкетування, опитування, аналіз документів і статистичних даних, безпосередні спостереження.

Результати й обговорення. Аптечне виготовлення ліків – приготування в аптечних умовах екстемпоральних лікарських препаратів, внутрішньоаптечних заготовок і фасування готових лікарських препаратів відповідно до вимог Державної фармакопеї України (ДФУ), діючих наказів та інструкцій Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України. Лікарські засоби виготовляють із дотриманням правил аптечної технології ліків, індивідуально за рецептом лікаря і дрібносерійно. Обґрунтуванням для виготовлення лікарського препарату в умовах аптеки є рецепт лікаря або вимога (замовлення) лікувально-профілактичного закладу. Аптечне виготовлення забезпечує індивідуальний підхід до лікування хворого [5–7].

Сучасна система забезпечення якості лікарських препаратів – це система належних практик на всіх етапах життєвого циклу лікарських препаратів. Практично у всіх країнах є виго-

товлення лікарських засобів в умовах аптек, що мають відповідати вимогам національних фармакопей або іншим державним нормативним документам, і бути придатними до використання згідно із призначенням лікаря [1].

Виробництво лікарських засобів в аптеках в Європейському Союзі (ЄС) здійснюється згідно зі стандартами, розробленими (у рамках роботи Конвенції з фармацевтичних інспекцій (PIC)) відповідно до програми співробітництва щодо фармацевтичних інспекцій (PIC/S) і наведені в документі «Провідні принципи PIC/S із належної практики до процесів виготовлення лікарських препаратів у закладах охорони здоров'я» [13].

Щодо виготовлення лікарських засобів в умовах аптек Фармакопея США містить декілька загальних статей 1075 «Good compounding practices» (Належна практика виготовлення екстемпоральних лікарських засобів), 795 «Pharmaceutical compounding – nonsterile preparations» (Виготовлення екстемпоральних нестерильних лікарських засобів), 797 «Pharmaceutical compounding – sterile preparations» (Виготовлення екстемпоральних стерильних лікарських засобів), 41 «Weights and balances» (Важки та ваги), 1176 «Prescription balances and volumetric apparatus» (Аптечні ваги та мірний посуд) [14].

В Україні виготовлення лікарських препаратів в умовах аптек регламентується ДФУ, наказами МОЗ:

- від 15.12.2004 р. № 626 «Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) лікарських засобів в умовах аптеки»;

- від 07.09.1993 р. № 197 «Про затвердження Інструкції по приготуванню в аптеках лікарських форм із рідким дисперсійним середовищем»;

- від 15.05.2006 № 275 «Про затвердження Інструкції із санітарно-протиепідемічного режиму аптечних закладів» [8, 9] ;

а також методичними рекомендаціями, що затверджені Наказом МОЗ України від 03.08.2005 р. № 391 «Про затвердження документів з питань виготовлення лікарських засобів в умовах аптек» [1–2].

Проте навіть дійсна нормативна база не є досконалою. Наприклад, є ряд змін, яких потребує Наказ МОЗ України від 15.12.2004 р. № 626 «Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) лікарських засобів в умовах аптеки»:

- привести у відповідність з Монографією ДФУ «Екстемпоральні нестерильні лікарські засоби»;

- перевірка на ендотоксини на постійній основі в аптеках практично неможлива (надання зразків до уповноважених лабораторій (Київ,

Харків, Львів) утруднене, враховуючи терміни придатності води очищеної та води для ін'єкцій);

- перевірка на пірогени та бактеріальні ендотоксини один раз на квартал покладена на Державну інспекцію з контролю якості лікарських засобів, що не акредитовані з даного виду контролю;

- ввести окремим розділом вимоги до гомеопатичних лікарських форм (технологія, контроль якості, оформлення, терміни придатності).

Позитивні процеси у системі державного контролю якості лікарських засобів відбуваються у напрямку євроінтеграції. З 1 січня 2011 року Державну інспекцію з контролю якості лікарських засобів Міністерства охорони здоров'я України було приєднано до PI/S, що є свідченням високої довіри міжнародного фармацевтичного співтовариства до існуючої в Україні системи державного контролю якості лікарських засобів.

Гострою є проблема ліцензування виробничих аптек в Україні. Кількість виданих ліцензій на виробництво лікарських засобів в умовах аптеки зменшується. За перше півріччя 2010 року Державною інспекцією з контролю якості лікарських засобів МОЗ України анульовано 149 ліцензій за результатами перевірок, з яких: 99 – у зв'язку з неможливістю ліцензіатів забезпечити виконання Ліцензійних умов; 13 – виявленням недостовірних відомостей у документах, поданих суб'єктами господарювання для одержання ліцензії; 32 – відмовою ліцензіатів у провадженні перевірок; 5 – невиконанням розпорядження про усунення порушень.

Згідно з даними МОЗ України (табл.1), можемо спостерігати тенденцію до зменшення кількості виробничих аптек.

Крім того, видно, що потреби населення України у аптеках з екстемпоральним виробництвом задовольняються лише на 26 %. Відповідно до відомостей ліцензійного реєстру станом на 1 листопада 2010 року екстемпоральне виробництво здійснюють 593 аптеки, що становить 5 % загальної кількості аптек в Україні (табл. 1). За чотири місяці 2010 року з липня до листопада – кількість аптечних закладів, що виготовляють лікарські засоби в умовах аптеки, зменшилася на 22, тобто продовжується тенденція до поступового скорочення аптечного виробництва.

Інспекцією МОЗ України було вивчено питання забезпечення доступності лікарських засобів, виготовлених в умовах аптеки, для населення України в розрізі областей шляхом визначення кількості аптек у кожній адміністративно-територіальній одиниці з розрахунку 20 тис. населення на 1 аптеку. Розрахунки свідчать, що потреба в аптеках з екстемпоральним виробництвом в Україні становить 2310, і на сьогодні вона за-

Таблиця 1. Розподіл аптек з виробництвом в Україні станом на 28.10.2010 р. (згідно з даними МОЗ України)

№ за/п	Регіон	Наявно на 01.07.10	Наявно на 01.10.10	Різниця	Потреба	Задовільнення
1	АР Крим	7	7	0	99	7%
2	Вінницька обл.	5	5	0	83	6%
3	Волинська обл.	8	9	1	52	17%
4	Дніпропетровська обл.	33	31	-2	168	18%
5	Донецька обл.	25	24	-1	223	11%
6	Житомирська обл.	15	13	-2	65	20%
7	Закарпатська обл.	13	12	-1	63	19%
8	Запорізька обл.	19	19	0	91	21%
9	Івано-Франківська обл.	14	13	-1	70	19%
10	Київська бол.	20	19	-1	86	22%
11	Кіровоградська обл.	4	4	0	51	8%
12	Луганська обл.	68	67	-1	116	58%
13	Львівська обл.	66	63	-3	128	49%
14	Миколаївська обл.	9	8	-1	60	13%
15	Одеська обл.	23	23	0	120	19%
16	Полтавська обл.	6	6	0	75	8%
17	Рівненська обл.	21	19	0	58	33%
18	Сумська обл.	7	8	1	59	14%
19	Тернопільська обл.	15	15	0	55	27%
20	Харківська обл.	47	45	-2	139	32%
21	Херсонська обл.	16	16	0	55	29%
22	Хмельницька обл.	17	17	0	67	25%
23	Черкаська обл.	35	40	5	65	62%
24	Чернівецька обл.	13	12	-1	46	26%
25	Чернігівська обл.	27	16	-11	56	29%
26	м.Київ	78	78	0	140	56%
27	м.Севастополь	4	4	0	20	20%
	Україна	615	593	-22	2310	26%

довольняється на 26 %. У Київській області працює 20 таких аптек при необхідності 86, тобто потреба задовольняється тільки на 22 % [12].

Екстемпоральну рецептуру майже витіснив широкий асортимент готових лікарських засобів (ГЛЗ). А отже, поступово аптеки втрачають свою первісну основну функцію та перетворюються на заклади торгівлі. Пояснити таку тенденцію дуже просто – виготовлення лікарських засобів в умовах аптеки нерентабельне. Але організм кожної людини є індивідуальним, тому й підхід до лікування окремого захворювання конкретної людини повинен бути індивідуальним. Не завжди широкий асортимент ГЛЗ може забезпечити такий підхід. Наповнювачі, консерванти, барвники та інші допоміжні речовини, які використовують у промисловому виробництві препаратів, можуть викликати алергічні реакції у хворих. Підібрати готовий лікарський засіб для хворого з індивідуальною чутливістю до будь-якого з компонентів препарату дуже не просто. В Україні та й у світі зростає кількість летальних випадків, які були наслідками алергії на лікарські речовини.

Динамічне клініко-епідеміологічне дослідження, яке охопило понад 100 тис. жителів Вінницької області, показало, що частота лікарської алергії становить 2,24 % серед дорослих і 1,38 % – серед дітей. У осіб, котрі мають професійний контакт із ліками (фармацевтичні, медичні працівники), її частота сягає 30 %, а серед тих, хто тривалий час лікується (наприклад, хворі на туберкульоз), цей показник перевищує 10 – 15 %. Якщо врахувати дані більшості дослідників про те, що в 10 % носіїв лікарської алергії може виникнути анафілактичний шок, від якого можуть померти 10 % із них, то можна вирахувати: під потенційною загрозою смерті перебувають 1 – 2 тис. хворих з алергією на лікарські засоби в Україні [4].

Однак, як свідчать дані літератури, у розвинених країнах алергія на лікарські засоби поширена ще більше. Так, наприклад, серед населення Франції, Англії, США вона сягає 5–12 %. Побічні реакції на ліки в Англії становлять 6,5 % усіх випадків госпіталізації у стаціонар, а 0,32 % таких реакцій призвели до летальних наслідків [4].

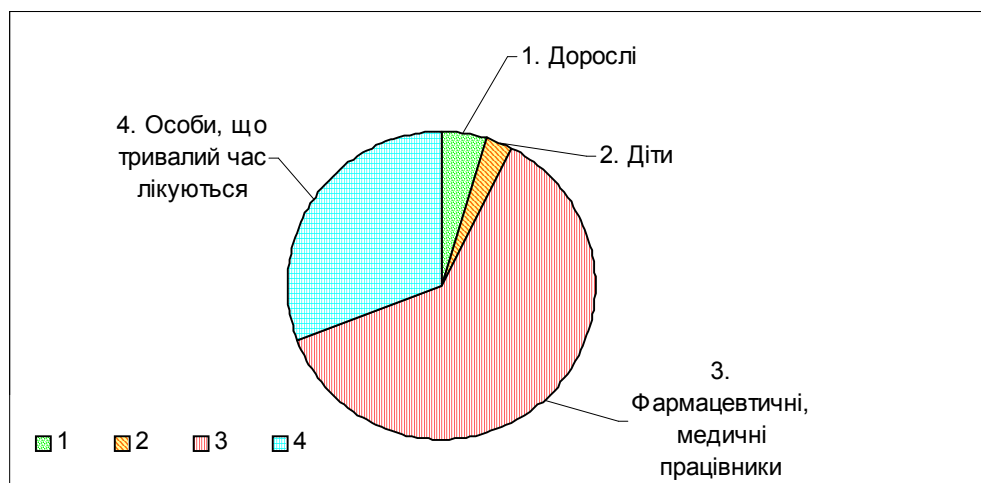


Рис. 1. Дані про алергійні захворювання у Вінницькій області за 2010 рік.

У деяких випадках запобігти цьому можливо за допомогою застосування лікарських засобів, виготовлених за індивідуальними рецептами. Аптечне виробництво дозволяє індивідуалізувати склад препаратів та їх дозу. Багато лікарських засобів навіть не існують у готовій формі через відсутність технології їх промислового виробництва, неможливість поєднання лікарських засобів та тривалого зберігання.

Виготовлення в аптеках завжди було традиційним. Вони, насамперед, виконували роль не «магазинів», а лабораторій-виробництв. Сучасна ж фармація більше переймається проблемами маркетингу та економіки, аніж виконанням своєї справжньої місії – забезпечення населення ефективними та якісними ліками. Сьогодні в Києві лише аптеки КП «Фармація» зберегли виробництво. А це, звісно ж, недостатньо для

повноцінного обслуговування населення. Підрастає покоління українців, що навіть не здогадуються про можливість подібної послуги в аптеках. Насамперед тому, що приходючи до лікаря, отримують призначення лише на популярні препарати, що є наслідком продуктивної роботи медичних представництв. А як же аптеки можуть виготовляти, якщо не отримують рецептів?!

Проаналізувавши ЛЗ, що були виготовлені аптеками комунального підприємства «Фармація» міста Києва за індивідуальними прописами в 2009–2011 рр., можна зробити висновок, що найбільшу частину в екстемпоральній рецептурі займають рідкі лікарські форми (88,6–90,5%), м'які лікарські форми – (8,4–7,9%), тверді лікарські форми – (3–1,6%). Дані наведені на прикладі однієї з аптек за два квартали 2009–2011 рр.

Таблиця 2. Виготовлення лікарських форм аптеками КП «Фармація» м. Києва

Найменування лікарської форми	Одиниця виміру	Кількість фактично виготовлених лікарських засобів за індивідуальними рецептами		
		2011 р.	2010 р.	2009 р.
Рідкі лікарські форми		1980	1649	1719
Рідкі ЛФ для орального застосування	фл.	447	434	413
Рідкі ЛФ для зовнішнього застосування	фл.	1227	755	729
Рідкі ЛФ для інгаляцій	фл.	39	131	220
Краплі в ніс	фл.	267	329	357
Тверді лікарські форми		36	23	58
Порошки для орального застосування (дозовані)	уп./шт	15	1	3
Порошки для орального застосування (не дозовані)	шт.	3	12	2
Порошки для зовнішнього застосування (не дозовані)	шт.	18	10	53
М'які лікарські форми		173	126	163
Мазі для зовнішнього застосування	бан.	157	111	142
Мазі в ніс	бан.	16	15	21
Разом		2189	1789	1940

Зменшення аптечного виготовлення ліків є і соціальною проблемою. Екстемпоральні препарати завжди коштували дешевше, ніж засоби промислового виробництва. Тому можливим було забезпечення лікарськими засобами малозабезпечених верств населення. Адже різниця в ціні є

суттєвою, і не кожна людина може собі дозволити, можливо й ефективні, але дорогі розрекламовані препарати, вартість яких збільшується зі збільшенням популярності бренду. На рисунку 2 наведені порівняльні ціни на готові та екстемпоральні препарати на прикладі мікстур від кашлю.

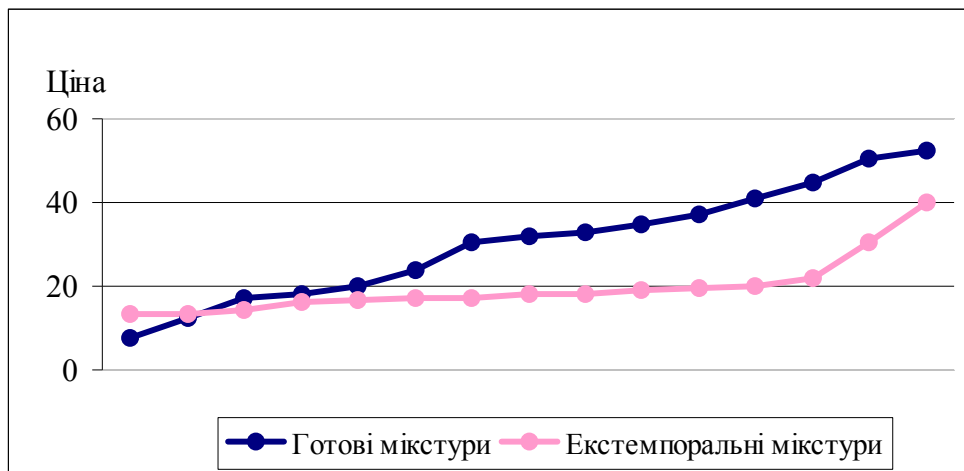


Рис. 2. Порівняння вартості готових та екстемпоральних мікстур.

Для побудови даної діаграми були використані дані аптек Київської області за 2011 рік. Розмір вибірки: $n=30$. Порівнявши ціни на екстемпоральні та готові мікстури від кашлю, можемо зробити висновок, що середня вартість екстемпоральних мікстур, що становить 19,70 грн, нижча, ніж готових – 30,40 грн.

Актуальною також на сьогодні є проблема самолікування. Реклама цілковито захопила засоби масової інформації, не є винятком і реклама лікарських засобів. Але чи добре це? Хворі через власну зайнятість, а інколи байдужість до власного здоров'я, звертаються до фахівців лише за крайньої необхідності, надаючи перевагу самостійному встановленню діагнозу та вибору курсу лікування, обираючи при цьому відомі розрекламовані препарати, або ті, що рекомендують їм рідні чи знайомі. Це тягне за собою негативні наслідки: розвиток хронічних захворювань, виникнення резистентності, зменшення попиту на екстемпоральні лікарські засоби тощо [2].

Висновки. Підсумовуючи вищезазначене, можемо зробити висновок, що рівень забезпечення населення України екстемпоральними лікарськими засобами є недостатнім. Виходячи з того, що попит на ліки аптечного виробництва формують лікарі, привертає увагу неприпустимо низька активність спеціалістів у виписуванні індивідуальної рецептури, що відображується на пропозиції, а саме спектрі та обсягах екстемпоральної рецептури, яка на сьогодні представлена переважно внутрішньоаптечними заготовками.

В умовах насиченого ринку лікарських засобів, низької купівельної спроможності, високої конкуренції аптеки працюють з мінімальними націнками для того, щоб не знижувати товарообігу. Проте прибуток з продажу екстемпоральної продукції є практично постійним, що при збільшенні об'єму виробництва забезпечує стабільне збільшення прибутку аптек. Хоча безсумнівною є недосконалість системи формування цін на продукцію аптечного виготовлення, що вимагає перегляду та коригування.

Література

1. Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек / за ред. проф. О. І. Тихонова, проф. Т. Г. Ярних. – К.: МОЗ України, 2005. – 98 с.
2. Вимоги до виготовлення стерильних лікарських засобів в умовах аптек / за ред. проф. О. І. Тихонова, проф. Т. Г. Ярних. – К.: МОЗ України, 2005. – 76 с.
3. Перспективи розвитку аптечної служби України з огляду на можливу євроінтеграцію / [Громовик Б.П.,

- Мокрянин С.М., Терещук С.І., Мірошникова І.О.] // Фармацевтичний журнал. – 2007. – № 1. – С. 3–9.
4. Машковський М. Д. Про концепції самолікування і безрецептурного продажу ліків / М. Д. Машковський // Клініч. медицина. – 1996. – 74. – № 2. – С. 73–74.
5. Москаленко В. М. До питання виготовлення лікарських засобів в умовах аптеки / В. М. Москаленко // Фармацевтичний журнал. – 2004. – № 5.

6. Немченко А. С. Организационно-экономические аспекты изготовления лекарственных средств в аптеках / А. С. Немченко, А. Н. Гавриленко // Провизор. – 2002. – № 10. – С. 5–10.
7. Парновський Б. Л. Чи потрібна класична аптека в Україні? / Б. Л. Парновський // Фармацевт-практик. – 2005. – № 1.
8. Пухлик Б. І. приймеш ти смерть від... лікаря свого! / Б. І. Пухлик // Дзеркало тижня. – 2010. – № 46.
9. Селіхова Л. М. Чи варто реанімувати екстемпоральну рецептуру? / Л. М. Селіхова // Фармацевтичний журнал. – 2004. – № 5.
10. Тихонов А. И. Технология лекарств / А. И. Тихонов, Т. Г. Ярних; под ред. А. И. Тихонова. – Х., 2002.
11. Тихонов О. І. Сучасний стан і перспективи екстем-

порального приготування ліків в умовах аптек / О. І. Тихонов, Т. Г. Ярних // Фармац. журн. – № 5. – 2004. – С. 40–46.

12. Черниш А. Чи потрібне виробництво індивідуальних ліків? / А. Черниш // Газета Аптека. – 2007. – № 582.
13. PIC/S. Guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments. - PIC/S Secretariat: PE 010-2, 2008. – 46 p.
14. The United States Pharmacopoeia. - XXX ed. – 2007. – Electronic version. – 3503 p.
15. file:///C:/Documents%20and%20Settings/Toshiba/Local%20Settings/Temporary%20Internet%20Files/Content.IE5/AF42R28I/04_kozlova%5B1%5D.ppt#258,3, Слайд 3

ИНДИВИДУАЛЬНОЕ ИЗГОТОВЛЕНИЕ ЛЕКАРСТВ В АПТЕКАХ

М. Л. Сятыня, В. П. Попович, А. Н. Глущенко, И. А. Ломака, Е. А. Янчук

Национальный медицинский университет имени О. О. Богомольца

Резюме: современное состояние обеспечения населения Украины экстемпоральными лекарственными средствами и снижение на них спроса – острая и актуальная социальная проблема. В работе подчеркнута проблема снижения экстемпорального производства лекарств в Украине, рассмотрены причины снижения спроса на экстемпоральные лекарственные средства, среди которых: несовершенное законодательство, проблема финансирования аптечных заведений, проблема формирования цен, выписывания рецептов больным, уменьшения количества производственных аптек, самолечения. Показаны значительные преимущества индивидуального изготовления лекарств и индивидуального подхода в лечении, важность сохранения экстемпоральных лекарственных форм, улучшения процесса их изготовления и реализации.

Ключевые слова: экстемпоральные лекарственные средства, индивидуальное лечение, аптечное изготовление.

INDIVIDUAL PRODUCTION OF MEDICINES IN PHARMACIES

M. L. Syatynya, V. P. Popovych, O. M. Hlushchenko, I. O. Lomaka, Ye. A. Yanchuk

National Medical University by O. O. Bohomolets

Summary: the current state of maintenance of the population of Ukraine in extemporal medicines and decrease of their demand is an acute and current social issue. The problem of decline extemporal production in Ukraine is adduced in the work. Reasons for the decline in demand are adduced, among which are: the imperfect legislation, a problem of financing of pharmaceutical institutions, a pricing problem, unwillingness, and frequently inability of doctors to write out recipes for the patient, reduction of quantity of industrial drugstores, self-treatment. These factors lead us to decrease the individual treatment.

Key words: extemporal medicines, individual treatment, industrial drugstores, pharmacy production.

Рекомендована д-м мед. наук, проф. К. А. Посоховою

УДК 615.015.5'31:547.857.4'532'861.3

ОЦІНКА ПОКАЗНИКІВ БЕЗПЕЧНОСТІ 7-(2'-ГІДРОКСИ-3'-ІЗОПРОПОКСИ)ПРОПІЛ-3-МЕТИЛ-8-(4'-ФЕНІЛПІПЕРАЗИН-1'-ІЛ)-КСАНТИНУ У КРОВІ ЩУРІВ НА ТЛІ ГІПЕРЛІПІДЕМІЇ

© І. М. Білай, А. О. Остапенко, І. М. Романенко

Запорізький державний медичний університет

Резюме: проведено вивчення та оцінку показників безпечності 7-(2'-гідрокси-3'-ізопропокси)пропіл-3-метил-8-(4'-фенілпіперазин-1'-іл)-ксантину при експериментальній гіперліпідемії на білих щурах лінії Вістар. Виявлено, що досліджувана речовина – 25 сприяла зменшенню респіраторного ацидозу, що вказує на нормалізацію КЛС, зменшенню споживання O_2 , активації тканинного дихання, нормалізувала показники обміну гемоглобіну, не впливала патологічно на функції нирок та печінки, показники водно-сольового, вуглеводного і пігментного обміну.

Ключові слова: сполука 7-(2'-гідрокси-3'-ізопропокси)пропіл-3-метил-8-(4'-фенілпіперазин-1'-іл)-ксантин, показники безпечності, експериментальна гіперліпідемія.

Вступ. На сьогодні спостерігається стійка тенденція зростання серцево-судинних захворювань, які мають різні соціальні та економічні наслідки. Статистичні дані ВООЗ свідчать про значне поширення атеросклерозу в усіх країнах світу, причому за останні 50 років його частота значно зросла і продовжує зростати в міру старіння працездатного населення [6].

Сучасна фармакотерапія атеросклерозу спрямована на нормалізацію ліпідного обміну, процесів тромбогенезу, транспорт кальцію та ін. Останнім часом значної уваги дослідників привертають й інші фармакологічні чинники, спрямовані на нормалізацію порушених при атеросклерозі функцій клітин крові, її реологічних властивостей, метаболізм судинної стінки [3]. Однак розвиток атеросклерозу супроводжується багатьма патофізіологічними та метаболічними порушеннями, тому постає питання про вибір ефективних шляхів фармакотерапії в кожному конкретному випадку, критеріїв ефективності та безпеки, режиму дозування, необхідності комбінованого використання лікарських засобів [1].

Деякі 7,8-дизаміщені похідні ксантину мають цукрознижувальну дію. Крім цього, наприклад, похідне ксантину – препарат «Трентал», потенціює дію протидіабетичних препаратів. Похідні ксантину інгібують різні ізоформи фосфодієстерази, що призводить до накопичення внутрішньоклітинного cAMP, блокади транспорту іонів кальцію з депо та тканинної вологи в цитозоль. Це зумовлює периферійну вазодилатуючу дію та діуретичну активність [5].

Завдяки такій активності похідні ксантину підвищують стійкість тканин до гіпоксії та діють як цитопротектори, що можна використовувати для попередження ускладнень атеросклерозу [4].

Мета дослідження – вивчення показників безпечності 7-(2'-гідрокси-3'-ізопропокси)пропіл-3-метил-8-(4'-фенілпіперазин-1'-іл)-ксантину у крові щурів на тлі гіперліпідемії.

Методи дослідження. Експериментальну гіперліпідемію створювали за «вітамінною» моделлю: пероральне зондове введення 47 дорослим щурам-самцям лінії Вістар масою 220–280 г холестеролу в добовій дозі 40 мг/кг та фактора порушення ліпідного метаболізму й посилення всмоктування стероїдів у кишечнику – 0,125 % олійного розчину ергокальциферолу (вітамін D_2) в добовій дозі 8 мл/кг. Водну суспензію 7-(2'-гідрокси-3'-ізопропокси)пропіл-3-метил-8-(4'-фенілпіперазин-1'-іл)-ксантину додавали *per os* через одну годину після введення гіперліпідемогенної суміші протягом 5 днів [7, 8]. На шосту добу забирали кров у спеціальні гепаринізовані шприци та капіляри для дослідження показників безпечності. Біохімічні показники досліджували потенціометрично на аналізаторі кислотного стану ABL 800 Flex. Дані для сполук порівнювали з аналогічними для інтактних щурів, контролю та еталонних препаратів (аторвастатину, фенотібрату та ніотинової кислоти).

Результати й обговорення. У результаті дослідження показників кислотного стану (КЛС) крові щурів, що відображає співвідношення концентрацій водневих (H^+) та гідроксильних (OH^-) іонів у біологічних середовищах, встановлено, що рН крові щурів змінювалася у бік ацидозу (табл. 1).

Досліджувана речовина – 25 сприяла зменшенню респіраторного ацидозу, викликаного експериментальною гіперліпідемією, що проявлялося збільшенням рН, компенсаторним спо-

Таблиця 1. Вплив досліджуваної речовини 25 на показники кислотно-лужного стану в крові щурів при гіперліпідемії

Препарати, група	pH	pO ₂ мм рт. ст.	pCO ₂ мм рт. ст.	HCO ₃ ⁻ ммоль/л	ABE ммоль/л
Інтактна n=7	7,270 ± 0,016	73,7 ± 1,016	56,43 ± 0,783	18,21 ± 0,628	7,8 ± 0,234
Контроль n=8	7,150 ± 0,002	71,8 ± 0,683	59,8 ± 0,948	19,01 ± 0,234	7,2 ± 0,104
Аторвастатин n=8	7,190 ± 0,011 p<0,05 + 0,51	68,8 ± 0,790 p<0,05 4,2	50,7 ± 0,948 p<0,05 15,22	20,4 ± 0,724 p>0,05 7,5	10,11 ± 0,630 p<0,05 + 40,7
Фенофібрат n=8	7,290 ± 0,013 p>0,05 +1,94	57,1 ± 2,887 p<0,05 20,5	60,78 ± 1,490 p<0,05 +1,67	23,3 ± 0,318 p>0,05 +22,6	5,5 ± 0,252 p<0,05 -23,65
Нікотинова кислота n=8	7,131 ± 0,002 p<0,05 -0,26	71,2 ± 0,646 p>0,05 0,84	60,61 ± 0,915 p>0,05 5,65	19,81 ± 0,857 p>0,05 +4,21	-7,5 ± 0,23 p>0,05 +5,74
Сполука 25 n=8	7,190 ± 0,005 p<0,05 +0,57	57,23 ± 3,245 p<0,05 20,30	56,4 ± 1,405 p>0,05 5,65	19,81 ± 0,857 p>0,05 +4,21	7,5 ± 0,223 p>0,05 +4,17

живанням O₂ (pO₂), зниженням гіперкапнії (pCO₂), а також підвищенням рівня буферних основ (ABE) і гідрокарбонатного буфера (HCO₃⁻), що вказує на нормалізацію КЛС. Речовина 25, як і препарати порівняння «Фенофібрат» і «Аторвастатин», мали тенденцію до підвищення pH, тобто зменшення ацидозу. Спостерігалось компенсаторне достовірне зниження парціального тиску кисню (pO₂) венозної крові при введенні фенофібрату і речовини 25 (на 20,5 % і 20,3 % відповідно). Дещо меншою мірою знижувався pO₂ при введенні аторвастатину (на 4,2 %). При цьому парціальний тиск вуглекислого газу

(pCO₂) знижувався на 15,2 % при застосуванні аторвастатину.

При введенні «Фенофібрату» – препарату порівняння, спостерігалось зниження надлишку основ (ABE) (на 23,75 %). Інший препарат порівняння – «Аторвастатин» достовірно значно підвищував рівень буферних основ (ABE) (на 40,7 %), що вказує на зменшення респіраторного ацидозу. Досліджувана сполука 25 у вигляді тенденції підвищувала рівень буферних основ і концентрацію гідрокарбонатів (HCO₃⁻).

При аналізі обміну гемоглобіну в крові (табл. 2) було показано, що рівень цього показника

Таблиця 2. Дослідження показників безпеки в крові при «вітамінній» моделі гіперліпідемії

Препарати, групи	Сатурація, SAT, %	Гемоглобін, Hb, г/л	Метгемоглобін, metHb, %	Карбоксигемоглобін, HbCO, %	Лактат, ммоль/л	Осмолярність, мосм/л
Інтактна група n=7	85,63±1,027	28,0±1,944	1,86±0,247	2,20 ±0,173	6,8±0,343	276,6±1,808
Контроль n=8	85,6±0,807	122,38±1,354	2,46±0,228	2,23±0,165	6,3±0,077	275,5±2,119
Аторвастатин n=8	79,0±1,578 p<0,05 - 7,74	126,63±1,653 p>0,05 + 3,5	1,46±0,298 p<0,05 - 40,61	1,26±0,126 p<0,05 - 40,26	5,4±0,141 p<0,05 - 14,12	272,25±1,411 p>0,05 - 1,2
Фенофібрат n=8	67,38±0,231 p>0,05 - 21,31	126,0±1,400 p>0,05 +3,0	0,83±0,103 p<0,05 -66,5	1,40±0,140 p<0,05 - 37,08	6,2±0,151 p>0,05 - 1,39	280,63±1,470 p>0,05 + 1,86
Нікотинова кислота n=8	83,0±1,750 p>0,05 - 3,07	126,63±1,905 p>0,05 + 3,47	2,0±0,181 p>0,05 - 18,78	1,86±0,323 p>0,05 - 16,29	6,4±0,123 p>0,05 + 1,79	272,6±1,277 p>0,05 - 1,04
Сполука 25 n=8	67,38±1,750 p<0,05 - 21,31	130,0±1,818 p<0,05 + 6,23	1,93±0,308 p>0,05 - 21,83	1,33±0,279 p<0,05 - 40,45	8,3±0,249 p<0,05 + 32,01	279,0±1,107 p>0,05 + 1,27

відновлювався при експериментальній гіперліпідемії після введення сполуки 25 (на 6,23 %). Досліджувана сполука і препарати порівняння «Аторвастатин», «Фенофібрат» і ніотинова кислота знижували рівень продуктів перетворення гемоглобіну – метгемоглобіну (metHb) і карбоксигемоглобіну (HbCO) (на 16,29 – 40,45 %). Рівень насичення гемоглобіну киснем (сатурація крові) при цьому знижувався після введення сполуки 25 значно (на 21,31 %) і аторвастатину не виражено (на 7,74 %), що вказувало на компенсаторне підвищення споживання кисню тканинами. При цьому рівень лактату знижувався достовірно (на 14,12 %) при введенні фено-

фібрату і підвищувався (на 32,21 %) при введенні відповідно аторвастатину і сполуки 25.

При дослідженні водно-сольового і мінерального обміну в крові (табл. 3) не виявлено особливих змін показників рівня осмолярності, калію, натрію, хлору. Рівень іонізованого кальцію дещо підвищувався при введенні сполуки 25 і аторвастатину (на 4,49 % і 12,45 % відповідно). Ці ж засоби нормалізували рівень глюкози (зниження на 19,67 % і 18,44 % відповідно). Препарат порівняння «Фенофібрат» істотно підвищував рівень загального білірубину (на 103,45 %), що вказувало на виражену гепатотоксичність цього засобу порівняння.

Таблиця 3. Вплив речовини 25 і препаратів порівняння на показники водно-сольового, електролітного балансу, вуглеводного і пігментного обміну в крові щурів при «вітамінній» моделі гіперліпідемії

Препарати, групи	Калій, ммоль/л	Натрій, ммоль/л	Іонізований кальцій ммоль/л	Хлор, ммоль/л	Глюкоза ммоль/л	Загальний білірубін, мкмоль/л
Інтактна група n=7	5,06±0,141	132,86±1,091	1,14±0,045	105 ±1,491	6,09±0,112	2,0±0,577
Контроль n=8	5,09±0,091	130,00±1,030	1,23±0,045	104,5±1,125	6,1±0,121	3,63±0,346
Аторвастатин n=8	5,10±0,097 p>0,05 + 0,25	131,00±0,571 p>0,05 + 0,77	1,38±0,034 p<0,05 + 12,45	103,63±1,087 p>0,05 - 0,84	4,98±0,154 p<0,05 - 18,44	0±0 p<0,05 0
Фенофібрат n=8	5,18±0,140 p>0,05 + 1,72	133,63±0,604 p>0,05 + 2,79	1,27±0,024 p>0,05 + 3,98	104,38±0,924 p>0,05 - 0,12	6,1±0,131 p>0,05 0	7,33±1,577 p<0,05 + 103,45
Ніотинова кислота n=8	5,16±0,097 p>0,05 + 1,47	130,13±0,653 p>0,05 + 0,10	1,23±0,013 p>0,05 + 0,61	103,0±0,904 p>0,05 - 1,44	6,2±0,129 p>0,05 + 1,64	0±0 p<0,05 0
Сполука 25 n=8	5,08±0,117 p>0,05 - 0,25	129,50±0,756 p<0,05 - 0,38	1,28±0,010 p<0,05 + 4,49	103,38±1,068 p>0,05 - 1,08	4,9±0,132 p<0,01 - 19,67	0±0 p<0,05 0

Висновки. 1. Досліджувана речовина – 25 сприяла зменшенню респіраторного ацидозу, викликаного експериментальною гіперліпідемією, що проявлялося збільшенням рН, компенсаторним споживанням O₂ (pO₂), зниженням гіперкапнії (pCO₂), а також підвищенням рівня буферних основ (АВЕ) і гідрокарбонатного буфера (HCO₃⁻), що вказує на нормалізацію КЛС.

2. Сполука 25 сприяла зменшенню споживання O₂, активації тканинного дихання, зменшенню рівня несприятливих продуктів перетворення гемоглобіну (HbCO і metHb), при цьому компенсаторно активуючи анаеробний гліколіз та тканинне дихання. Препарат порівняння «Фе-

нофібрат» помірно знижував активність анаеробного гліколізу. Сполука 25 не поступається препаратам порівняння з нормалізації показників обміну гемоглобіну.

3. Сполука 25 не впливала патологічно на функції нирок та печінки, на показники водно-сольового, вуглеводного і пігментного обмінів, маючи перевагу над фенофібратом, що викликав гепатотоксичність.

4. 7-(2'-гідрокси-3'-ізопропокси)пропіл-3-метил-8-(4'-фенілпіперазин-1'-іл)-ксантин при пероральному введенні є відносно нешкідливою і практично безпечною речовиною при експериментальній гіперліпідемії.

Література

1. Волков В. И. Атеросклероз: патогенетические механизмы и принципы лечения / В. И. Волков, В. И. Строна // Междунар. мед. журн. – 2003. – № 4. – С. 14–17.
2. Ганонг В. Ф. Фізіологія людини: підручник / В. Ф. Ганонг; пер. з англ. – Львів: БаК, 2002. – С. 784.
3. Климов А. Н. Липиды, липопротеиды и атеросклероз / А. Н. Климов, Н. Г. Никульчева. – СПб. : Питер Пресс, 1995. – 297с.
4. Биохимия человека / [Марри Р., Гриннер О., Майер П., Родуэл В.]; под ред. И. П. Ашмарина, П. В. Стукалова. – М.: Изд-во ин-та биомедхимии РАМН, 1996. – 400 с.
5. Машковский М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. – М.: ООО «Издательство Новая Волна», 2005. – 1200 с.
6. Синтез и гиполлипидемическая активность 7,8-дизамещенных 3-метилксантина / Н. И. Романенко, Б. А. Прийменко, В. С. Якушев [и др.] // Запорожский мед. журнал. – 2004. – № 3 (24). – С. 127–129.
7. Стефанов О. В. Доклінічні дослідження лікарських засобів / О. В. Стефанов. – К.: Авіцена, 2001. – 521 с.
8. Yousufzai S. Y. K. 3-Hydroxy-3-Methylglutaric Acid and Experimental Atherosclerosis in Rats /S. Y. K.Yousufzai, M. Siddiqi // Experientia. – 1976. – Vol. 32, № 8. – P. 1033–1034.

ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ БЕЗОПАСНОСТИ 7-(2'-ГИДРОКСИ-3'-ИЗОПРОПОКСИ)ПРОПИЛ-3-МЕТИЛ-8-(4'-ФЕНИЛПИПЕРАЗИН-1'-ИЛ)-КСАНТИНА В КРОВИ КРЫС НА ФОНЕ ГИПЕРЛИПИДЕМИИ**И. М. Белай, А. А. Остапенко, И. Н. Романенко***Запорожский государственный медицинский университет*

Резюме: проведено изучение и оценку показателей безопасности 7-(2'-гидрокси-3'-изопропокси)пропил-3-метил-8-(4'-фенилпиперазин-1'-ил)-ксантина при экспериментальной гиперлипидемии на белых крысах линии Вистар. Выявлено, что исследуемое вещество – 25 способствовало уменьшению респираторного ацидоза, что указывает на нормализацию КОС, способствовала уменьшению потребления O_2 , активации тканевого дыхания, нормализовала показатели обмена гемоглобина, не влияла патологически на функции почек и печени, показатели водно-солевого, углеводного и пигментного обменов.

Ключевые слова: соединение 7 - (2'-гидрокси-3'-изопропокси) пропил-3-метил-8-(4'-фенилпиперазин-1'-ил)-ксантин, показатели безопасности, экспериментальная гиперлипидемия.

SAFETY INDICES ASSESSMENT OF 7 -(2'-HYDROXY-3'-ISOPROPOXY) PROPYL-3-METHYL-8-(4'-FENILPIPERAZIN-1'-YL)-XANTHINE IN BLOOD OF RATS ON THE BACKGROUND OF HYPERLIPIDEMIA**I. M. Bilay, A. O. Ostapenko, I. M. Romanenko***Zaporizhian State Medical University*

Summary: the study and assessment of safety indices of 7 - (2'-hydroxy-3 'isopropoxy) propyl-3-methyl-8-(4'-fenilpiperazin-1'-yl)-xanthine in experimental hyperlipidemia on white Wistar rats were carried out. It was revealed that the studied substance – 25 contributed the reducing of respiratory acidosis, indicating that normalization of acid-base balance, helped to reduce the consumption of O_2 , the activation of tissue respiration, normalizing hemoglobin exchange rates are not influenced by abnormal renal and liver parameters in water and salt, carbohydrate and pigment exchanges.

Key words: compound 7 - (2'-hydroxy-3 'isopropoxy) propyl-3-methyl-8-(4'-fenilpiperazin-1'-yl)-xanthine, safety indices, experimental hyperlipidemia.

ПРОТИЗАПАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ СУБЛІМОВАНОГО ГРАНУЛЬОВАНОГО ПОРОШКУ АРОНІЇ

© О. А. Подплетня, В. Ю. Слесарчук, Л. В. Соколова, Т. В. Дорофєєва

Дніпропетровська державна медична академія

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Резюме: у статті представлено результати дослідження протизапальної активності сублімованого порошку плодів аронії порівняно з класичним представником групи нестероїдних протизапальних засобів – диклофенаком натрію в умовах моделювання карагенінового та зимозанового набряків у щурів. Виявлено, що засіб рослинного походження володіє антиексудативним ефектом, що поступається за силою, але має переваги за тривалістю дії перед диклофенаком натрію.

Ключові слова: запалення, сублімований порошок аронії, кверцетин, нестероїдні протизапальні лікарські засоби, диклофенак натрію.

Вступ. Застосування ліків природного походження в сучасній медицині не тільки залишається стабільним, але й має тенденцію до деякого збільшення. Блискучі успіхи лікарського синтезу не заважають засобам природного походження, які гармонійно доповнюють один одного в боротьбі з недугами людини. Без лікарських засобів природного походження (ЛЗПП) неможливо уявити сучасну профілактику та терапію більшості захворювань. Зростання попиту на ЛЗПП пояснюється відносною безпекою дії – хімічна природа дозволяє препаратам на їхній основі легко включатися в біохімічні процеси організму, виявляючи різнобічну, м'яку дію навіть при тривалому застосуванні, що вигідно відрізняє ЛЗПП від синтетичних аналогів.

Тому на сучасному етапі досить актуальним є пошук нових ефективних та безпечних лікарських засобів на основі природної сировини з потужною терапевтичною дією, з відносно низьким рівнем побічних ефектів, а також високою біологічною активністю та доступністю, що дозволяє прогнозувати широкий спектр їх фармакологічної активності.

Аронію (чорноплідну горобину) здавна використовували завдяки її загальнозміцнювальним, імуностимулювальним та протизапальним властивостям [1, 2]. З літературних джерел також відомо про її антиоксидантні, цитопротекторні, протизапальні, капілярозміцнювальні властивості. Плоди аронії – це багате джерело речовин, які мають Р-вітамінну активність. Особливо цінною складовою їх частиною є поліфеноли: безколірні катехіни, лейкоантоціани, жовті флавонони, червоно-фіолетові антоціани, кверцетин [3, 4]. Біофлавоноїди, що входять до складу

аронії, завдяки антиоксидантним властивостям, здатні пригнічувати активність вузлових ферментів, які регулюють розвиток запалення. Вони також можуть впливати на велику кількість інших фізіологічних реакцій та претендувати на роль унікальних біорегуляторів [5, 6].

Мета роботи – дослідження антиексудативних властивостей сублімованого порошку аронії (СПА), або горобини чорноплідної.

Методи дослідження. Досліди проводили на 36 щурах масою 180–220 г, яких утримували в стандартних умовах віварію ДДМА [7].

У досліді використано дві моделі ексудативного запалення: карагенінового і зимозанового. Для кожного виду запалення тварини були розділені на 3 групи по 6 щурів: 1 група – вводили препарат СПА внутрішньошлунково, в дозі 25 мг/кг; 2 група отримувала препарат порівняння – диклофенак натрію в дозі 8 мг/кг; 3 група – контрольна.

Модель гострого асептичного запалення відтворювали при субплантарному введенні 0,1 мл 2 % суспензії зимозану та 1 % розчину карагеніну [8]. Препарати вводили дослідним тваринам за годину до введення флогогенного агента. Про розвиток набряку судили за збільшенням розмірів (поздовжнього та поперечного) стопи, який вимірювали в динаміці через 0,5; 1, 2, 3 год після введення флогогенів. Протизапальну активність препаратів визначали за здатністю зменшувати набряк стопи у дослідних тварин порівняно з групою тварин контрольної патології і розраховували за формулою:

$$ПА = \frac{\Delta L_k - \Delta L_d}{\Delta L_k} \times 100\%,$$

де ПА – протизапальна активність;

ΔL_d – різниця між розміром стопи в дослідній групі;

ΔL_k – різниця між розміром стопи в контрольній групі.

Результати й обговорення. Результати власних досліджень показали, що протягом пер-

ших трьох годин після введення карагеніну ми спостерігали збільшення об'єму набряку кінцівок у контрольній групі тварин. Результати впливу досліджуваного препарату і препарату порівняння на інтенсивність карагенінового набряку представлено в таблиці 1.

Таблиця 1. Протизапальна активність сублімованого гранульованого порошку аронії на моделі карагенінового набряку у щурів (n=6)

№ за/п	Група	Показник	Термін спостереження			
			Через 0,5 год	Через 1 год	Через 2 год	Через 3 год
1	СПА 25 мг/кг	ΔL , мм	6,4±0,6*	9,4±0,7*	11,8±0,8*	10,4±0,7*
		ПА, %	52,9	35,6	32,95	46,9
2	Диклофенак натрію, 8 мг/кг	ΔL , мм	5,1±0,4*	5,8±0,4*	7,0±0,3*	8,4±0,4*
		ПА, %	62,5	60,3	60,2	57,1
3	Контрольна група	ΔL , мм	13,6±0,7	14,6±0,5	17,6±0,4	19,6±0,4

Примітка. * – $p < 0,05$ відносно контрольної патології.

Так, на моделі карагенінового запалення максимальний протинабряковий ефект сублімованого гранульованого порошку горобини чорноплідної у дозі 25 мг/кг проявлявся вже на 30 хвилині після введення флогогену. СПА вірогідно знижував запалення на 52,9 % ($p < 0,05$) відносно контрольної групи тварин. При цьому препарат порівняння – класичний нестероїдний протизапальний засіб пригнічував процес запалення на 30 хвилині на 62,5 % ($p < 0,05$). Через 3 год після введення карагеніну величина набряку лапи в першій групі (що отримувала СПА) зменшувалася на 46,9 % відносно контролю. Виразніше зниження за-

пального процесу на 57,1 % впродовж спостережуваного періоду відмічалось у групи експериментальних тварин, що отримувала диклофенак натрію. Проте слід вказати на більш триваліший ефект СПА.

При моделюванні зимозанового набряку препарат порівняння, як і слід було очікувати, диклофенак натрію в дозі 8 мг/кг проявляв протизапальний ефект через годину після введення флогогену і складав практично 32 % ($p < 0,05$) (табл. 2). При застосуванні СПА в дозі 25 мг/кг в той самий проміжок часу ми отримали рівнозначний протинабряковий ефект (відбулося зменшення запалення на 31,9 % ($p < 0,05$)).

Таблиця 2. Протизапальна активність сублімованого гранульованого порошку аронії на моделі зимозанового набряку у щурів (n=6)

№ за/п	Група	Показник	Термін спостереження			
			Через 0,5 год	Через 1 год	Через 2 год	Через 3 год
1	СПА 25 мг/кг	ΔL , мм	11,4±0,3*	9,4±0,3*	9,8±0,4*	8,2±0,5*
		ПА, %	22,97	31,9	19,7	28,0
2	Диклофенак натрію, 8 мг/кг	ΔL , мм	10,2±0,6*	9,4±0,4*	9,4±0,6*	7,4±0,4*
		ПА, %	31,0	31,9	22,95	35,0
3	Контрольна група	ΔL , мм	14,8±0,5	13,8±0,2	12,2±0,5	11,4±0,5

Примітка. * – $p < 0,05$ відносно контрольної патології.

Через 3 год після введення флогогену зимозану СПА проявив свої протизапальні властивості, вірогідно зменшуючи набряк лапи експериментальних тварин на 28 %. При цьому показник антиексудативної активності диклофенак натрію складав 35 % ($p < 0,05$). Даний показник

протизапальної активності свідчить про достатню антиексудативну здатність СПА.

Таким чином, сублімований гранульований порошок горобини чорноплідної проявляє протизапальні властивості, що пояснюється його хімічним складом біологічно активних речовин,

особливо вмістом біофлавоноїдів, зокрема кверцетином. Особливо вираженою фармакологічною властивістю флавоноїдів є їх антиоксидантна, антирадикальна активність. Медіаторна роль активних метаболітів кисню зумовлена їх здатністю викликати перекисне окислення ліпідів, окислення білків, вуглеводів, пошкодження нуклеїнових кислот. Вказані молекулярні зміни лежать в основі явищ, які викликають активні метаболіти кисню, характерні для запалення, підвищення проникності судин (внаслідок пошкодження ендотеліальних клітин), стимуляції фагоцитів. Механізм фармакологічної дії більшості флавонових сполук оснований на регулюванні та інгібуванні важливих біохімічних процесів, що відбуваються в клітині, зокрема гальмуванням активності процесів вільнорадикального окислення, чим і зумовлюється їх протизапальний ефект і мембраностабілізуюча дія.

Активні метаболіти кисню мають і роль модулятора, яка полягає як в посиленні запальних явищ (шляхом індукції вивільнення ферментів і взаємодії з ними в пошкодженні тканини; не лише ініціації, але і модуляції каскаду арахідонової кислоти), так і в протизапальних ефектах (за рахунок інактивації лізосомальних гідролаз та інших медіаторів запалення). Це дозволяє пояснити наявність в СПА антиексудативної активності в умовах моделювання карагенінового набряку, основним патогенетичним ланцюгом розвитку якого є активація фермента цик-

лооксигенази. Хоча ряд дослідників підтверджує його безпосередню антициклооксигеназну активність [9–11]. Вплив основної активної речовини СПА – кверцетину – на розвиток запалення має полімодальний характер: кверцетин зменшує утворення NO у вогнищі запалення, завдяки інгібуванню чинників транскрипції іNO-синтази, пригнічує макрофагальну секрецію ІЛ-6, гістаміну, порушує утворення гістидиндекарбоксілази [12, 13].

При використанні як прозапального агента зимозану, який вважається активатором 5-ліпооксигенази, досліджуваний порошок проявив хорошу протизапальну активність. Ймовірно, протизапальний ефект СПА, а саме кверцетину, що входить до його складу, зумовлений блокадою ним фермента 5-ліпооксигенази і пригніченням внаслідок цього синтезу медіаторів запалення лейкотрієнів із арахідонової кислоти. На додаток до обговорення різносторонності механізму антифлогістичної дії СПА, слід вказати на дослідження ряду авторів, які підтверджують здатність кверцетину блокувати фосфоліпазу А2 та запобігати вивільненню арахідонової кислоти з клітин [14, 15].

Висновки. 1. Сублімований порошок плодів аронії має антиексудативну дію.

2. Механізм протизапальної активності компонентів сублімованого порошку плодів аронії оснований на їх антиоксидантній та мембраностабілізуючій активності.

Література

1. Муравьева Д. А. Фармакогнозия / Муравьева Д. А., Самылина И. А., Яковлев Г. П. – М. : Медицина, 2002.
2. Георгиевский В. П. Биологически активные вещества лекарственных растений / Георгиевский В. П., Комисаренко Н. Ф., Дмитрук С. Е. – Новосибирск, 1990.
3. Чекман І. С. Клінічна фітотерапія / І. С. Чекман. – К., 2000. – 510 с.
4. Лобанова А. А. Исследование биологически активных флавоноидов в экстрактах из растительного сырья / А. А. Лобанова, В. В. Будаева, Г. В. Сакович // Химия растительного сырья. – 2004. – № 1. – С. 47–52.
5. Левицкий А. Биофлавоноиды как модуляторы экстрагенной и остеогенной активности / А. Левицкий // Вісник фармакології та фармації. – 2004. – № 2. – С. 2–4.
6. Макаренко О.А. Антиоксидантна активність біофлавоноїдів цитрусових / О. А. Макаренко // Медична хімія. – 2009. – Т.11, № 2. – С. 106–110.
7. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та робота з ними / Ю. М. Кожем'якін, О. С. Хромов, М. А. Філоненко, Г. А. Сайретдінова. – Київ, 2002. – 155 с.
8. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації)/ за ред. Стефанова О. В. – К. :

Вид. дім "Авіцена", 2002. – 527с.

9. Flavonoids from *Acacia pennata* and their cyclooxygenase (COX-1 and COX-2) inhibitory activities / A.B. Dongmo, T. Miyamoto, K. Yoshikawa [et al.] // *Planta Med.* – 2007. – Vol. 73, № 11. – P. 1202–1207.
10. Gutierrez-Venegas G. The effect of flavonoids on transduction mechanisms in lipopolysaccharide-treated human gingival fibroblasts / G. Gutierrez-Venegas, M. Jimenez-Estrada, S. Maldonado // *Int. Immunopharmacol.* – 2007. – Vol. 7, № 9. – P. 1199–1210.
11. The anti-inflammatory flavones quercetin and kaempferol cause inhibition of inducible nitric oxide synthase, cyclooxygenase-2 and reactive C-protein, and down-regulation of the nuclear factor kappaB pathway in Chang Liver cells / V. Garcia-Mediavilla, I. Crespo, P.S. Collado [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 28, № 2–3. – P. 221–229.
12. Role of quercetin (a natural herbal compound) in allergy and inflammation / Y.B. Shaik, M.L. Castellani, A. Perrella [et al.] // *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* – 2006. – Vol. 20, Suppl. 3–4. – P. 47–52.
13. A comparison of the effects of kaempferol and quercetin on cytokine-induced pro-inflammatory status of cultured human endothelial cells / I. Crespo, M.V. Garcia-Mediavilla,

B. Gutierrez [et al.] // Br. J. Nutr. – 2008. – Vol.100, № 5. – P. 968–796.

14. Alcaraz M. J. Modification of arachidonic metabolism by flavonoids / M. J. Alcaraz, M. J. Fernandez // J. Ethofarmacology. – 1987. – Vol. 21, № 3. – P. 209–229.

15. Hsien R. J. Relative inhibitory potencies of flavonoids on 12-lipoxygenase of fish oil / R. J. Hsien, J. E. German, J. E. Kinsella // Lipids. – 1988. – Vol. 23, № 4. – P. 322–326.

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СВОЙСТВА СУБЛИМИРОВАННОГО ПОРОШКА АРОНИИ

Е. А. Подплетняя, В. Ю. Слесарчук, Л. В. Соколова, Т. В. Дорофеева

Днепропетровская государственная медицинская академия

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

Резюме: в статье представлены результаты исследования противовоспалительной активностиублимированного порошка плодов аронии в сравнении с классическим представителем группы нестероидных противовоспалительных средств – диклофенаком натрия в условиях моделирования карагенинового и зимозанового отеков у крыс. Обнаружено, что средство растительного происхождения обладает антиэкссудативным эффектом, уступающим по силе, но имеющем преимущества по продолжительности действия перед диклофенаком натрия.

Ключевые слова: воспаление, сублимированный порошок аронии, кверцетин, нестероидные противовоспалительные средства, диклофенак натрия.

ANTIINFLAMMATORY PROPERTIES OF VACUUM-DRIED POWDER OF ARONIA

O. A. Podpletnya, V. Yu. Sliesarchuk, L. V. Sokolova, T. V. Dorofieyeva

Dnipropetrovsk State Medical Academy

Ternopil State Medical University by I. Ya Horbachevsky

Summary: there are presented the experimental evidences of the investigation of the anti-inflammatory activity of the vacuum-dried powder of Aronia's fruits in the comparison with the classical representative of the group of nonsteroid anti-inflammatory drugs – Diclofenac sodium under the conditions of the simulation of karagenin and zimozan edemas in rats. It was found out, that the means of plant origin possesses the antiexudative effect, which is inferior on the force, but having advantages on the duration of the action over Diclofenac sodium.

Key words: inflammation, the vacuum-dried powder of Aronia, quercetin, nonsteroid antiinflammatory drugs, Diclofenac sodium.

ДОСЛІДЖЕННЯ ТВЕРДОФАЗНОЇ ЕКСТРАКЦІЇ ІОНІВ КАДМІЮ ТА ПЛЮМБУМУ ІЗ ПЛАЗМИ З ВИКОРИСТАННЯМ Н-КЛИНОПТИЛОЛІТУ

© М. Б. Калитовська, І. Й. Галькевич

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Резюме: досліджено умови твердофазної екстракції іонів кадмію та плюмбуму із плазми з використанням твердофазної екстракції Н-клинотилолітом. Встановлено оптимальні умови їх концентрування та десорбції на модифікованому цеоліті.

Ключові слова: кадмій, плюмбум, плазма, клинотилоліт, твердофазна екстракція.

Вступ. Сполуки важких металів, зокрема кадмію та плюмбуму, що потрапляють в організм людини через шлунок або органи дихання, здатні до накопичення і викликають ураження таких важливих органів, як серце, легені, нирки, печінка, головний мозок. Зокрема вони утворюють комплекси з високомолекулярними сполуками (білками, нуклеїновими кислотами, полісахаридами), блокують сульфідні, карбоксильні і аміногрупи, спричиняють зниження вмісту окремих фракцій білків крові [1, 2]. Інші хімічні реакції, в яких беруть участь іони цих металів, можуть призводити до зміни ферментативних процесів та рН середовища, накопичення продуктів обміну, порушення окисно-відновних процесів у клітинах та транспорту мікроелементів в організмі. Наслідком їх впливу може бути алергічна, мутагенна та канцерогенна дії [3, 4].

Для визначення вмісту важких металів у біологічних об'єктах необхідно проводити руйнування їх органічної матриці, яке є довготривалим процесом. Тому розробка методів експресного визначення токсикантів у біологічних зразках є актуальною проблемою на даний час.

В останні роки зростає інтерес до дослідження природних цеолітів, які є ефективними сорбентами для одно- та двозарядних катіонів металів. До їх класу належить клинотилоліт – алюмосилікат із скелетною структурою. У будові каркасу цеоліту кремній-алюмінієві тетраедри зв'язані між собою атомами кисню, які утворюють 8- та 10-членні кільця, так звані вхідні «вікна» в канали, в яких містяться вода у зв'язаному і вільному стані та одно- і двозарядні іони металів (K^+ , Na^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+}), які компенсують негативний заряд каркасу. Завдяки молекулярно-ситовому ефекту клинотилоліт здатний вилучати із розчину досить великі за розмірами катіони [5–8].

Мета роботи – дослідження твердофазної екстракції іонів кадмію та плюмбуму із плазми з використанням Н-клинотилоліту.

Методи дослідження. В роботі використовували клинотилоліт із родовища с. Сокирниця Хустського р-ну Закарпатської області. Для дослідження відібрана фракція із розміром зерен 0,2 мм. Н-форма сорбенту отримана обробкою клинотилоліту 1М НСІ протягом 24 год з наступним промиванням дистильованою водою та просушуванням при 40 °С.

Стандартні розчини із вмістом 207 мкг/мл іонів плюмбуму та 112 мкг/мл іонів кадмію готували із точних наважок 0,0325 г плюмбуму (ІІ) ацетату і 0,0366 г кадмію (ІІ) йодиду, які розчиняли у дистильованій воді в мірних колбах ємністю 100 мл. Модельні розчини, що містили плазму та катіони металів, готували введенням у плазму відповідного об'єму стандартних розчинів металів.

Для кількісного визначення іонів металів використовували 0,05 % розчин сульфарсазену, який готували розчиненням 50 мг барвника у дистильованій воді в присутності 1,01 г натрію тетраборату. При розчиненні 750 мг амонію хлориду, 5 мл 25 % розчину амонію гідроксиду та додаванні дистильованої води до 100 мл одержували аміачний буферний розчин з рН 9,8. Буферний розчин з рН 10 отримували додаванням до попереднього розчину амонію гідроксиду.

Сорбційні властивості вивчали у динамічних умовах, для чого готували патрони, що містили по 0,6 г підготовленого клинотилоліту. Через сорбент пропускали 1 мл модельного розчину плазми із швидкістю 5 крапель за хвилину з рН, що відповідає максимальній сорбції металу. Десорбцію проводили у статичних умовах, сорбент настоювали при збовтуванні з 10 мл відповідного елюенту (для десорбції іонів плюмбуму). Десорбцію іонів кадмію проводили у статичних умовах при нагріванні сорбенту із елюентом на водяній бані 10 хв. Кількісне визначення сорбованих та десорбованих іонів металу здійснювали фотометрично за реакцією із суль-

фарсазеном ($C_{18}H_{14}O_8N_6SAsNa$) при рН 9,8 (для іонів п्लомбуму) та при рН 10 (для іонів кадмію), яке створювали аміачним буферним розчином. Вимірювання оптичної густини проводили на приладі СФ-46 (при довжині хвилі 500 нм – для визначення іонів п्लомбуму та 510 нм – для визначення іонів кадмію, товщина робочого шару кювети – 10 мм). Лінійна залежність оптичної густини розчину від концентрації іонів металу знаходиться в межах 5-60 мкг іонів п्लомбуму та 1-30 мкг іонів кадмію в 10 мл кінцевого об'єму.

Визначення кількості загального білку та його фракцій, що сорбується цеолітом, проводили методом електрофорезу на ацетат-целюлозній плівці.

Результати й обговорення. У попередніх дослідженнях ми встановили, що іони кадмію сорбуються Н-клинотилітом при рН 5,2, а п्लомбуму – при рН 8,5 із сумішей, що містять катіони K^+ , Na^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} . Саме ці іони є основними мікроелементами біологічних рідин, зокрема цільної крові та плазми. У їх присутності кадмій десорбується із цеоліту 0,1 М КСl (рН 6,5),

а п्लомбум – 0,1 М NH_4Cl (рН 4). Тому дослідження плазми ми проводили у цих умовах.

Оскільки катіони важких металів у плазмі утворюють комплексні сполуки із білками, то нас цікавило питання можливості їх сорбції цеолітом у такому стані. Визначення вмісту білків у плазмі, в яку введено катіони важких металів, до моменту сорбції та після неї показало, що сорбується 61–72 % білків плазми. Це дає можливість вилучати із досліджуваного розчину іони металів, зв'язані із білками. Також у вибраних умовах адсорбуються катіони металів, що не зв'язані із білками, тобто у вигляді неорганічних сполук (плумбуму дигідрофосфат). Встановлено, що сорбція іонів кадмію із плазми, пропущеної через сорбент, промитий 1 мл 1М НСl та 2 мл універсальної буферної суміші Бріттона-Робінсона із рН 5,2, становила 95,2 %. Сорбція іонів п्लомбуму із плазми, пропущеної через сорбент, промитий 1 мл 1М НСl та 2 мл універсальної буферної суміші Бріттона-Робінсона із рН 8,5, становила в середньому 94,6 % (табл. 1).

Таблиця 1. Результати сорбції іонів п्लомбуму із плазми

m _{Pb} ²⁺ введ. в плазму, мкг/мл	Сорбція, %	Метрологічні характеристики			
		x±Δx	S _x	S ²	ε
1	2	3	4	5	6
51,8	89,3	89,4±0,5	0,165	0,140	0,56
	88,9				
	89,9				
	89,6				
	89,3				
103,6	92,8	92,8±0,6	0,210	0,225	0,65
	92,8				
	92,9				
	93,0				
	92,6				
259,0	89,2	91,1±2,2	0,599	1,790	2,41
	93,0				
	91,1				
	91,0				
	90,6				
518,0	97,2	97,8±0,8	0,273	0,370	0,82
	98,0				
	98,2				
	97,4				
	98,2				
575,0	97,0	96,0±1,3	0,474	1,130	1,35
	96,0				
	96,5				
	95,5				
	95,0				

1	2	3	4	5	6
777,0	96,6	96,6±0,7	0,242	0,293	0,72
	96,0				
	97,3				
	97,0				
	96,2				
1036,0	97,7	98,2±0,5	0,166	0,140	0,51
	98,7				
	98,1				
	98,1				
	98,4				

Десорбція іонів кадмію 10 мл 0,1 М КСІ (рН 6,5) становила 28,6 % при контакті сорбенту та елюенту 10 хв. Наступна порція елюенту об'ємом 10 мл призводить до збільшення загального відсотку десорбції до 42 % (у плазму вводили 311 мкг іонів кадмію). Тому в подальших дослі-

дженнях десорбцію проводили двома порціями елюенту по 10 мл, при нагріванні на водяній бані. Розчинами кислот (HNO₃ та HCl) іони кадмію не десорбуються. Результати дослідження твердофазної екстракції іонів кадмію із плазми представлені у таблиці 2.

Таблиця 2. Результати твердофазної екстракції іонів кадмію із плазми

m _{Cd²⁺} введ. в плазму, МКГ/МЛ	Сорбція, %	Метрологічні характеристики				Десорбція, %	Метрологічні характеристики			
		x±Δx	S _x	S ²	ε		x±Δx	S _x	S ²	ε
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
56,2	97,0	97,3±0,3	0,095	0,045	0,31	42,2	42,2±0,3	0,103	0,053	0,71
	97,3					42,4				
	97,6					41,9				
	97,3					42,4				
	97,3					42,0				
112,4	96,7	96,9±0,3	0,107	0,055	0,31	44,0	43,5±0,7	0,241	0,288	1,65
	97,1					43,7				
	97,1					42,9				
	96,6					44,0				
	96,8					43,0				
140,5	91,0	91,2±0,3	0,089	0,040	0,33	47,5	47,8±0,4	0,157	0,123	0,84
	91,2					48,0				
	91,4					48,0				
	91,4					48,2				
	91,0					47,4				
181,0	92,8	93,0±0,3	0,116	0,065	0,32	42,0	42,0±0,4	0,157	0,125	0,95
	93,0					42,4				
	93,2					41,6				
	92,7					42,2				
	93,3					41,7				
281,0	94,2	94,3±0,3	0,103	0,053	0,32	47,6	47,8±0,5	0,170	0,130	1,05
	94,2					47,6				
	94,4					48,2				
	94,6					48,2				
	94,0					47,4				

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
311,0	94,5	95,0±1,0	0,353	0,625	1,01	42,0	42,0±0,4	0,157	0,125	0,95
	96,0					42,4				
	95,5					41,6				
	95,0					42,3				
	94,0					41,7				
411,0	96,0	96,0±0,4	0,152	0,118	0,42	45,0	45,7±0,7	0,242	0,290	1,53
	96,1					46,4				
	95,9					45,7				
	95,6					46,4				
	96,3					45,0				
421,0	95,8	96,1±0,3	0,112	0,065	0,31	45,4	45,4±0,1	0,031	0,005	0,22
	96,3					45,4				
	96,1					45,3				
	96,3					45,5				
	95,8					45,4				
562,0	96,5	96,8±0,4	0,139	0,098	0,41	45,8	45,4±0,7	0,233	0,270	1,54
	97,1					44,8				
	97,0					45,6				
	96,4					46,0				
	96,9					44,8				

Для десорбції іонів плумбуму цеоліт заливали 10 мл 0,1 М NH₄Cl (рН 4) та збовтували 10 хв. Десорбувалося 38 % іонів металу (у плазмі вносили 575 мкг іонів плумбуму). Наступні 10 мл елюенту збільшили загальну десорбцію до 57,5 %. Отже, загальний об'єм елюенту ста-

новить 20 мл. Десорбцію проводили двічі, порціями елюента по 10 мл. При аналізі зразків плазми через 1 добу одержано такі ж результати. Відсоток десорбції зменшується, при збільшенні кількості введених іонів плумбуму (табл. 3).

Таблиця 3. Результати десорбції іонів плумбуму із клиноптилоліту

m _{Pb} ²⁺ введ. в плазму, МКГ/МЛ	Десорбція, %	Метрологічні характеристики			
		x±Δx	S _x	S ²	ε
1	2	3	4	5	6
51,8	100	100±0,8	0,291	0,420	0,80
	101				
	99,2				
	99,8				
	100				
103,6	97,0	97,2±0,9	0,309	0,478	0,93
	96,5				
	98,0				
	97,9				
	96,7				
259,0	86,4	85,4±1,0	0,349	0,603	1,17
	84,4				
	85,4				
	85,9				
	85,0				

1	2	3	4	5	6
518,0	59,8	59,8±0,4	0,143	0,100	0,67
	59,6				
	60,0				
	60,2				
	59,4				
575,0	57,5	57,5±0,6	0,201	0,205	1,04
	58,0				
	57,0				
	57,9				
	57,1				
777,0	54,3	54,5±0,7	0,251	0,308	1,28
	53,9				
	55,2				
	55,0				
	54,2				
1036,0	48,3	47,8±0,6	0,201	0,205	1,26
	47,8				
	47,3				
	48,2				
	47,4				

Висновки. 1. Використання модифіковано-го клиноптилоліту дозволяє вилучати важкі метали, зв'язані із білками плазми крові без проведення мінералізації біологічних рідин. Сорбція іонів кадмію і плумбуму із плазми даним сорбентом становить 94–95 %.

2. Вивчено процеси десорбції іонів кадмію та плумбуму із цеоліту, через який було пропуше-

но плазму. Для десорбції іонів кадмію доцільно застосовувати 0,1 М калію хлорид (рН 6,5), а для іонів плумбуму – 0,1 М амонію хлорид (рН 4).

3. Встановлено, що збільшення концентрації іонів плумбуму в плазмі призводить до зменшення їх десорбції із сорбенту.

4. Зміна концентрації іонів кадмію у плазмі не впливає на відсоток десорбції і становить 45 %.

Література

- Буцяк Г. А. Вплив солей свинцю та цинку на біохімічні показники крові щурів / Г. А. Буцяк, І. М. Курляк, В. І. Буцяк // Зб. матеріалів міжнародної конф. «Сучасні проблеми біохімії, екології та хімії». – Запоріжжя, 2007. – Ч. 2. – С. 522–524.
- Мельничук Д. О. Токсикологічний вплив солей свинцю та кадмію на біохімічні показники у лабораторних тварин / Д. О. Мельничук, І. М. Трахтенберг // Науковий вісник НАУ. – 2002. – Вип. 55. – С. 117–120.
- Кадмій в організмі людини і тварин. І. Надходження до клітин і акумуляція / Г. Л. Антоняк, Л. П. Білецька, Н. О. Бабич [та ін.] // Біологічні Студії. – 2010. – Т. 4, № 2. – С. 127–140.
- Хопта Н. Вплив хлориду кадмію на елементний склад печінки та кісток тварин / Н. Хопта, Х. Данилюк, Л. Нечитайло // XV Міжнародний конгрес студентів та молодих вчених: всеукр. наук.-практ. конф., 27-29 квітн. 2011р.: матеріали конф.– Тернопіль: ТДМУ, 2011. – С. 283.
- Строение и диффузная подвижность внекаркасной

- подсистемы в гидратированных аммонийных формах цеолитов клиноптилолита и шабазита / Н. К. Мороз, Ю. В. Сереткин, И. С. Афанасьев [и др.] // Журнал структурной химии. – 2002. –Т. 43, № 4. – С. 642–648.
- Faghihian H., Kabiri-Tadi M. Removal of zirconium from aqueous solution by modified clinoptilolite / H. Faghihian, M. Kabiri-Tadi // J Hazard Mater. – 2010. – Vol. 178, № 1-3. – P. 66–73.
- Адсорбція Tb(III) на кислотну модифікованому Закарпатському клиноптилоліту / В. Василечко, О. Вивюрська, Г. Гришук [та ін.] // Вісник Львівського університету. Серія хімія. – 2010. – Вип. 51. – С. 151–160.
- Ahmed I. A. Ageing and structural effects on the sorption characteristics of Cd²⁺ by clinoptilolite and Y-type zeolite studied using isotope exchange technique / I. A. Ahmed, S. D. Young, N. M. Crout / I. A. Ahmed, S. D. Young, N. M. Crout // J. Hazard Mater. –2010. – Vol. 184, № 1–3. – P. 574–584.

ИЗУЧЕНИЕ ТВЕРДОФАЗНОЙ ЭКСТРАКЦИИ ИОНОВ КАДМИЯ И ПЛЮМБУМА ИЗ ПЛАЗМЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ Н-КЛИНОПТИЛОЛИТА

М. Б. Калытовская, И. И. Галькевич

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Резюме: изучено условия твердофазной экстракции ионов кадмия и плюмбума из плазмы с использованием Н-клиноптилолита. Определены оптимальные условия их концентрирования и десорбции модифицированным цеолитом.

Ключевые слова: кадмий, плюмбум, плазма, клиноптилолит, твердофазная экстракция.

RESEARCH OF SOLID-PHASE EXTRACTION ON CADMIUM AND LEAD IONS BY H-CLINOPTILOLITE IN PLASMA

М. В. Kalytovska, I. Y. Halkevych

Lviv National Medical University by Danylo Halytskyi

Summary: conditions of H-clinoptilolite solid-phase extraction of cadmium and lead ions from plasma were researched. The optimal conditions of their concentration and desorption on modified zeolite were determined.

Key words: cadmium, lead, plasma, clinoptilolite, solid-phase extraction.

Рекомендована д-м біол. наук проф. І. М. Кліщем

УДК 378.147:[615.1:54]:372.861.5.21.4]:001.2

ВИСВІТЛЕННЯ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКІВ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ХІМІЇ З ІНШИМИ ДИСЦИПЛІНАМИ ЗА ДОПОМОГОЮ ЕЛЕКТИВНОГО КУРСУ «СУЧАСНІ ПРОБЛЕМИ І ШЛЯХИ СТВОРЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ»

© **О. Ю. Воскобойнік, О. В. Кривошей, К. П. Шабельник, Г. Г. Берест, С. І. Коваленко**

Запорізький державний медичний університет

Резюме: у статті описано можливість використання елективних курсів для покращення розуміння студентами зв'язків фармацевтичної хімії з іншими галузями знань.

Ключові слова: взаємозв'язок, фармацевтична хімія, елективний.

Вступ. Тенденція розвитку сучасної освіти налаштована на перехід від навчання до самоосвіти. Тобто головною задачею вищої школи стає навчити студента самому здобувати необхідні знання, швидко і якісно орієнтуватися і використовувати джерела потрібної інформації, якими, як відомо, в наш час світ просто переповнений. Саме з цим пов'язано збільшення в навчальних планах годин, відведених студентам для доаудиторної самостійної роботи, зменшення годин лекційних занять та введення в навчальний план елективних курсів певної тематики. Можна сказати, що елективні курси є традиційним, обов'язковим компонентом навчального плану як середньої, так і вищої школи. Їхня основна мета полягає в підтримці курсів базисних.

Розрізняють елективні курси предметні; ті, що не входять у базисний навчальний план та міжпредметні.

Задачею предметних елективних курсів є поглиблення та розширення знань з дисциплін, що є базисними. У випадку, коли відбувається узгодження за тематикою та у часі проведення занять основного та елективного курсів з даного предмета, можна розраховувати на більш високий рівень засвоєння студентами матеріалу. Врешті, це, безумовно, позитивно впливає і на кінцевий результат знань студентів предмета.

Крім того, тематика предметних елективних курсів може охоплювати лише окремі розділи основного курсу, причому такі теми, які зовсім або майже не висвітлює основний курс з предмета [1].

Елективні курси з предметів, що не входять у базисний навчальний план, дають можливість внести різноманіття, розширити небокром знань учнів. Тематика таких курсів може буди досить різноплановою. Наприклад, стосуватися таких

сучасних питань, як міжкультурні комунікації, екологічні проблеми, інформаційна культура та мережевий етикет, основи Web-дизайну тощо. Тому такі курси можна розглядати як хоббі-класи.

Міжпредметні елективні курси дають можливість прослідкувати зв'язок між декількома предметами, дозволяють студентам усвідомити цілісність знань, те, що знання взагалі мають одне коріння, і при цьому ніби розкладене на спектри (дисципліни, предмети) для полегшення процесу навчання. Міжпредметні елективні курси вчать студентів асоціювати знання з різних дисциплін, використовувати знання, одержані на заняттях з різних предметів для розв'язання поки що навчальних ситуаційних задач. Такі вміння, безумовно, мають бути корисними для пошуку правильних відповідей на питання і ситуації, з якими буде зустрічатися випускник ВНЗ на своєму професійному шляху [2].

Методи дослідження. Незважаючи на те, що взаємозв'язок фармацевтичної хімії з іншими медичними та фармацевтичними науками входить до курсу цієї дисципліни, окремі студенти не можуть узагальнити сутність міждисциплінарних зв'язків та використовувати ці знання на практиці. Це становить певну проблему, адже саме інтеграція набутих знань та навичок з усіх предметів і є підґрунтям професіоналізму фахівця фармацевтичної галузі.

Для вирішення цієї проблеми нами був створений елективний курс з фармацевтичної хімії метою якого було як висвітлення процесу створення нових лікарських засобів, так і детальний аналіз взаємозв'язків фармацевтичної хімії з іншими галузями знань.

Відомо, що створення нових лікарських препаратів – надскладне завдання, для виконання якого треба задіяти спеціалістів з практичної медицини, органічної, біологічної та аналі-

тичної хімії, фармакології, токсикології, технології лікарських засобів, фармацевтичного маркетингу, фармакоеконіміки тощо. Фахівці з досить різних напрямків працюють над досягненням спільної мети – дарувати людям здоров'я. Це робить процес створення нових ліків ідеальним об'єктом для вивчення міждисциплінарних зв'язків, зокрема і для фармацевтичної хімії.

Результати й обговорення. Елективний курс на тему «Сучасні проблеми і шляхи створення лікарських засобів» складається з окремих «блоків», кожен з яких відповідає певним етапам створення лікарських засобів. У кожному блоці виявляють, аналізують та пояснюють зв'язки фармацевтичної хімії з іншими медичними та фармацевтичними дисциплінами (табл. 1).

Таблиця 1. Міждисциплінарні зв'язки як складова частина етапів розробки нових лікарських препаратів

Етап створення лікарського засобу	Міждисциплінарний зв'язок, що може бути розглянутий у контексті даного етапу
Соціальні та медичні дослідження, спрямовані на виявлення медичної потреби в лікарському препараті	фармацевтична хімія – прикладні медичні дисципліни
Маркетингові дослідження, спрямовані на виявлення потреби ринку в лікарському препараті	фармацевтична хімія – фармацевтичний маркетинг, фармацевтична хімія – фармакоеконіміка
Патентні дослідження, що передують створенню нового лікарського засобу	фармацевтична хімія – патентне право
Синтез та подальша модифікація структури лідера	фармацевтична хімія – органічна хімія фармацевтична хімія – медична хімія
Проведення доклінічних випробувань на наявність певних видів біологічної активності та токсичності	фармацевтична хімія – фармакологія, фармацевтична хімія – токсикологічна хімія
Визначення фармакодинамічних та фармакокінетичних параметрів	фармацевтична хімія – фармакологія, фармацевтична хімія – біологічна хімія
Створення адекватної лікарської форми	фармацевтична хімія – технологія лікарських форм, фармацевтична хімія – біофармація
Розробка методів стандартизації субстанції та її лікарських форм	фармацевтична хімія – аналітична хімія
Клінічні випробування лікарського препарату	фармацевтична хімія – прикладні медичні дисципліни
Впровадження лікарського препарату у медичну практику та виведення його на ринок	фармацевтична хімія – прикладні медичні дисципліни, фармацевтична хімія – фармацевтичний маркетинг

Як видно з наведених даних, якщо ретельно проаналізувати всі можливі взаємозв'язки, можна виявити галузі знань, які, на перший погляд, мають дуже мало спільного (наприклад, фармацевтична хімія – патентне право), але в розрізі процесу створення нового лікарського засобу взаємодія цих двох дисциплін стає очевидною. Адже компанія, що планує створення нового лікарського препарату, зацікавлена в тому, щоб розробка залишалась захищеною патентом якнайдовше, а саме хімічна структура та метод одержання є одним з найпоширеніших об'єктів патентування у фармацевтичній галузі.

Створення нового лікарського препарату складно уявити без використання сучасних досягнень органічної та медичної хімії. Так, створення комбінаторних бібліотек сполук разом зі скринінгом «in silico» значно прискорюють та здешевлюють процес створення нової біологі-

чно активної субстанції [2]. Взаємозв'язок фармацевтичної хімії та фармацевтичного маркетингу пояснюється тим, що навіть незначні зміни у хімічній структурі (наприклад, використання калієвої солі диклофенаку замість натрієвої) вже може бути точкою диференціації та як наслідок маркетинговою перевагою [3]. Взаємозв'язок фармацевтичної хімії з органічною та аналітичною хімією, фармакологією, технологією лікарських форм є незаперечним, але вивчення їх на конкретних прикладах буде більш продуктивним.

Висновок. Елективний курс «Сучасні проблеми і шляхи створення лікарських засобів» є педагогічним інструментом, що дозволяє значно покращити здатність студентів орієнтуватися у зв'язках фармацевтичної хімії з іншими науками та створює підґрунтя для формування фахівця фармацевтичної справи.

Література

1. Діденко Я. «Болонський процес» і його перспективи для українських студентів / Я. Діденко // Юридичний журнал. – 2004. – № 7.
2. Ермаков Д. С. Элективные курсы для профильного обучения / Д. С. Ермаков // Педагогика. – 2005. – № 2. – С. 36–41.
3. Орлов В. Д. Медицинская химия / В. Д. Орлов, В. В. Липсон, В. В. Иванов. – Харьков: «Фолио», 2005 – 460 с.
4. Келлер К. Л. Стратегический бренд менеджмент: создание оценка и управление марочным капиталом / К. Л. Келлер. – Москва – Санкт-Петербург-Киев: «Издательский Дом Вильямс», 2005. – 704 с.

ПРЕДСТАВЛЕНИЕ ВЗАИМОСВЯЗЕЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ С ДРУГИМИ ДИСЦИПЛИНАМИ С ПОМОЩЬЮ ЭЛЕКТИВНОГО КУРСА «СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ И НАПРАВЛЕНИЯ СОЗДАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ»

А. Ю. Воскобойник, О. В. Кривошей, К. П. Шабельник, Г. Г. Берест, С. И. Коваленко

Запорожский государственный медицинский университет

Резюме: в статье описана возможность использования элективных курсов для улучшения понимания студентами связей фармацевтической химии с другими областями знаний.

Ключевые слова: взаимосвязь, фармацевтическая химия, элективный курс.

DEMONSTRATION OF INTERCONNECTIONS BETWEEN PHARMACEUTICAL CHEMISTRY AND OTHER DISCIPLINES BY USING ELECTIVE COURSE «MODERN PROBLEMS AND WAYS OF DRUGS CREATION»

O. Yu. Voskoboynik, O. V. Kryvoshey, K. P. Shabelnyk, H. H. Berest, S. I. Kovalenko

Zaporizhian State Medical University

Summary: possibility of elective course application for understanding improving of interconnections between pharmaceutical chemistry and other branches of knowledge is adduced.

Key words: interconnection, pharmaceutical chemistry, elective course.

Рекомендована д-м біол. наук, проф. І. М. Кліщем

УДК 615.03: 615.254.7

ФАРМАЦЕВТИЧНА ОПІКА ХВОРИХ НА СЕЧОКАМ'ЯНУ ХВОРОБУ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ НОВОГО УРОЛІТИЧНОГО ЗАСОБУ «ФЛАРОСУКЦИН»

© **Т. І. Єрмоленко, Т. С. Жулай**¹

Харківський національний медичний університет

¹*Національний фармацевтичний університет, Харків*

Резюме: на сьогодні поширення сечокам'яної хвороби – 4–5 % з тенденцією до зростання. З урахуванням великої кількості безрецептурних лікарських засобів для лікування даної патології, провізор повинен знати «загрозливі» симптоми, орієнтуватися у принципах раціонального застосування літолітичних препаратів та вміти грамотно провести фармацевтичну опіку даної категорії пацієнтів.

Ключові слова: сечокам'яна хвороба, «Фларосукцин», уролітична активність, фармацевтична опіка.

Сьогодні досить часто Україна і світ загалом зустрічаються з діагнозом сечокам'яна хвороба (СКХ) – у 4–5 % дорослого населення планети, особливо поширена дана патологія серед людей молодого та працездатного віку [6, 8, 9]. Лікування сечокам'яної хвороби проводиться комплексно препаратами, які належать до різних фармакотерапевтичних груп, у тому числі препаратами рослинного походження [1, 15]. Слід пам'ятати, що раціональна терапія складається з багатьох компонентів, і точне її призначення буде сприяти підвищенню якості життя хворого, що і є одним із головних завдань лікування загалом [5, 13, 14, 16].

Ґрунтуючись на актуальності даної проблеми, технологами ЗАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» був розроблений оригінальний лікарський препарат (ЛП) «Фларосукцин», призначений для застосування в нефрології. «Фларосукцин» – це комбінований препарат рослинного походження з буферною сумішшю, що складається із сукцинатів калію, натрію, магнію та екстрактів лікарських рослин: астрагалу серпоплідного, листків берези та квіток липи, у формі сиропу, і проявляє протизапальну, діуретичну і спазмолітичну дію. Препарат відновлює фільтраційно-реабсорбційну здатність нирок, збільшує виведення із сечею азотистих шлаків, зменшує рівень азотемії, підтримує на фізіологічному рівні баланс електролітів (кальцію та фосфору). Зазначений препарат також за рахунок буферної суміші, що входить до його складу, відновлює рН сечі до фізіологічних параметрів та стійко утримує його у необхідних межах (6,8–7,3). ЛП «Фларосукцин» рекомендований у складі комплексної терапії для розчинення сечокислих, змішаних уратно-оксалатних, кальцій-оксалатних конкрементів і попередження їх утворення.

Можливе застосування в складі комплексної терапії хронічної ниркової недостатності, циститу, спазму сечоводів і сечовивідних шляхів.

Отримані результати доклінічних досліджень ЛП «Фларосукцин» на лабораторних тваринах свідчать про його нешкідливість [2]. Запропонована альтернативна схема лікування СКХ має такий вигляд: «Фларосукцин» сироп по 10 мл (1 десертна ложка) 3 рази на день протягом 1 місяця. Доведена уролітична і нефропротекторна активність зумовлює доцільність його подальшого клінічного вивчення.

На базі Клініко-діагностичного центру Національного фармацевтичного університету було проведено відкрите рандомізоване клінічне випробування – «Вивчення переносимості (I фаза) різних доз (одноразових, багаторазових) препарату «Фларосукцин», сироп 100 мл у флаконах, виробництва ЗАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод» з участю здорових добровольців». Отримані результати свідчать про добру переносимість препарату та зумовлюють перспективи його подальшого вивчення з метою впровадження в схеми лікування і попередження СКХ [3, 4, 5].

На основі загальних підходів до лікування хворих на СКХ, а також з урахуванням особливостей фармакологічної дії ЛП «Фларосукцин» та раціональних принципів застосування засобів з буферною активністю, діуретичною та спазмолітичною дією у терапії пацієнтів даного профілю було розроблено підходи до фармацевтичної опіки хворих при їх консервативному лікуванні за допомогою ЛП «Фларосукцин» [8, 11, 12].

Загальні принципи фармацевтичної опіки хворих на СКХ:

1. Виявити «загрозливі» симптоми, що потребують негайного звернення до лікаря.

2. Акцентувати увагу хворих на немедикаментозних рекомендаціях.

3. Надати рекомендації щодо раціонального застосування обраної лікарської форми.

Принципи фармацевтичної опіки хворих на СКХ при застосуванні ЛП «Фларосукцин»:

1. ЛП «Фларосукцин» необхідно застосовувати перорально, за 2 години до або через 2 години після їди, запити невеликою кількістю кип'яченої або столової питної негазованої води (100 мл).

2. Середня добова доза становить 30 мл, при цьому препарат доцільно застосовувати у 3 прийоми.

3. Тривалість курсу лікування залежить від характеру захворювання, індивідуальних особливостей пацієнта, ефективності лікування та визначається лікарем. Планований курс лікування складає 3–4 тижні, потім доцільно зробити перерву і продовжити лікування.

4. При застосуванні препарату необхідно проводити контроль рН сечі. Доза препарату вважається правильною обраною у тому випадку, якщо рН протягом доби знаходиться в межах 6,5–7,2. При досягненні даних значень рН сечі дозу препарату необхідно коректувати або можна зменшити частоту застосування препарату до 2 разів на добу [5].

5. Контроль рівня рН сечі проводять 2–3 рази на добу перед прийомом кожної разової дози за допомогою індикаторного паперу. Отриманий колір паперу порівнюють із шкалою і заносять дану величину в контрольний календар.

6. При застосуванні препарату не можна допускати тривалого залуження сечі через можливість осадження фосфатів на поверхню сечокислих конкрементів та формування комбінованих каменів [5].

7. Перед тривалим застосуванням препарату доцільно провести визначення рівня основних електролітів в організмі.

8. Препарат необхідно з обережністю застосовувати при хронічній нирковій недостатності на тлі гіперкаліємії; при хронічній серцевій недостатності; у пацієнтів, що знаходяться на гіпонатрієвій дієті.

9. На тлі застосування препарату доцільно пам'ятати, що харчування пацієнта повинно бути складено таким чином, щоб забезпечити підвищення рН сечі. Для цього слід вживати фруктові соки та молочні продукти. Підлужувальний ефект мають картопля, морква, диня, апельсин, персик. Потрібно у раціоні обмежити вживання пе-

чінки, оселедця, нирок, свинини, шпрот, сардин, індики, бобових, яєць, зернових, жирів.

10. Необхідно збільшувати кількість рідини, що надходить до організму (1,5–2,0 л і більше). Рекомендовано вживати чай з лимоном або молоком, відвари шипшини, воду з соками і сиропами, компоти зі свіжих або сушених фруктів. Пити такі напої бажано натще, перед сном і в проміжках між прийомами їжі. Хворим на СКХ не слід вживати напої із журавлини, брусниці, такі ягоди містять бензойну кислоту, яка в організмі переходить у гіпурову кислоту і підкислює сечу.

11. Необхідно попередити пацієнта про можливість виникнення побічних реакцій, котрі найчастіше не вимагають відміни препарату. За результатами проведеного відкритого рандомізованого клінічного випробування на базі Клініко-діагностичного центру Національного фармацевтичного університету препарату «Фларосукцин», зареєстровані такі побічні ефекти: нудота, біль і дискомфорт в епігастрії, печія, діарея, протеїнурія. Всі побічні реакції (ПР) / побічні явища (ПЯ) віднесені до непередбачених, слабого ступеня вираженості; терапія ПР / ПЯ не проводилася; зв'язок з прийомом препарату оцінений як можливий, імовірний. Вихід всіх ПР / ПЯ – одужання без залишкових явищ [3].

12. При розвитку алергічних реакцій препарат треба відмінити та звернутися до лікаря.

13. Необхідно розповісти пацієнту про правильні умови зберігання препарату: в захищеному від світла місці, при t не вище 30°C та не допускати заморожування.

14. Всі вищенаведені принципи дієти можуть бути реалізовані при використанні дієти № 6 як в стаціонарних, так і в амбулаторних умовах.

15. Випадки передозування малоімовірні, оскільки препарат має високий рівень безпеки [3, 4, 5].

Таким чином, відповідно до принципів клінічної фармакології та фармацевтичної опіки, для впровадження у схему раціональної терапії СКХ може бути рекомендований оригінальний ЛП «Фларосукцин». Це зумовлено як особливостями фармакологічних параметрів препарату, так і отриманими попередніми результатами клінічного випробування (добра переносимість) та доведена фармакоекономічна перевага використання ЛП. Все вищенаведене не буде зумовлювати більш високий комплайєнс з боку пацієнтів та сприятиме покращенню якості життя хворих на СКХ.

Література

1. Довженко И. А. Использование лекарственных растений для лечения воспалительных заболеваний почек. Лекарства человеку / И. А. Довженко. – 2006. – С. 57.
2. Ермоленко Т. И. Исследование острой токсичности нового отечественного препарата уrolитического действия «Фларосукцин» / Ермоленко Т. И. / Матеріали VI Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю з клінічної фармакології, присвяченої 90-річчю проф. О. О. Столярчука: Клінічна та експериментальна фармакологія метаболічних коректорів, органопротекція, доказова медицина (Вінниця, 10-11 листопада 2010 р.): збірник. – Вінниця, 2010. – С. 209–210.
3. Жулай Т. С. Изучение переносимости препарата «Фларосукцин» с участием здоровых добровольцев / Жулай Т. С., Зупанец И. А. // Матеріали VI Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю з клінічної фармакології: Клінічна та експериментальна фармакологія метаболічних коректорів, органопротекція, доказова медицина (Вінниця, 10-11 листопада 2010 р.): збірник. – Вінниця, 2010. – С. 212-214.
4. Жулай Т. С. Перспективи застосування препарату «Фларосукцин» у хворих на сечокам'яну хворобу / Жулай Т.С., Зупанец І.А., Ермоленко Т.І. // Матеріали VII Національного з'їзду фармацевтів України (Харків, 15–17 вересня 2010 р.): збірник у двох томах – Х.: Вид-во НФаУ, 2010. – Т. 2 – С. 184.
5. Особенности проведения клинических испытаний уrolитических препаратов растительного происхождения / Жулай Т. С., Шаламай А. С., Старченко М. Г., Зупанец І. А. // Клинические исследования лекарственных средств в Украине: материалы работы Третьей науч.-практ. конференции с международным участием (Киев, 4-5 ноября 2010 г.). – К. : МОРИОН, 2010. – С. 17–18.
6. Кадыров З. А. Принципы консервативной терапии мочекаменной болезни и профилактика рецидивов камнеобразования / З. А. Кадыров, В. Г. Истратов, С. И. Сулейманов // Клиническая медицина. – 2007. – Т.70, № 1. – С. 21–25.
7. Окорочков А. Н. Диагностика болезней внутренних органов. Том 5. Диагностика болезней системы крови. Диагностика болезней почек / А. Н. Окорочков. – М.: Мед. лит., 2009. – 512 с.
8. ОТС®: ответственное самолечение / Под ред. И. А. Зупанца, И. С. Чекмана. – 5-е изд., перераб. и доп. – К.: «Фармацевт Практик», 2008. – 352 с.
9. Рациональная фармакотерапия в нефрологии: рук. для практикующих врачей / Н. А. Мухин, Л. В. Козловская Е. М. Шилов [и др.]; под общ. ред. Н. А. Мухина. – М.: Литтера, 2006. – 896 с.
10. Рациональная фармакотерапия в урологии. Руководство для практикующих врачей / Под ред. Н. А. Лопаткина, Т. С. Перепановой. – Москва: Литтерра, 2006. – 818 с.
11. Фармацевтическая опека: атлас / И. А. Зупанец, В. П. Черных, С. Б. Попов [и др.]; под ред. И. А. Зупанца, В. П. Черных. – К.: Фармацевт Практик, 2007. – 146с.
12. Фармацевтическая опека: курс лекций для провизоров и семейных врачей / И. А. Зупанец, В. П. Черных, С. Б. Попов, Т. С. Сахарова, Н. В. Бездетко, Н. П. Безуглая, Л. А. Болотная, Е. Ф. Гринцов, С. В. Налетов / Под ред В. П. Черных, И. А. Зупанца. – Х.: Фармитэк, 2006. – 536 с.
13. Current Medical Diagnosis and Treatment / S. J. McPhee, M. A. Papadakis, M. Lawrence [et al.] Ed. Lawrence M. – NY: McGraw-Hill Medical, 2008. – 1672.
14. Harrison's PRINCIPLES OF INTERNAL MEDICINE/ Anthony S. Fauci, Eugene Braunwald, Dennis L. Kasper [et al.].- New York: Mc GRAW-HILL Medical, 2008. – 2754 p.
15. New Guide to Medicines & Drugs/ John A. Henry, Michael Peters, Maja Balic [et al.]. – London: Dorling Kindersley Limited, 2008. – 512 p.
16. Tiselius H. G. Директивы Европейской Ассоциации Урологов по мочекаменной болезни. etc. – http: Н. G. Tiselius, D. Ackermann, P. Alken // www. who. int/

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ОПЕКА БОЛЬНЫХ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ НОВОГО УРОЛИТИЧЕСКОГО СРЕДСТВА «ФЛАРОСУКЦИН»

Т. И. Ермоленко, Т. С. Жулай¹

Харьковский национальный медицинский университет

¹Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: на сегодняшний день распространенность мочекаменной болезни – 4–5 % с тенденцией роста. С учетом большого количества безрецептурных лекарственных средств для лечения данной патологии, провизор должен знать «угрожающие» симптомы, ориентироваться в принципах рационального применения литолитических препаратов и уметь грамотно провести фармацевтическую опеку данной категории пациентов.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, «Фларосукцин», уrolитическая активность, фармацевтическая опека.

PHARMACEUTICAL CARE OF PATIENTS WITH UROLITHIASIS AT APPLICATION OF THE NEW UROLITIC MEDICINE "FLAROSUKTSIN"

T. I. Yermolenko, T. S. Zhulay¹

Kharkiv National Medical University

¹*National Pharmaceutical University, Kharkiv*

Summary: nowadays the prevalence of urolithiasis is 4-5 % and it has the tendency to increasing. It was given the large amount of OTC medicines for the treatment of this disease, the pharmacist must know the "threatening" symptoms, orientate in the principles of rational use of litholytic medicines and can competently realize the pharmaceutical care of these patients.

Key words: urolithiasis, "Flarosuksin", urolithic activity, pharmaceutical care.

СИНТЕЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН – ПРОДУКТІВ АНІОНАРИЛЮВАННЯ НЕНАСИЧЕНИХ СПОЛУК

© Б. Д. Гришук, В. С. Барановський, С. І. Климнюк¹

Тернопільський національний педагогічний університет імені В. Гнатюка

¹Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

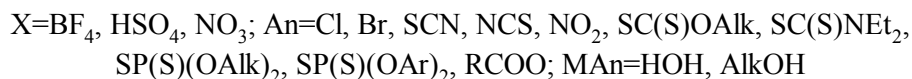
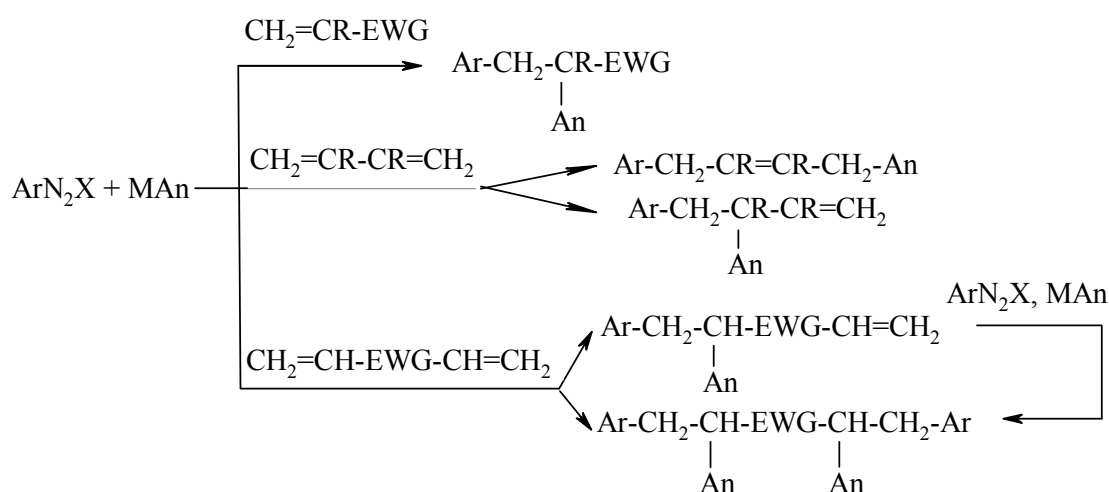
Резюме: систематизовано дані щодо перспективних напрямків синтезу функціалізованих похідних алкенів реакцією аніонарилювання та представлено результати дослідження їх антимікробних властивостей. Встановлено зв'язок «структура – активність» та окреслено напрямки пошуку речовин як основ для створення ефективних антимікробних препаратів.

Ключові слова: аніонарилювання, функціалізовані похідні ненасичених сполук, антибактеріальні та антигрибкові властивості.

Серед речовин, що виявляють біологічну активність, значний інтерес становлять функціалізовані похідні ненасичених сполук, широке використання яких стримується відсутністю простих методів їх одержання. Одним зі зручних методів модифікації ненасичених сполук, шляхом приєднання ароматичного фрагмента та аніона за місцем розриву кратного карбон-карбонового зв'язку, є реакція аніонарилювання [1, 2]. Дана реакція відбувається у м'яких умовах і дозволяє з доступних і дешевих ароматичних амінів та ненасичених сполук одержувати складні похідні, що містять різні ароматичні фрагменти та аніони.

Нами на основі реакцій ароматичних солей діазонію з моно- та біненасиченими сполуками в присутності зовнішніх нуклеofilів одержано важкодоступні поліфункційні арилалкільні галогеніди, тиоціанати, ізотиоціанати, N,N-діетилдитіокарбамати, O-алкілдитіокарбонати, O,O-діалкіл(діарил)дитіофосфати, спирти, етери та естери, окремі з яких характеризуються високою біологічною активністю і є перспективними для створення нових фізіологічно активних речовин з широким спектром біологічної дії [3–5]. Основні напрямки функціалізації ненасичених сполук реакцією аніонарилювання показано на схемі 1:

Схема 1.

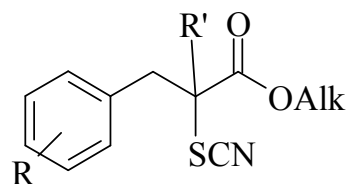


Використання нових ненасичених субстратів в реакції аніонарилювання дає змогу одержувати сполуки зі збереженням специфічних функціональних груп, що розкриває можливості для їх подальшої модифікації в плані посилення біологічної активності та надання інших корисних властивостей [6]. При збереженні в структурі синтезованих сполук кратних карбон-карбонних зв'язків з'являються перспективи їх використання як мономерів для одержання полімерів з наперед заданими властивостями.

В даному огляді наведені та узагальнені дані щодо синтезу та антимікробних властивостей продуктів аніонарилювання ненасичених сполук. Основна увага приділена тіоціанатним похідним, адже органічні тіоціанати становлять значний інтерес як біологічно активні речовини широкого спектра дії [7]. Низка таких сполук (алілтїоціанат, 4-метилтіобутилтіоціанат та бензилтіоціанат) виявлені в рослинах родини Brassicaceae (*Coronopus didymus*, *Eruca sativa*, *Lepidium ruderale*, *Lepidium sativum*, *Thlaspi arvense*) [8, 9]. Їх біосинтез здійснюється за участю спеціальних вторинних білкових метаболітів – тіоціанатосинтезуючих глюкозинолатів. Такі тіоціанати в поєднанні з ізомерними ізотїоціа-

натами виявляють високу антимікробну активність [10].

1-Тїоціанато-1-алкоксикарбоніл-2-арилетани



(I-XXI)

R'=H (**1**, **2**), Me (**3-6**); R=H (**a**), 4-Me (**б**), 3-Me (**в**), 4-MeO (**г**); Alk=Me (**1**, **3**), Bu (**2**, **4**), Et (**5**), i-Bu (**6**)

1-Тїоціанато-1-алкоксикарбоніл-2-арилетани (**1-6**) одержано реакцією тетрафлуороборатів арилдіазонію з естерами акрилової і метакрилової кислот в присутності роданідів [11].

Дослідження антимікробних властивостей даних тіоціанатів показало, що вони проявляють низьку антибактеріальну активність, за винятком сполуки **2a**, що має виражені антистафілококові й антибациллярні властивості (табл. 1) [12].

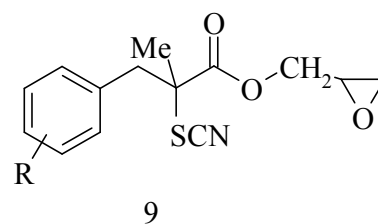
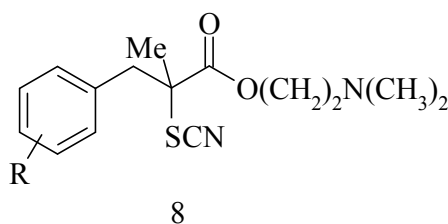
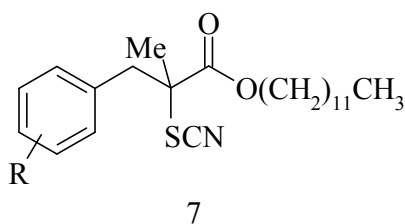
Таблиця 1. Протимікробна та протигрибкова дія 1-тїоціанато-1-алкоксикарбоніл-2-арилетанів (мінімальна бактеріостатична/мікостатична концентрація, мкг/мл)

Сполука	Досліджувана тест-культура мікроорганізмів						
	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>S. cerevisiae</i>	<i>C. albicans</i>	<i>A. niger</i>
1a	500,0	31,2	7,8	250,0	125,0	62,5	500,0
1б	500,0	125,0	31,2	250,0	125,0	125,0	250,0
1в	500,0	500,0	7,8	250,0	125,0	125,0	250,0
1г	500,0	125,0	62,5	500,0	250,0	500,0	500,0
2a	500,0	7,8	1,9	500,0	250,0	500,0	500,0
4г	500,0	62,5,0	125,0	500,0	62,5	125,0	125,0
2б-г, 3, 4а-в, 5, 6	~500,0	~500,0	~500,0	~250,0-500,0	~500,0	~500,0	~500,0

Наявність у складі алкоксильного фрагмента метильного чи бутильного радикалів, а в ароматичному ядрі, метоксигрупи в пара-положенні, сприяє прояву антигрибкової й антимікробної активності [12].

З метою з'ясування впливу структури алкок-

сильного фрагмента на прояв біологічної активності продуктів тіоціанатоарилювання метакрилатів, синтезовані додецилові, 2-(диметиламіно)етилів та 2,3-епоксипропілові естери 2-тїоціанато-2-метил-3-арилпропіонових кислот (**7-9**) [13].



R=H (**a**), 4-Me (**б**), 4-MeO (**в**)

Синтезовані сполуки характеризувалися достатньо вираженою протимікробною активністю щодо

штамів *E. coli*, *P. aeruginosa* та дріжджеподібних грибів роду *Candida*, окрім *S. aureus* (табл. 2).

Таблиця 2. Протимікробна та протигрибкова дія додецилових, 2-(диметиламіно)етиллових та 2,3-епоксипропілових естерів 2-тіоціанато-2-метил-3-арилпропіонових кислот (мінімальна бактеріостатична/мікостатична концентрація, мкг/мл)

Сполука	Досліджувана тест-культура мікроорганізмів			
	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>C. albicans</i>
7a	250,0	31,2	31,2	15,6
7б	125,0	125,0	62,5	31,2
7в	125,0	н/а	62,5	125,0
8a	125,0	62,5	62,5	62,5
8б	250,0	125,0	125,0	125,0
8в	125,0	62,5	62,5	62,5
9a	62,5,0	31,2	31,2	62,5
9б	125,0	125,0	31,2	250,0
9в	15,6	31,2	31,2	15,6

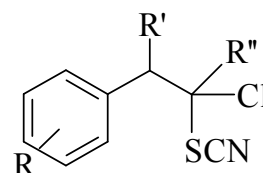
Примітка. «н/а» – неактивна.

Аналіз впливу структури алкоксильного фрагмента в молекулах естерів 2-тіоціанато-3-арилпропіонових кислот показує, що найбільш ефективним в плані одержання біологічно активних сполук є введення гліцидильного фрагмента.

Таким чином, результати досліджень антимікробних властивостей продуктів тіоціанатоарилування естерів акрилової та метакрилової кислот дозволяють стверджувати про достатню ефективність синтезованих сполук в плані антигрибкової, а окремих і антимікробної активності, що розкриває перспективи створення на їх основі нових антимікробних препаратів.

1-тіоціанато-1-хлоро-, 1-тіоціанато-1,1-дихлоро- та 1-тіоціанато-1,1,2-трихлоро-2-арилетани

Значний інтерес як біологічно активні речовини становлять аралкільні тіоціанати, що містять галогени в аліфатичному радикалі. Такі сполуки були одержані тіоціанатоарилуванням хлористого вінілу, хлористого вінілідену та трихлороетилену [14, 15].



(12-14)

R=H (**a**), 4-Me (**б**), 4-MeO (**в**); R' = H (**12**, **13**), Cl (**14**); R''=H (**12**), Cl (**13**, **14**)

Як видно з таблиці 3, даним сполукам властива антимікробна активність широкого спектра. Речовини мають яскраво виражені антикандиозні властивості [16, 17]. Серед синтезованих сполук особливо виділяється своєю антимікробною активністю 1-тіоціанато-1-хлор-2-фенілетан (**12a**). Проведені дослідження показали, що 1-тіоціанато-1,1,2-трихлоро-2-арилетани характеризуються більш вираженими антимікробними властивостями. Введення додатково у карбоновий скелет молекул тіоціанатів атомів хлору приводить до посилення їх антистафілокової і

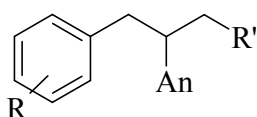
Таблиця 3. Протимікробна та протигрибкова дія 1-тіоціанато-1-хлоро-, 1-тіоціанато-1,1-дихлоро- та 1-тіоціанато-1,1,2-трихлоро-2-арилетанів (мінімальна бактеріостатична/мікостатична концентрація, мкг/мл)

Сполука	Досліджувана тест-культура мікроорганізмів				
	<i>S. aureus</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>C. albicans</i>
12a	62,5	0,24	125,0	125,0	0,24
12б	31,2	15,4	250,0	250,0	62,5
12в	125,0	7,8	62,5	125,0	0,24
13a	31,2	7,8	500,0	250,0	500,0
13б	62,5	15,6	500,0	125,0	0,24
13в	125,0	0,24	250,0	125,0	0,24
14a	7,8	0,24	0,48	62,5	0,24
14б	15,6	62,5	500,0	500,0	250,0

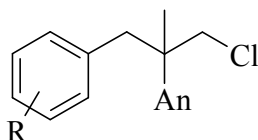
антибактеріальної активності, а в деяких випадках і до розширення спектра дії [17].

Тіоціанато-, ізотіоціанато- і галогенопохідні пропену

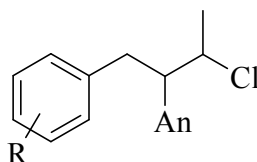
Похідні галогено- та ізотіоціанатопропенів, що зустрічаються в рослинах у вільному стані чи у виді глюкозидів, є фізіологічно активними речовинами, у зв'язку з чим знаходять застосування в медицині як лікарські препарати [8]. Для синтезу зазначених похідних арилпропанів нами використана реакція аніонарилювання



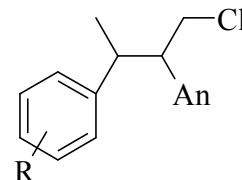
(15-19)



(20-22)



(23-25)



(26-28)

R¹=Cl (**15**, **16**), Br (**17**), NCS (**18**), I (**19**); An=SCN (**15**, **17**, **19**, **22**, **25**, **28**), NCS (**18**), Cl (**20**, **23**, **26**), Br (**16**, **21**, **24**, **27**); R=H (**a**), 4-Me (**б**), 4-MeO (**в**)

Результати дослідження антимікробної активності 1-арил-2-тіоціанато(бромо, ізотіоціанато)-3-хлоро(бромо, йодо, ізотіоціанато)пропанів представлені в таблиці 4. Всі досліджені речовини проявляють антимікробну активність стосовно випробуваних штамів мікроорганізмів. Варто звернути увагу на активність продуктів тіоціанатоарилування 3-хлоропропену (**15a-в**) стосовно грампозитивних бактерій на прикладі *S. aureus*. Ці сполуки мають більш сильні антимікробні властивості, порівняно з продуктами тіоціанатоарилування 3-бромпропену (**17a-в**) [23], а

продукти тіоціанатоарилування 3-йодпропену в основному індиферентні до грампозитивних і грамнегативних бактерій [24]. Сильну антимікробну дію має продукт ізотіоціанатоарилування ізотіоціанатопропену (**18a**), що може бути використаний для створення ефективних антимікробних препаратів широкого спектра дії. Аналіз результатів досліджень дозволяє стверджувати, що введення атома хлору або ізотіоціанатної групи у карбоновий скелет у комбінації з тіоціанатною групою приводить до суттєвого посилення антимікробної активності тіоціанатів.

Таблиця 4. Протимікробна та протигрибкова дія тіоціанато-, ізотіоціанато- і галогенопохідних пропену (мінімальна бактеріостатична/мікостатична концентрація, мкг/мл)

Сполука	Досліджувана тест-культура мікроорганізмів					
	<i>S.aureus</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>E.coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>C. albicans</i>	<i>S. cerevisiae</i>
15a	7,8	125,0	н/а	500,0	125,0	62,5
15б	125	500,0	н/а	500,0	500,0	62,5
15в	15,6	125,0	н/а	500,0	500,0	62,5
16a	62,5	250,0	500	250,0	250,0	62,5
17a	125,0	н/а	н/а	125,0	250,0	125,0
18a	250,0	125,0	500	31,2	7,8	0,24
24a	31,2	н/а	62,5	62,5	15,6	62,5
25a	62,5	н/а	62,5	62,5	15,6	62,5
27a	15,6	250,0	250	250,0	н/а	31,2
28a	15,6	н/а	62,5	250,0	н/а	31,2

Значною антистафілоковою активністю характеризуються сполуки (**23-25**) та окремі представники 1-хлоро-2-бромо(тіоціанато)-3-арилбутанів (**26-28**) [22, 25].

Таким чином, порівняння антимікробних властивостей сполук (**20-28**) з їх аналогами – 1-арил-2-тіоціанато-3-хлоропропанами (**15**) свідчить, що

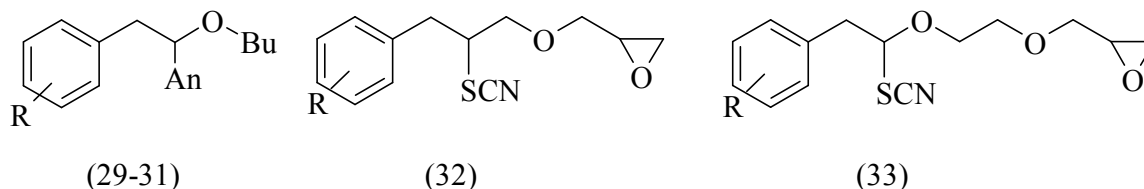
введення додатково метильної групи в різні положення молекул останніх, а також взаємне переміщення арильного фрагмента та метильної групи зумовлює незначне послаблення і, в деяких випадках, повну втрату антимікробної дії.

Тіоціанато- і галогенопохідні вінілових та алілових етерів

З метою розширення кола ненасичених сполук, використаних для одержання потенційних антимікробних препаратів, нами використані вінілбутиловий етер, аліловий і вінілоксиетилловий етери гліцидолу.

Взаємодією тетрафлуороборатів арилдіазонію з вінілбутиловим етером у присутності хлоридів

(тіоціанатів, бромідів) лужних металів або амонію одержані 1-хлоро(бромо, тіоціанато)-1-бутоксиди-2-арилетани (**29-31**) [26], а тіоціанатоарилуванням алілгліцидилового етеру і вінілоксиетиллового етеру гліцидолу – (2-тіоціанато-3-арилпропоксиметил)- (**32**) і 2-[2-(1-тіоціанато-2-арилетокси)етоксиметил]оксирані (**33**) [27, 28]:



R=H, An=Cl (**29a**), R=H, An=Br (**30a**), R=H, An=SCN (**31a**), R=4-Me, An=SCN (**31b**), R=3-NO₂, An=SCN (**31v**), R=H (**32a, 33a**); 4-Me (**32b, 33b**), 4-MeO (**32v**), 2-Me (**33v**), 3-Me (**33g**).

Дослідження антибактеріальної активності 1-хлоро(бромо, тіоціанато)-1-бутоксиди-2-арилетанів (**29-31**) підтвердило, що вони виявляють вибіркочку активність стосовно випробуваних

штамів мікроорганізмів (табл. 5). Серед них найвищою активністю і широтою спектра вирізняється сполука (**31v**), що містить нітрогрупу в метоположенні бензольного ядра [29].

Таблиця 5. Протимікробна та протигрибкова дія 1-хлоро(бромо, тіоціанато)-1-бутоксиди-2-арилетанів, (2-тіоціанато-3-арилпропоксиметил)оксиранів та 2-[2-(1-тіоціанато-2-арилетокси)етоксиметил]оксиранів (мінімальна бактеріостатична/мікостатична концентрація, мкг/мл)

Сполука	Досліджувана тест-культура мікроорганізмів					
	<i>S. aureus</i>	<i>B. cereus</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>C. albicans</i>	<i>S. cerevisiae</i>
29a	н/а	500,0	н/а	500,0	500,0	250,0
30a	н/а	500,0	н/а	500,0	500,0	250,0
31a	500,0	500,0	500,0	250,0	125,0	125,0
31b	н/а	500,0	500,0	250,0	250,0	125,0
31v	125,0	250,0	125,0	250,0	125,0	62,5
32a	н/а	250,0	–	250,0	125,0	125,0
32b	н/а	62,5	–	125,0	62,5	62,5
32v	н/а	250,0	–	250,0	250,0	125,0
33a	12,5	6,3	3,2	6,3	–	–
33b	12,5	12,5	6,3	12,5	–	–
33v	25,0	12,5	6,3	12,5	–	–
33g	6,3	12,5	12,5	25,0	–	–

Порівнюючи хімічну структуру активних і неактивних сполук серед похідних вінілбутилового етеру можна стверджувати, що введення атомів галогену у карбоновий ланцюг приводить до втрати антимікробної активності. Можливо, це зв'язано із широким використанням у медичній практиці галогеновмісних антисептиків. Заміна атома галогену на тіоціанатну групу в молекулах сприяє посиленню активності стосовно кишкових паличок і золотистого стафілокока. Синтезовані тіоціанатні похідні алілгліцидилового етеру (**32a-v**) (табл. 5) мають невисоку активність стосовно досліджених тест-об'єктів. Порівняння їх антимікробних властивостей з такими для хлоро-, бромо- і ізотіоціанатопропенів показує, що заміна цих груп на гліцидильний фрагмент приводить до втрати активності [30]. У свою чергу, 2-

[2-(1-тіоціанато-2-арилетокси)етоксиметил]оксирані мають виражену антимікробну активність стосовно штамів стафілококів, аеробних бацил, кишкових паличок і псевдомонад (табл. 5) [31].

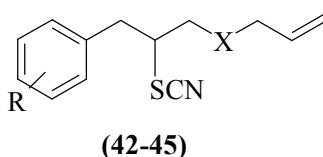
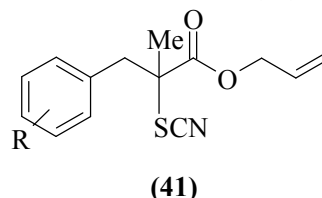
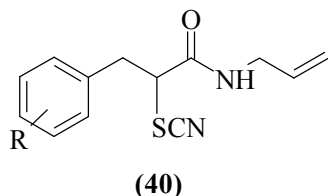
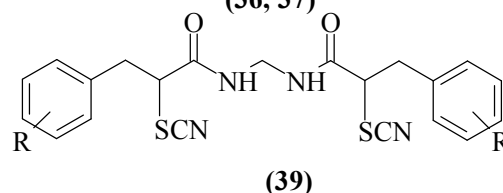
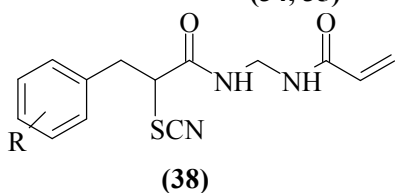
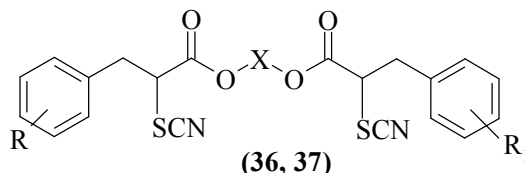
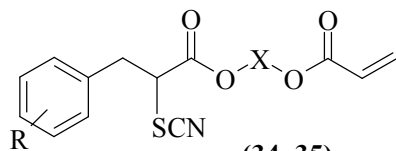
Тіоціанати на основі біненасичених сполук з ізольованими кратними зв'язками

Подальші дослідження були спрямовані на пошук речовин з ефективними антимікробними властивостями серед функціалізованих похідних алкенів, що містять у своєму складі два ізольовані кратні зв'язки. Як модельні сполуки були обрані діакрилати гліколів, N,N-метиленбісакриламід, алілметакрилат, N-алілакриламід, діаліловий етер, діалілсульфід та діалілові естери фталевої та ізопфалевої кислот. На їх основі одержані відповідні продукти тіоціанатоарилування за участю як одного, так і, в окремих ви-

падках, двох кратних зв'язків – 1-(2-тіоціанато-3-арилпропіонілокси)-4-акрилоілоксибутани (**34**) [32], 1-(2-тіоціанато-3-арилпропіонілокси)етокси-2-акрилоілоксиетани (**35**) [33], 1,4-біс(2-тіоціанато-3-арилпропіонілокси)бутани (**36**), 1-[2-(2-тіоціанато-3-арилпропіонілокси)етокси]-2-(2-тіоціанато-3-арилпропіонілокси)етани (**37**) [34], [3-арил-2-тіоціанато-пропіоніламіно)метил]-2-акриламід (**38**), N,N-метиленбіс(2-тіоці-

анато-3-арилпропіонаміди) (**39**) [35], N-аліл-3-арил-2-тіоціанатопропіонаміди (**40**) [36], алілові естери 2-тіоціанато-2-метил-3-арилпропіонових кислот (**41**) [37], 2-тіоціанато-3-арил-1-алілокси(тіо)пропани (**42, 43**) [38] та аліл[(2-тіоціанато-3-арил)пропіл](ізо)фталати (**44, 45**) [39].

Як видно з таблиць 6, 7 більшість синтезованих сполук проявляє невисоку антимікробну активність.



X = (CH₂)₄ (**34, 36**), (CH₂)₂O(CH₂)₂ (**35, 37**); R = H (**34a, 35a**), 4-Me (**34b, 35b**), 4-NO₂ (**34g**), 4-CH₃O (**34v, 35v**), 2-Me (**35g**), 3-Me (**35d**), R = H, R₁ = H (**36a, 37a**); R = H, R₁ = 4-Me (**36b, 37b**); R = 4-Me, R₁ = 4-Me (**36v, 37v**).

R = H (**38a, 39a, 40a, 41a, 42a, 43a, 44a, 45a**), 2-Me (**38b, 39b, 44g, 45g**), 3-Me (**38v, 39v, 44d, 45d**), 4-Me (**38g, 39g, 40b, 41b, 42b, 43b, 44b, 45b**), 4-MeO (**38d, 39d, 40v, 41v, 44v, 45v**), 4-NO₂ (**38e, 39e**), 2,5Cl₂ (**38e, 39e**), 4-Br (**41g**)

Таблиця 6. Протимікробна дія моно- та бісадуктів тіоціанатоарилування біненасичених сполук з ізольованими кратними зв'язками (мінімальна бактеріостатична концентрація, мкг/мл)

Сполука	Досліджувана тест-культура мікроорганізмів			
	<i>S. aureus</i>	<i>B. cereus</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>
1	2	3	4	5
34a	125,0	250,0	н/а	–
34b	125,0	250,0	н/а	–
34v	62,5	250,0	н/а	–
35a	125,0	250,0	н/а	–
35b	62,5	250,0	н/а	–
35v	125,0	250,0	н/а	–
36a	500,0	н/а	н/а	500,0
36b	62,5	500,0	31,5	500,0
36v	250,0	250,0	62,5	н/а
37a	500,0	62,5	500,0	н/а
37b	250,0	125,0	500,0	н/а

Продовження табл. 6

1	2	3	4	5
37в	500,0	250,0	250,0	500,0
40а	31,2	–	31,2	62,5
40б	15,6	–	15,6	15,6
40в	62,5	–	31,2	31,2
41а	н/а	н/а	200,0	12,5
41б	н/а	н/а	н/а	6,2
41в	50,0	25,0	50,0	25,0
41г	12,5	3,1	100,0	12,5
41д	500,0	12,5	25,0	12,5
42а	100,0	12,5	25,0	25,0
42б	100,0	50,0	100,0	200,0
43а	25,0	12,5	25,0	100,0
43б	25,0	100,0	25,0	100,0

Таблиця 7. Протимікробна та протигрибкова дія [3-арил-2-тіоціанато-пропіонаміно)метил]-2-акриламідів, N,N-метиленбіс(2-тіоціанато-3-арилпропіонамідів) та аліл[(2-тіоціанато-3-арил)пропіл](ізо)фталатів (мінімальна бактеріостатична/мікостатична концентрація, мкг/мл)

Сполука	Досліджувана тест-культура мікроорганізмів						
	<i>S. aureus</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>P. mirabilis</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>C. albicans</i>	<i>S. cerevisiae</i>
38а	62,5	н/а	н/а	500	н/а	250	250
38г	500	н/а	н/а	н/а	н/а	500	500
38д	62,5	500	н/а	н/а	н/а	250	500
39а	125	н/а	н/а	500	н/а	500	250
39б	125	н/а	н/а	н/а	н/а	500	н/а
39в	500	н/а	н/а	н/а	н/а	500	н/а
39г	250	н/а	н/а	н/а	н/а	500	250
39д	62,5	н/а	н/а	н/а	н/а	500	250
39е	15,6	250	125	250	н/а	н/а	н/а
39є	15,6	500	н/а	н/а	н/а	н/а	62,5
44а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а
44б	500,0	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а
44в	500,0	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а
44г	500,0	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а
44д	250,0	500,0	н/а	н/а	н/а	500,0	500,0
45а	500,0	500,0	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а
45б	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а
45в	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а
45г	500,0	н/а	н/а	н/а	н/а	500,0	500,0
45д	500,0	н/а	н/а	н/а	н/а	500,0	500,0

Порівняння антимікробної активності синтезованих моноадуктів тіоціанатоарилування діакрилатів гліколів [40, 41] з біологічною активністю 1-тіоціанато-1-алкоксикарбоніл-2-арилетанів дозволяє стверджувати, що введення в молекулу останніх додаткового фрагмента акрилової кислоти приводить до її зниження. Модифікація цього фрагмента фенільним радикалом і тіоціанатною групою не приводить до посилення антимікробних властивостей (сполуки **36**, **37**).

Моно- і бістіоціанатні похідні N,N-метиленбісакриламідів також характеризуються незначною антимікробною активністю (табл. 7). Винятки

складають сполуки **39е** і **39є**, що містять в ароматичному ядрі атоми хлору в 2,5-положеннях і нітрогрупу в пара-положенні, які проявляють досить високу антистафілококову активність. Таким чином, аналогічно діакрилатам, введення в молекулу 2-тіоціанато-3-арилпропіонамідів додатково акриламідного або 2-тіоціанато-3-арилпропіонамідного фрагментів приводить до сильного зниження антимікробної активності [42]. Натомість, комбінація 2-тіоціанато-3-арилпропіонамідного і 2-тіоціанато-2-метил-3-арилпропіонового фрагмента з алільним дозволяє одержувати структури з більш вираженою анти-

мікробною дією (сполуки **40**, **41**), ніж у випадку акриламідного чи двох 2-тіоціанато-3-арилпропіонамідних [43].

Порівняння результатів дослідження антимікробних властивостей 2-тіоціанато-3-арил-1-алілокси(тіо)пропанів (**42**, **43**) [44] і аліл[(2-тіоціанато-3-арил)пропіл](ізо)фталатів (**44**, **45**) [45] показує, що останні, на відміну від перших, не виявляють антибактеріальної активності до вивчених штамів мікроорганізмів. Даний факт дозволяє зробити висновок, що ускладнення фрагмента, який розділяє дві алільні групи біненасичених сполук, не приводить до посилення

антимікробних властивостей їх тіоціанатних похідних.

Висновок. Таким чином, на основі реакції аніонарилювання ненасичених сполук нами розроблені ефективні одностадійні методики синтезу поліфункціональних похідних алкенів, серед яких виявлені речовини з ефективними антимікробними властивостями як селективного, так і широкого спектра дії, що можуть бути основами для створення нових антимікробних препаратів. Встановлено зв'язок між структурою синтезованих сполук та ступенем прояву антимікробної активності.

Література

1. Домбровский А. В. Развитие и синтетическое использование реакции Меервейна / А. В. Домбровский // Успехи химии. – 1984. – Т. 53, Вып. 10. – С. 1625–1645.
2. Реакции ароматических солей диазония с непредельными соединениями в присутствии нуклеофилов / Б. Д. Гришук, П. М. Горбовой, Н. И. Ганущак [и др.] // Успехи химии. – 1994. – Т. 63. – С. 269–279.
3. Каталітичні і некаталітичні реакції ароматичних солей діазонію з алкенами у присутності нуклеофілів / Б. Д. Гришук, П. М. Горбовий, В. С. Барановський [та ін.] // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2008. – Т. 6, Вип. 3 (23). – С. 16–32.
4. Reactions of aromatic diazonium salts with nucleophiles in the presence of unsaturated compounds / B. D. Grishchuk, P. M. Gorbovy, V. S. Baranovsky, M. I. Ganushchak // Second Conference on multicomponent reactions, combinatorial and related chemistry, MCR 2003 : Abstract book. – Genova, 2003. – P. 133.
5. Grishchuk B. D. The Anionarylation Reaction as General Method of Functionalization of Unsaturated Compounds / B. D. Grishchuk, V. S. Baranovsky // Chemistry of compounds with multiple carbon-carbon bonds : International Conference on Organic Chemistry : Abstracts. – Saint-Petersburg, Russia, 2008. – P. 57.
6. Синтез біологічно активних похідних ненасичених сполук реакцією аніонарилювання / Б. Д. Гришук, П. М. Горбовий, В. С. Барановський [та ін.] // Наукові записки Тернопільського державного педагогічного університету. Серія: Хімія. – 2002. – Вип. 6. – С. 3–13.
7. Pataj S. The chemistry of functional groups: The Chemistry of Cyanates and Their Thio Derivatives / S. Pataj. – New York: Wiley-Interscience, 1977. – Pt. 2. – P. 819–886.
8. Walker N. J. The glucosinolate of land cress (*Coronopus didymus*) and its enzymic degradation products as precursors of off-flavor in milk – a review / N. J. Walker, I. K. Gray // J. Agricultural and Food Chem. – 1970. – V. 18. – P. 346–352.
9. Schluëter M. Abnormale enzymatische Spaltung von 4-Methylthiobutylglucosinolat in Frischpflanzen von *Eruca sativa* / M. Schluëter, R. Gmelin // Phytochemistry. – 1972. – V. 11. – P. 3427–3431.
10. Luëthy J. Thiocyanate formation from glucosinolates: a study of the autolysis of allylglucosinolate in *Thlaspi arvense* L. seed flour extracts / J. Luëthy, M. H. Benn // Canadian Journal of Biochemistry. – 1977. – V. 55. – P. 1028–1031.
11. Гришук Б. Д. Тиоціанатоарилювання ефіров акрилової і метакрилової кислот / Б. Д. Гришук, П. М. Горбовой, Н. И. Ганущак // Журнал общей химии. – 1989. – Т. 59, Вып. 5. – С. 1969–1972.
12. Синтез, противобактериальные и противогрибковые свойства 1-тиоцианато-1-алкоксикарбонил-2-арилэтанов / П. М. Горбовой, В. Н. Нивалов, Н. Г. Проданчук [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 1990. – Т. 24, №2. – С. 139, 140.
13. Барановський В. С. Тіоціанатоарилювання функціалізованих естерів метакрилової кислоти / В. С. Барановський, Р. В. Симчак, Б. Д. Гришук // Наукові записки Тернопільського національного педагогічного університету. Серія: Хімія. – 2006. – Вип. 10. – С. 7–10.
14. Тиоціанатоарилювання хлористого винила і хлористого винилідена / Б. Д. Гришук, П. М. Горбовой, Е. Я. Кудрик, Н. И. Ганущак // Журнал общей химии. – 1991. – Т. 61, Вып. 11. – С. 2583–2588.
15. Тиоціанато-, бром- і хлорарилювання трихлоретилену / Б. Д. Гришук, Е. Я. Кудрик, П. М. Горбовой [и др.] // Журнал общей химии. – 1994. – Т. 64, Вып. 8. – С. 1294–1297.
16. Синтез, противобактериальные и противогрибковые свойства 1-тиоцианато-1-хлор- и 1-тиоцианато-1,1-дихлор-2-арилэтанов / Б. Д. Гришук, Н. Г. Проданчук, В. Г. Синченко [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 1991. – Т. 25, № 12. – С. 47, 48.
17. Синтез, противобактериальные и противогрибковые свойства 1-тиоцианато(бром, хлор)-1,1,2-трихлор-2-арилэтанов / Б. Д. Гришук, В. Г. Синченко, П. М. Горбовой [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 1995. – Т. 29, № 6. – С. 33–36.
18. Тиоціанато- і хлорарилювання хлористого і бромистого аллилов / Б. Д. Гришук, П. М. Горбовой, Н. И. Ганущак [и др.] // Журнал общей химии. – 1993. – Т. 63. – Вып. 7. – С. 1655–1658.
19. Тиоціанатоарилювання аллильних соединений / Н. Д. Обушак, Н. И. Ганущак, В. В. Карпак [и др.] //

- Журнал общей химии. – 1993. – Т. 63. – Вып. 8. – С. 1823–1827.
20. Реакции тетрафтороборатов арендиазония с иодистым аллилом в присутствии роданида / Б. Д. Грищук, Г. Я. Загричук, П. М. Горбовой [и др.] // Журнал общей химии. – 1999. – Т. 69. – Вып. 6. – С. 995–998.
21. Горбовой П. М. Реакции тетрафтороборатов арилдиазония с 2-метил-3-хлорпропеном в присутствии хлорида (бромид, роданида) калия / П. М. Горбовой, Г. Н. Тулайдан, Б. Д. Грищук // Журнал общей химии. – 2008. – Т. 78. – Вып. 1. – С. 140–143.
22. Синтез та антимікробна активність продуктів хлоро-, бром- та тиоціанатоарилування галогеновмісних алільних сполук / Б. Д. Грищук, Г. М. Тулайдан, В. С. Барановський [та ін.] // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2008. – Т. 6, Вып. 4 (24). – С. 16–32.
23. Синтез и противомикробные свойства тиоцианато-, изотиоцианато- и галогенпроизводных 1-арилпропанов / Б. Д. Грищук, П. М. Горбовой, В. Г. Сенченко [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 1994. – Т. 28, № 9. – С. 39–41.
24. Синтез, противогрибковые и противобактериальные свойства 2-тиоцианато-1-арил-3-иодпропанов / Б. Д. Грищук, П. М. Горбовой, Г. Я. Загричук [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 1999. – Вып. 8. – С. 16–17.
25. Синтез и противомикробные свойства 2-хлор(бром, тиоцианато)-1-арил-2-метил-3-хлорпропанов / П. М. Горбовой, Г. Н. Тулайдан, Б. Д. Грищук [и др.] // Химико-фармацевтический журнал – 2008. – Т. 42, № 9. – С. 25–27.
26. Реакции тетрафтороборатов арилдиазония с винилбутиловым эфиром в присутствии хлоридов, бромидов, роданидов щелочных металлов и аммония / Б. Д. Грищук, Е. Я. Кудрик, П. М. Горбовой [и др.] // Журнал общей химии. – 1996. – Т. 66. – Вып. 4. – С. 639–642.
27. Грищук Б. Д. Взаимодействие тетрафтороборатов арендиазония с аллилглицидиловым эфиром в присутствии роданид-иона / Б. Д. Грищук, Г. Я. Загричук, П. М. Горбовой // Журнал общей химии. – 1999. – Т. 69. – Вып. 6. – С. 999–1001.
28. Взаимодействие тетрафтороборатов арендиазония с винилоксиэтиловым эфиром глицидола в присутствии тиоцианато-группы / П. М. Горбовой, Г. Я. Загричук, В. С. Барановський [и др.] // Журнал общей химии. – 2000. – Т. 70, Вып. 11. – С. 1872–1875.
29. Синтез и противомикробные свойства 1-хлор(бром, тиоцианато)-1-бутокси-2-арилэтанов / Б. Д. Грищук, Л. И. Власик, А. В. Блиндер [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 1996. – Т. 30, № 10. – С. 25–27.
30. Синтез, антибактериальные и антигрибковые свойства (2-тиоцианато-3-арилпропоксиметил)оксиранов / Б. Д. Грищук, Г. Я. Загричук, Л. И. Власик [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 1999. – Т. 33, – Вып. 1. – С. 22–23.
31. Синтез (2-тиоцианато-3-арилпропоксиметил)оксиранів та дослідження їх антимікробних властивостей / Б. Д. Грищук, П. М. Горбовий, Г. Я. Загричук [та ін.] // Наукові записки ТДПУ. Серія:Хімія. – 1998. – Вып. 2. – С. 16–20.
32. Реакции тетрафтороборатов арилдиазония с 1,4-бис(акрилоилокси)бутаном в присутствии роданид-аниона / П. М. Горбовой, В. С. Барановский, Я. П. Ковальский [и др.] // Журнал общей химии. – 2002. – Т. 72, Вып. 8. – С. 1311–1314.
33. Тиоцианатоарилрование диакрилата диэтиленгликоля / Б. Д. Грищук, В. С. Барановский, П. М. Горбовой [и др.] // Журнал общей химии. – 2002. – Т. 72, Вып. 9. – С. 1497–1500.
34. Грищук Б. Д. Синтез продуктів змішаного аніонарилування діакрилатів гліколів / Б. Д. Грищук, В. С. Барановський, П. М. Горбовий // Наукові записки Тернопільського державного педагогічного університету [Серія: Хімія]. – 2004. – Вып. 8. – С. 19–23.
35. Взаимодействие тетрафтороборатов арилдиазония с N,N-метиленбисакриламидом в присутствии тиоцианат-аниона / Б. Д. Грищук, В. С. Барановский, П. М. Горбовой [и др.] // Журнал общей химии. – 2003. – Т. 73, Вып. 6. – С. 1011–1014.
36. Грищук Б. Д. Реакции арилдиазоний тетрафтороборатов с N-аллилакриламидом в присутствии роданид аниона / Б. Д. Грищук, Г. Я. Загричук, П. М. Горбовой // Журнал общей химии – 1999. – Т. 69, Вып. 2. – С. 283–285.
37. Взаимодействие тетрафтороборатов арилдиазония с аллилметакрилатом в присутствии роданид-аниона / Б. Д. Грищук, В. С. Барановский, Г. Н. Тулайдан [и др.] // Журнал общей химии. – 2006. – Т. 76, Вып. 6. – С. 978–980.
38. Грищук Б. Д. Взаимодействие тетрафтороборатов арендиазония с диаллиловым эфиром в присутствии тиоцианато-нуклеофила / Б. Д. Грищук, Г. Я. Загричук, П. М. Горбовой // Журнал общей химии. – 2000. – Т. 70 – Вып. 5. – С. 809–814.
39. Тиоцианатоарилрование диаллиловых эфиров фталевой и изофталевой кислот / Б. Д. Грищук, П. М. Горбовой, В. С. Барановский [и др.] // Журнал общей химии. – 2003. – Т. 73, Вып. 8. – С. 1342–1345.
40. Синтез и противомикробные свойства 4-(2-тиоцианато-3-арилпропионилокси)бутиловых эфиров акриловой кислоты / Б. Д. Грищук, С. И. Климнюк, В. С. Барановский [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2001. – Т. 35, № 7. – С. 26, 27.
41. Синтез и противомикробные свойства 2-[2-(2-тиоцианато-3-арилпропионилокси)этокси]этиловых эфиров акриловой кислоты / Б. Д. Грищук, С. И. Климнюк, В. С. Барановский [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2001. – Т. 35, № 9. – С. 33, 34.
42. Синтез и антимикробная активность [3-арил-2-тиоцианато-пропиониламино)метил]-2-акриламидов и N,N-метилен-бис(2-тиоцианато-3-арилпропионамидов) / Б. Д. Грищук, Л. И. Власик, В. С. Барановский [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2002. – Т. 36, Вып. 2. – С. 30–32.
43. Синтез и антимикробные свойства N-аллил-3-арил-2-тиоцианатопропионамидов / Б. Д. Грищук, Г. Я. Загричук, С. И. Климнюк [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 1999. – Т. 33, Вып. 3. – С. 30, 31.

44. Синтез 2-тіоціанато-1-арил-3-алілокси(тіо)-пропанів та дослідження їх антимікробних властивостей / Б. Д. Грищук, С. І. Климнюк, М. П. Кравченко [та ін.] // Наукові записки Тернопільського державного педагогічного університету. Серія: Хімія. – 1999. – Вип. 3. – С. 3–7.

45. Синтез и антимикробные свойства моноаддуктов тиоцианатоарилрования диаллиловых эфиров фталевой и изофталевой кислот / П. М. Горбовой, В. С. Барановский, Б. Д. Грищук [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2002. – Т. 36, Вып. 3. – С. 20–22.

СИНТЕЗ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ – ПРОДУКТОВ АНИОНАРИЛИРОВАНИЯ НЕПРЕДЕЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Б. Д. Грищук, В. С. Барановский, С. И. Климнюк¹

Тернопольский национальный педагогический университет имени В. Гнатюка

¹Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

Резюме: систематизированы данные по перспективным направлениям синтеза функционализированных производных алкенов реакцией анионарилирования и представлены результаты исследования их антимикробных свойств. Установлена связь «структура – активность» и указаны направления поиска веществ, как субстанций для создания эффективных антимикробных препаратов.

Ключевые слова: анионарилирование, функционализированные производные непредельных соединений, антибактериальные и антигрибковые свойства.

SYNTHESIS OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES – THE PRODUCTS OF ANIONARYLATION OF UNSATURATED COMPOUNDS

B. D. Hryshchuk, V. S. Baranovskiy, S. I. Klymniuk¹

Ternopil National Pedagogical University by V. Hnatiuk

¹Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Summary: the data on promising areas of synthesis of functionalized derivatives of alkenes by anionarylation reaction were developed and the results of studies of their antimicrobial properties were presented. The connection between the “structure - activity” was defined and the direction of finding compounds as substances for the establishment of effective antimicrobial agents were indicated.

Key words: anionarylation, functionalized derivatives of unsaturated compounds, antibacterial and antifungal properties.

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

УДК 582.623

ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ ТОПОЛІ КИТАЙСЬКОЇ В МЕДИЦИНІ ТА ФАРМАЦІЇ

© А. І. Денис, А. М. Рудник, В. М. Ковальов, Т. А. Грошовий

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського
Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: у статті наведено результати аналізу літературних та електронних джерел інформації щодо поширення, хімічного складу та фармакологічних властивостей тополі китайської.

Ключові слова: тополя китайська, *Populus simonii* Carr., лікарські рослини, фітотерапія.

Вступ. Пріоритетним завданням сучасної фітотерапії є пошук та розробка нових лікарських засобів (ЛЗ) на рослинній основі із широким спектром фармакологічної дії. На українському та зарубіжних фармацевтичних ринках спостерігається тенденція до збільшення кількості ліків рослинного походження. Підвищений інтерес до фітопрепаратів зумовлений, насамперед, їх ефективністю та безпекою застосування. Крім того, вони добре переносяться пацієнтами, тому можуть використовуватися протягом тривалого часу. Рослини секції бальзамічних тополь (*Tasamanhasa*), до яких належить тополя китайська, здавна використовуються з лікувальною метою як в народній, так і в науковій медицині. Перспективним джерелом біологічно активних речовин (БАР) для створення нових ЛЗ можуть стати бруньки, листя та кора тополі китайської [21, 22, 28].

Мета нашої роботи – пошук інформації в літературних та електронних джерелах і узагальнення даних щодо ресурсів, хімічного складу, фармакологічних властивостей тополі китайської, а також можливих сфер застосування цієї рослини.

Методи дослідження. Об'єктами дослідження були обрані літературні та електронні джерела інформації щодо ареалу, хімічного складу, фармакологічних властивостей тополі китайської. Використовували методи узагальнення, логістики та статистики.

Результати й обговорення. Родина вербові (*Salicaceae* L.) представлена 400 видами дерев і кущів, які об'єднані у 4 роди. Рід тополя (*Populus* L.) розділений на 6 секцій і включає близько 40 видів. Тополя китайська (*Populus simonii* Carr.) належить до секції бальзамічних тополь, які отримали свою назву завдяки пахучому бальзаму, яким вкриті їхні бруньки [5,9,18,38,40].

Вперше даний вид тополь відкрив французький вчений М.Е. Сімон у Китаї. Звідси і походить

назва цього дерева – тополя Сімона або китайська [44]. Англійська назва даного виду – Cottonwood, Simon poplar, французька – *peuplier de Simon*, німецька – *Chinesische Balsam-Pappel*, *Chinesische Saulen-Pappel*, *Simons Pappel*. У Чехії це дерево називається – *Topol Simonuv*, у Данії та Швеції – *Kinesisk poppel*, в Іспанії – *chopo peral*, в Естонії – *Hiina pappel*, в Таджикистані – *Kinai jegenyenyar*, *Kinai nyar* [43].

Зараз, мабуть, немає населеного пункту, де б не було тополь. Ще в Древній Греції ними обсаджували площі і вулиці, називаючи „народними” – „*populus*”, тому рід тополь став називатися цим іменем. За іншою версією „*populus*” – древньолатинська назва рослини від „*palpito*” (тріпотіти) – за рух листя під час вітру [45].

Природним ареалом поширення тополі китайської є Північна Америка, Східний Казахстан, Північний Китай, Монголія, Корея. На території України це дерево широко культивується [36, 37, 39].

Тополі – традиційні і улюблені декоративні дерева. Останнім часом, в містах замість чорної тополі почали висаджувати чоловічі особини тополі китайської, оскільки під час цвітіння вони не дають пуху. Також тополі садять і в лісосмугах, вздовж доріг. Оскільки тополі мають міцну і розгалужену кореневу систему, яка проникає глибоко в ґрунт і запобігає зсувам, їх ще висаджують в кар'єрах, вздовж каналів та на ділянках, уражених ерозією [1, 46].

За темпом росту, особливо в молодому віці, тополя китайська значно випереджає чорну та білу тополі. Це морозостійке та світлолюбне дерево, невибагливе до родючості ґрунту, витримує засуху і спеку. Тополя не тільки не боїться вихлопних газів та промислових викидів, вона також стійка до сполук сірки, хлору, фтору, аміаку, оксидів азоту. Це дерево виділяє в повітря велику кількість кисню. Одна доросла тополя за 5 місяців (травень-вересень) поглинає 45 кг

вуглекислого газу, а 300 молодих тополь за літо затримують на листках до 400 кг сажі та пилу. Важко знайти дерево, яке би більш підходило для озеленення загазованих міст. Тому тополю ще називають „деревом міста” або „деревом кам'яних джунглів” [37, 39, 49].

Тополя китайська належить до роду деревних, листопадних рослин до 20 м заввишки із прямим циліндричним стовбуром і яйцеподібною, дещо пониклою кроною. У молодих тополь кора гладенька, світлого, зелено-сірого кольору, з часом стає більш сірувата та неглибоко розтріскується. Гілки тонкі, в основному круглі. Спочатку червоно-бурі та липкі а пізніше – коричневі та голі із великими сочевичками. Гілки другого порядку звисають вниз, тому здалеку тополя китайська нагадує плачучу вербу. Листки шкірясті, чергові, 6-12 см довжиною та 3-8 см шириною, від ромбічно-еліптичної до зворотно яйцеподібної форми із гострою клиноподібною основою. Зверху листки світло-зелені з червонуватими жилками, знизу сизо-сірі, по краю дрібнозубчасті. Черешки циліндричної форми із рівчаком зверху, восени червоні. Бруньки великі, дуже ароматні та клейкі, дещо загострені. Квітки зібрані в суцвіття сережки, до 3 см довжиною, без оцвітини, містяться в пазухах покривних листків. Тичинкова квітка має від двох до 40 тичинок, маточкова – одну маточку з двох плодолистків; плід – двостулкова коробочка. Насіння дрібне, без ендосперму, з пучком волосків біля основи. Цвіте рано, на початку травня, до розпускання листків або одночасно з ними [32, 35].

Результати фітохімічних досліджень вегетативних та генеративних органів тополі китайської, які проводились в Національному фармацевтичному університеті під керівництвом д. фарм. н., професора В. М. Ковальова, свідчать про присутність різних груп БАР у сировині, що вивчалась [4, 6–8, 21–28, 31].

Встановлено, що усі частини тополі китайської (бруньки, листя, кора, гілочки) містять значну кількість фенольних сполук. Відомо, що більшість із них відіграють активну фізіологічну роль, беручи участь в окислювально-відновних процесах і тим самим в обміні речовин клітини. Так, вміст гідроксикоричних кислот у бруньках складає 17,05 %, у листі – 4,18 %, у гілочках 1-2 року життя – 3,01 %, у корі – 2,37 %. Флавоноїдів найбільше міститься у бруньках 8,06 %, найменше – у корі 0,55 %. Вміст дубильних речовин коливається в залежності від виду досліджуваної сировини: у бруньках – 18,8 %, у листі – 10,62 %, у корі – 7,46 %, у гілочках – 6,42 % [25]. У найбільшій кількості фенольні сполуки накопичуються у листі *Populus simonii* у травні. Тому саме в цей період доцільно заготовляти дану сировину [30].

Також досліджений склад полісахаридів (ПС) бруньок, листя та кори: одержані водорозчинні полісахаридні комплекси (ВРПС) та пектинові речовини (ПР), кількість яких коливається залежно від сировини. Найбільше полісахаридів міститься у листі: ПС – 7,86 %, ПР – 18,31 %; трохи менше у корі: ПС – 4,71 %, ПР – 10,95 %; найменше таких речовин у бруньках: ПС – 3,77%, ПР – 6,21% у перерахунку на суху сировину. У полісахаридних комплексах ідентифіковано галактозу, глюкозу, арабінозу, ксилозу, рамнозу, глюкуронову та галактуронову кислоти. В усіх фракціях полісахаридів спостерігається достатньо високий вміст ксильних цукрів, які, як відомо, проявляють імуномодулюючу, онкостатичну та противірусну дію. Найбільше їх міститься у ПР бруньок – 60,68 %, кори – 37,29 %, листя – 30,46 % [3, 8].

Вивчення елементного складу бруньок, листя та кори тополі китайської показало наявність 15 елементів, а саме: Ca, Mg, Si, K, P, Na, Fe, Al, Zn, Mn, Sr, Cu, N, Pb, Mo. Необхідно зауважити, що вміст практично всіх елементів у листі у 1,5-2 рази вищий, ніж в інших видах сировини. Елементи є каталізаторами різних біохімічних реакцій, неодмінними і незамінними учасниками процесів обміну речовин, росту і розвитку організму, адаптації до умов навколишнього середовища [4].

Досліджені і ліпофільні речовини тополі китайської. У ліпофільному екстракті з бруньок тополі китайської виявлено 12 жирних кислот (лауринова, пальмітинова, стеаринова, олеїнова, лінолева, ліноленова, арахідонова, бегенова, нервонова та ін.), із листя – 6, із кори – 10. Увагу привертає співвідношення суми насичених і ненасичених кислот у ліпофільних фракціях: у бруньках 1:3, у листі 2:1, у корі 1:2. З-поміж насичених кислот домінують міристинова та пальмітинова. У екстракті з листя тополі китайської 55 % від суми кислот складає міристинова кислота і 10,67 % пальмітинова кислота. Із ненасичених значно переважають лінолева та ліноленова кислоти, які від загальної суми ненасичених кислот складають відповідно 48,23 % та 14,15 % у корі, 7,9 % та 21,4 % у листі, 39,37 % та 7,73 % у бруньках. Ненасичені жирні кислоти відіграють важливу роль у діяльності організму людини, оскільки входять до клітинних мембран, проявляють антисклеротичний та антитромбоцитарний ефект [7]. Максимуми накопичення ліпофільних речовин у бруньках *Populus simonii* Carr. спостерігаються у листопаді та в березні [24].

Бруньки тополі китайської багаті на амінокислоти. В результаті досліджень було ідентифіковано 16 амінокислот. Із них 7 незамінних: треонін, валін, метіонін, лейцин, ізолейцин, лізин, фенілаланін; 3 напівзамінні: тирозин, гістидин,

аргінін; 6 заміних: аспарагінова кислота, серин, глутамінова кислота, пролін, гліцин, аланін. Із зв'язаних амінокислот найбільше міститься глутамінова кислота, лейцин, аланін та аспарагінова кислота. Вміст білка у бруньках складає 8,33 %. Амінокислоти є структурними хімічними одиницями, які утворюють білки, що входять до складу тканин і органів людського організму, та беруть участь у виробленні різних гормонів, антитіл і ферментів [6,23].

Дослідження ефірної олії листя тополі китайської показало наявність 17 компонентів, із яких 8 – кисневмісні сполуки (52,33%). Переважаючими є 1,2-циклогександіон (14,76%), фітол (14,06%), окислена форма б-бісабололу (4,17%), б-бісабололоксид А (10,98%) та фенол – евгенол (5,59%). Також виявлені насичені – пентакозан, гексакозан, трикозан, тетракозан, хенейкозан, докозан та ненасичені – хенекозен, вищі парафінові вуглеводні. Особливої уваги заслуговує факт присутності у листі тополі китайської ненасиченого вуглеводню сквалену (5,59%), який в організмі людини проявляє антиканцерогенні (затримує ріст і розповсюдження злоякісних пухлин), протимікробні, фунгіцидні, радіопротекторні властивості, підвищує імунітет [27].

Вміст ефірної олії у бруньках тополі китайської становить $(0,84 \pm 0,06)\%$. У своєму складі ефірна олія містить 21 компонент. Переважаючими є сесквітерпеноїди – γ -куркумен 32,19%, α -куркумен 8,23%, ізомери бергамотену 19,53%, β -фарнезен 6,18%. Також до складу ефірної олії входить саліциловий альдегід 0,1%, що утворюється з саліцину та/або поглину шляхом гідролізу і окислення. Встановлено, що ефірна олія бруньок *Populus simonii* Carr. має бактеріостатичну дію щодо *E. coli*, *B. subtilis*, *S. aureus*, *C. albicans* [26].

За допомогою методів препаративної і колонкової хроматографії на поліаміді з бруньок тополі китайської виділено 22 речовини. Із них були ідентифіковані: прості феноли (фенол), фенологікозиди (саліцин), похідні кислоти бензойної (*n*-гідроксибензойна, галова, саліцилова кислоти, метилбензоат, метилсаліцилат), кумарини (умбеліферон, скополетин), похідні кислоти коричної та хінної (*n*-кумарова, кофейна, ферулова, хлорогенова, неохлорогенова, ізохлорогенова кислоти), флавоноїди (кемпферол, популін, флавон, кверцетин, рутин, апігенін, лютеолін, хризин). Серед інших БАП, що виявили, є хлорофіли, вміст яких у ліпофільній фракції з листя склав 1874,78 мг%, з кори – 420,58 мг%; каротиноїди – 968,49 мг% – у ліпофільній фракції з листя та 281,16 мг% – з кори [7].

Проведені мікробіологічні дослідження довели високу антимікробну активність ліпофільного екстракту з бруньок *Populus simonii* Carr.

відносно грампозитивних (*S. aureus*, *B. subtilis*) та грамнегативних (*P. aeruginosa*, *E. coli*) мікроорганізмів. Відносно культури грибів роду *Candida albicans* була виявлена фунгістатична активність [12,29]. Літературні джерела свідчать, що ліпофільний і фенольний комплекси бруньок тополі китайської проявляють високу протизапальну та репаративну активність. Протизапальну активність ліпофільного комплексу вивчали на моделі термічного опіку лапи у мишей. Як препарати порівняння використовували мазі „Вундехіл” і „Алантан плюс”. Одержані результати показали, що протизапальна активність ліпофільного комплексу з бруньок тополі китайської на 33,5 % перевищує активність мазі „Вундехіл” і на 30% – мазі „Алантан плюс”. Вивчення репаративної активності ліпофільного та фенольного комплексів проводили на щурах на моделі стандартної скарифікованої рани. У тварин контрольної групи повне загоєння фіксували на 21 добу. В групі, де щурів лікували препаратом порівняння маззю „Вундехіл” одужання наступило на 18 добу. При використанні ліпофільного комплексу термін одужання скоротився до 16 діб. В тій групі, де тваринам поряд із ліпофільним комплексом додатково внутрішньошлунково вводили фенольний комплекс бруньок тополі китайської в дозі 50 мг/кг, загоєння відбулося на 13 добу [12].

Дані фармакологічних досліджень дозволяють стверджувати, що сухий екстракт із листя тополі китайської проявляє протизапальну, аналгетичну та діуретичну активність. Протизапальну активність екстракту вивчали на моделі карагенінового набряку стопи у щурів. Так, у дозі 1 мг/кг та 5 мг/кг протизапальна активність на 3 % більша ніж у „Альтану” та на 9 % – ніж у „Вольтарену”. Аналгетичну активність екстракту з листя тополі китайської вивчали на моделі „оцтовокислих судом” на білих щурах. Результати вивчення показали, що у дозах 25 та 100 мг/кг аналгетична активність була меншою за активність „Анальгін” на 4 %, а у дозі 200 мг/кг – дорівнювала їй. Вивчення діуретичної активності екстракту проводили в умовах навантажувального діурезу на щурах. Отримані дані свідчать, що діуретична активність у дозах 100 мг/кг та 200 мг/кг перевищує активність „Гіпотіазиду” у дозі 40 мг/кг на 7,5 % і 2,1% відповідно [13].

Встановлено, що ліпофільний та сухий екстракт кори тополі китайської проявляють антиексудативну та аналгетичну активність. Антиексудативна активність вивчалась на моделі гострого ексудативного набряку у щурів. Результати дослідження показали, що у дозі 50 мг/кг антиексудативна активність ліпофільного та сухого екстрактів кори тополі китайської у 1,2 раза вища аль-

тану у дозі 1 мг/кг, але у 1,2 раза нижча „Диклофенаку натрію” дозою 8 мг/кг. Для встановлення анальгетичної активності досліджуваних екстрактів кори тополі китайської була обрана модель оцтовокислих „судом”. Так, у дозі 50 мг/кг анальгетична активність ліпофільного та сухого екстрактів кори тополі китайської більш виражена (у 1,2 і 1,1 раза) порівняно з „Альтаном”, але менш виражена (у 1,2 і 1,3 раза) – з „Анальгіном”. Ліпофільний екстракт з кори тополі китайської також проявляє протимікробну активність відносно грампозитивних мікроорганізмів [19].

Тополі широко застосовується як в народній так і в традиційній медицині. Зокрема, відвар бруньок тополі вживають внутрішньо при нервових розладах, лейкозі, проносі, як жарознижувальний, протизапальний, знеболюючий та загальнозміцнюючий засіб. Також відвар або настійку в народній медицині рекомендують використовувати при аденомі простати, нетриманні сечі, захворюваннях сечового міхура, геморої, як відхаркувальний засіб при бронхіті, при туберкульозі. Є досвід застосування настою або 40 % спиртової настойки бруньок тополі при лікуванні раку різної локалізації як протекторний, антиоксидантний та гемостатичний засіб. Настій листя тополі бальзамічної вживають як тонізуючий засіб та для лікування цинги [14,15,17,42].

Відвар кори використовують при малярії, а також як в'яжучий засіб при холері, хронічній діарейі та дизентерії. Крім того, його вважають добрим антигельмінтним та протигрибковим засобом [33].

Для зовнішнього застосування в народі готують 20% спиртову настойку із листових бруньок. Її широко використовують з антисептичною метою при порізах, нагноєннях, забоях в якості знеболюючого і кровоспинного засобу. Ефірну олію бруньок тополі використовують як антибактеріальний, протизапальний та протигрибковий засіб [14,15,17,42].

Також представники секції бальзамічних тополь знайшли застосування і в науковій медицині [34,50,47,16,11].

Використання тополі в різних галузях народного господарства зумовлене рядом особливо-

стей цього дерева. Деревина тополі китайської м'ягка, легка, еластична, однорідна, майже не тріскається при сушінні. Вона, також, характеризується відсутністю неприємних запахів, смол, барвних речовин та високим вмістом целюлози. Текстура має добре виражений рисунок. Це все пояснює широке використання тополь для виготовлення пакувальної тари, внутрішньої частини меблів, човнів, дерев'яної посуду. Ще тополя знайшла застосування у виробництві паперу та сірників [2,10,20,41].

Як джерело екологічно чистого палива, тополі цікаві для зарубіжних науковців. У Лондоні група вчених займається селекцією стійких сортів тополі, багатих на целюлозу, для виробництва біопалива. Намагаються створити „супертополь” і вчені, задіяні в науково-дослідному проекті Євросоюзу під назвою „Тополина енергія” [48].

Тополі належить до фітонцидних рослин. За фітонцидною активністю до найпростіших бальзамічні тополі поступаються лише черемсі. Із літературних джерел відомо, що ці дерева є цінним джерелом отримання прополісу. Бджоли збирають бальзам, яким вкриті бруньки та молоді листки і виробляють з нього прополіс, флавоноїдний склад якого ідентичний складу флавоноїдів бруньок тополь [49].

Опрацьовані літературні джерела свідчать про давній досвід використання тополь в народній та офіциальній медицині. Зважаючи на результати проведених фітохімічних та фармакологічних досліджень стає зрозумілим, що подальше використання тополі китайської як лікарської рослинної сировини є актуальним завданням фармації з огляду на перспективність створення нових фітопрепаратів.

Висновок. Враховуючи значний досвід культивування на всій території України, багатий досвід використання рослин роду *Populus* в народній та науковій медицині, широкий спектр фармакологічної активності тополя китайська є цінною та перспективною сировиною для одержання і виробництва фітохімічних препаратів із забезпеченою сировинною базою.

Література

1. Бакулин В. Г. Использование тополя в озеленении промышленных городов Сибири: краткий анализ проблемы / В. Г. Бакулин // Сибирский экологический журнал. – 2005. – Т.12, – № 4. – С. 563–571.
2. Богданов П. Л. Тополя и их культура. – М.: Лесная пром-сть, 1965. – 104.
3. Бурлакова О. О. Вивчення полісахаридів кори тополі китайської / О. О. Бурлакова, А. М. Рудник, Н. В. Бородіна // Актуальні питання створення нових

лікарських засобів: тези доповідей науково-практичної конференції студентів та молодих вчених (23-24 квітня 2009р.). – Х.: вид-во НФаУ, 2009. – С. 34.

4. Вивчення мікроелементного складу *Populus Simonii* Carr. /А. М. Рудник, В. М. Ковальов, Н. В. Бородіна [та ін.] // Запорозький медичний журнал. – 2008. – Т.2, – № 2(47). – С. 173–174.

5. Визначник рослин України. – 2-ге вид. – К.: Урожай, 1965. – 865 с.

6. Дослідження амінокислотного складу бруньок, листя і кори *Populus Simonii Carr.* / А. М. Рудник, В. М. Ковальов, Н. В. Бородіна [та ін.] // Фармацевтичний часопис. – 2009. – № 4. – С.16–18.
7. Дослідження ліпофільних сполук тополі китайської (*Populus Simonii Carr.*) / А. М. Рудник, В. М. Ковальов, Н. В. Бородіна [та ін.] // Фармаком. – 2008. – № 3. – С.21–28.
8. Дослідження полісахаридів тополі китайської (*Populus Simonii Carr.*) / А. М. Рудник, В. М. Чушенко, В. М. Ковальов [та ін.] // Фармаком. – 2010. – № 1. – С. 43–46.
9. Исаева Е.В. Групповой состав углеводов почек тополя / Е. В. Исаева // Химия растительного сырья. – 2006. – № 1. – С. 33–36.
10. Коссой, А. С. Использование лиственной древесины в целлюлозно-бумажной промышленности. – М.: Лесн. пром-сть, 1967. – 316 с.
11. Муратбекова Л. Сигареты от ... туберкулеза. Уникальные разработки ученых облегчают страдания больным [Электронный ресурс] / Л. Муратбекова // Газета „Деловой Казахстан”. – 2007. – № 37(84). Режим доступа до газ.: http://www.dknews.kz/old/archive/22%2869%29/markets/mark_08.php
12. Патент № 56037 Україна, МПК А 61 К 36 / 76, А 61 Р 17 / 00, А 61 Р 29 / 00. Спосіб одержання біологічно активних речовин з антимікробною, протизапальною та репаративною активністю / Рудник А. М., Деркач Н. В., Ковальов В. М., Бородіна Н. В., Малоштан Л. М.; патентовласник Нац. фармац. ун-т. – № у 201006279; заявл. 25.05.2010; опубл. 27.12.2010, Бюл. № 24.
13. Патент № 56038 Україна, МПК А 61 К 36 / 76, А 61 К 127 / 00. Спосіб одержання засобу з протизапальною, анальгетичною та діуретичною активністю / Рудник А. М., Кравченко В. М., Ковальов В. М., Бородіна Н. В., Денис А. І., Грошовий Т. А.; патентовласник Нац. фармац. ун-т. – № у 201006280; заявл. 25.05.2010; опубл. 27.12.2010, Бюл. № 24.
14. Писанный Г. Г., Кулакова С. Г. Лекарственные деревья и кустарники юго-востока Украины. – Донецк, 2006. – 170 с.
15. Поляков В. В. Биологически активные соединения растений *Populus L.* и препараты на их основе / В. В. Поляков, С. М. Адыкенов. – Алмааты, 1999. – 160 с.
16. Поляков В. В. Внедрение отечественных инновационных биотехнологий, обеспечивающих высокопродуктивное животноводство в современных рыночных условиях [Электронный ресурс] / В. В. Поляков, В. Ф. Авдеев, Н.С. Лопухин // Газета „Агрожаршы”. – 2011. – № 43(171). Режим доступа до газ.: http://agrozharsy.kz/index.php?option=com_content&view=article&id=520:lr—&catid=14:2010-01-30-07-27-10&Itemid=15
17. Поляков, В. В. Масло тополя бальзамического (*Populus balsamifera*) и производные мирицетина, обладающие биологической активностью Текст.: автореф. дис. ...д-ра хим. наук: 02.00.10 / В. В. Поляков. – Караганда, 1999. – 55 с.
18. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование. – Ленинград: Наука, 1987. – 326 с.
19. Рибак В. А. Дослідження антиексудативної й анальгетичної активності ліпофільного та сухого екстрактів кори тополі китайської (*Populus simonii*) / В. А. Рибак // Одеський медичний журнал. – 2010. – № 5(121). – С. 14–16.
20. Рожок А. Е. Тополь – новый источник промышленного сырья./ А. Е. Рожок // Лесное хозяйство. – 1971. – № 1. – С. 36–37.
21. Рудник А. М. Бальзамічні тополі – джерела нових лікарських засобів /А. М. Рудник, Н.В. Бородіна // Всеукраїнський медичний журнал молодих вчених: матеріал. V міжнар. медико-фармац. конф. студ. та мол. вчених. (82-й щорічний науковий форум). – Чернівці, 2008. – С. 229.
22. Рудник А. М. Бальзамічні тополі – перспективні лікарські рослини (огляд літератури) / А. М. Рудник, В. М. Ковальов, Н. В. Бородіна // Фітотерапія. Часопис. – 2008. – С.58–61.
23. Рудник А. М. Дослідження зв'язаних амінокислот бруньок тополі китайської. / А. М. Рудник, В. М. Ковальов, Н. В. Бородіна // фармакогнозія ХХІ століття. Досягнення та перспективи: тези доп. Ювілейної наук.-практ. конф. з між нар. участю (м. Харків, 26 березня 2009р.). – Х.: вид-во НФаУ, 2009. – С. 187.
24. Рудник А. М. Вивчення динаміки накопичення ліпофільних сполук у бруньках тополі китайської / А. М. Рудник, Ю. О. Одарич, Н. В. Бородіна // Актуальні питання створення нових лікарських засобів: матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. студ. та молодих вчених 21-22 квітня 2010 р. – Х., 2010. – С. 83.
25. Рудник А. М. Дослідження фенольних сполук тополі китайської (*Populus Simonii Carr.*) / А. М. Рудник, В. М. Ковальов, Н. В. Бородіна // Фармацевтичний часопис. – 2008. – №4. – С.37–40.
26. Рудник А. М. Дослідження хімічного складу і антибактеріальної активності ефірної олії бруньок *Populus Simonii Carr.* / А. М. Рудник, В. М. Ковальов, Н. В. Бородіна // Фармацевтичний часопис. – 2009. – № 3. – С.12–16.
27. Рудник А. М. Дослідження летючих компонентів листя тополі китайської / А. М. Рудник, В. М. Ковальов, Н. В. Бородіна // Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів: матеріали ІІІ наук.-практ. конф.з міжнар. участю, 1-2 жовтня 2009 р., м. Тернопіль. – Тернопіль: ТДМУ, 2009. – С. 31-32.
28. Рудник А. М. Створення нових фітопрепаратів на основі представників роду тополя / А. М. Рудник, В. М. Ковальов, Н. В. Бородіна // Сьогодення та майбутнє фармації: тези доп. Всеукр. Конгресу „Сьогодення та майбутнє фармації”: (16-19 квітня 2008 р., м. Харків). – Х.: Вид-во НФаУ, 2008. – С. 174.
29. Філімонова Н. І. Протимікробна активність ліпофільного екстракту бруньок тополі китайської / Н. І. Філімонова, Д. А. Спірідонов // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2010. – № 15. – С. 108–110.
30. Хоменко О. О. Вивчення динаміки накопичення фенольних сполук у листі тополі китайської / О. О. Хоменко, А. М. Рудник, Н. В. Бородіна // Акту-

альні питання створення нових лікарських засобів: тези доповідей науково-практичної конференції студентів та молодих вчених (23-24 квітня 2009 р.). – Х.: Вид-во НФаУ, 2009. – С. 85.

31. Хоменко О. О. Фітохімічне вивчення тополі китайської / О. О. Хоменко, А. М. Рудник, Н. В. Бородіна // Актуальні питання створення нових лікарських засобів: матер. всеукр. наук.-прак. конф. студентів і молодих вчених. – Харків: Вид-во НФаУ, 2008. – С. 95.

32. Царев А. П. Сортоведение тополя. – Воронеж, 1985. – 153с.

33. Царев А. П. Фунгистатические свойства экстрактов коры тополя / А. П. Царев, Г.Ю. Денбновецкий, М. М. Менина // Микология и фитопатология. – Т. 13. – 1979, Вып. 1. – С.64–68.

34. Чернышова Е. Уникальное лекарство – на поток [Электронный ресурс] / Е. Чернышова // Газета „Экспресс К”. – 2004. – №2(15660).

35. Шевченко С.В. Тополя та їх культура в західних областях УРСР. – Львів, 1962. – 125с.

36. Carle, J. Challenges of translating science into practice: poplars and other species in the Three North Region // J. Carle, Q. Ma., Unasylva. 221 – 2005. – Vol. – P. 31–37.

37. Forest Society of Tongliao City. Index of woody plants and ancient trees at Tongliao City, Inner Mongolia Autonomous Region. – Tongliao, China: Forest Society of Tongliao City, 2003. – 48 p.

38. Hamzeh M. Phylogeny of Populus (Salicaceae) based

on nucleotide sequences of chloroplast TRNT-TRNF region and nuclear rDNA. / M. Hamzeh & S. Dayanandan // M. Hamzeh, S. Dayanandan // Amer. J. Bot. 2004 Vol. 91. – P. 1398–1408. Retrieved May 9, 2008. Available online

39. Lu W. Populus simonii in North China. Tongliao, China: Bureau of the Three-North Shelterbelt Programme, State Forestry Administration of China. 103 p.

40. Meikle R. D. Willows and Poplars of Great Britain and Ireland. BSBI Handbook. – 1984. – No. 4. ISBN 0901158070.

41. Pohjonen V. Energiaviljely sitoonauringon energia / V. Pohjonen // Tyotehoseuran metsafiedotus – 1980. – N 3 (316). – P. 1–3.

42. <http://medikmed.ru/813-lekarstvennye-rasteniya-i-ih-primenenie-v-kitayskoy-medicine-chast3-p-z.html>

43. <http://www.liberherbarum.com/Pn4057.HTM#Plante>

44. <http://humangarden.ru/bd/etimolog/etimolog.php?letter=S>

45. <http://flower.onego.ru/index.html>

46. <http://yuzle.com/socium/231.html>

47. <http://www.aptekar.kz/index.php/home?view=object&type=3&id=1523&category=209>

48. <http://ru.euronews.net/2010/06/30/biofuels-the-cellulose-barrier/>

49. <http://www.ecology.md/section.php?section=news&id=1071>

50. http://www.rosmed.ru/news.php?act=by_id&news_id=313

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТОПОЛЯ КИТАЙСКОГО В МЕДИЦИНЕ И ФАРМАЦИИ

А. И. Денис, А. М. Рудник, В. Н. Ковалев, Т. А. Groshoviy

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

Резюме: в статье приведены результаты анализа литературных и электронных источников информации относительно распространения, химического состава, фармакологических свойств тополя китайского.

Ключевые слова: тополь китайский, Populus Simonii Carr., лекарственные растения, фитотерапия.

PERSPECTIVES OF THE USE OF SIMON POPLAR IN MEDICINE AND PHARMACY

A. I. Denys, A. M. Rudnyk, V. M. Kovalyov, T. A. Hroshovi

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

Summary: the article adduces the results of analysis of literary and electronic information sources concerning chemical composition, pharmacological properties simon poplar.

Key words: simon poplar, medical plants, pharmacology, phytotherapy.

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

УДК 615.322:582.734.4:582.71:615.451.16:547.98

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ДУБИЛЬНИХ РЕЧОВИН ТА ОКИСНЮВАНИХ ФЕНОЛІВ У ВЕГЕТАТИВНИХ ОРГАНАХ РОСЛИН РОДУ *GEUM* L.

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

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: у траві, кореневищах з коренями *G. urbanum* L., *G. aleppicum* Jacq. і *G. rivale* L. методами перманганатометрії і комплексонометрії вивчено кількісний вміст дубильних речовин та окиснюваних фенолів. Показано, що комплексонометричний метод дозволяє кількісно визначити вміст дубильних речовин у лікарській рослинній сировині досліджуванних видів і може застосовуватися для її стандартизації.

Ключові слова: *Geum urbanum* L., *G. aleppicum* Jacq., *G. rivale* L., трава, кореневище з коренями, дубильні речовини, окиснювані феноли.

Вступ. Не менш актуальним в сучасній фармації залишаються питання раціонального комплексного використання відомих лікарських рослин, а також пошук нових джерел природних біологічно активних сполук для розширення списку офіційних лікарських рослин та сировинної бази [6, 7]. До перспективних джерел лікарської рослинної сировини для виробництва препаратів антимікробної, в'язучої, протизапальної та кровоспинної дії належать види роду *Geum* L., які характеризуються наявністю ряду біологічно активних речовин, в тому числі поліфенольних сполук [3, 8, 9]. Тому метою проведеного дослідження стало вивчення кількісного вмісту дубильних речовин та окиснюваних фенолів у вегетативних органах рослин роду *Geum* L.

Рослини роду *Geum* (гравілат) належать до родини *Rosaceae* підродини *Rosoideae*. Три види *G. aleppicum* Jacq. (г. алепський), *G. rivale* L. (г. річковий) та *G. urbanum* L. (г. міський) зростають по всій території України і використовуються в народній медицині як протизапальні, в'язучі, кровоспинні і ранозагоювальні засоби [4, 5].

Методи дослідження. За об'єкти дослідження обрано траву (*Herba Gei*) і кореневище з ко-

реними (*Rhizomata cum radicibus Gei*), які були заготовлені в 2007-2009 рр. у м. Харкові та Харківській області.

Для визначення кількості дубильних речовин використовували перманганатометричний метод Левенталя – Нейбауера за ДФ XI [2].

Оскільки відомо, що цей фармакопейний метод має ряд недоліків, а саме: здатність перманганату калію окиснювати й інші природні сполуки; нечіткий перехід забарвлення розчинів при титруванні; ступінь розведення розчинів, що титруються; різна залежність точності результатів від розрахункового коефіцієнта у певних груп фенольних сполук рослин тощо, цим методом ми визначили кількісний вміст суми окиснюваних фенолів. А для визначення дубильних речовин додатково використали більш специфічний комплексонометричний метод [ГОСТ 4565-79], який базується на здатності цих речовин утворювати осад із солями важких (Pb^{2+}) металів [1].

Результати й обговорення. Отримані дані щодо кількісного вмісту дубильних речовин та окиснюваних фенолів у траві та кореневищах з коренями рослин роду *Geum* L. наведено в таблиці 1.

Таблиця 1. Кількісний вміст дубильних речовин та окиснюваних фенолів у вегетативних органах рослин роду *Geum* L.

Вид	Сировина	Вміст окиснюваних фенолів, %*	
		Перманганатометрія	Комплексонометрія
<i>G. urbanum</i>	трава	11,81±0,15	4,50±0,13
	кореневище з коренями	29,14±0,16	15,75±0,14
<i>G. aleppicum</i>	трава	10,30±0,18	3,86±0,10
	кореневище з коренями	17,32±0,25	8,59±0,13
<i>G. rivale</i>	трава	9,32±0,20	4,34±0,10
	кореневище з коренями	22,14±0,16	9,00±0,09

Примітка. * – n = 6, у перерахунку на абсолютно суху сировину.

Результати, наведені у таблиці 1 свідчать, що вміст окиснюваних фенолів, який визначали перманганатометричним методом у досліджених зразках сировини, знаходиться в межах від 9,32 до 29,14%.

Вміст дубильних речовин, які визначали комплексометричним методом у надземних та підземних органах *G. urbanum* L., *G. aleppicum* Jacq. і *G. rivale* L., коливається від 4,34 до 15,75 % залежно від виду сировини. Причому ці показники у *G. urbanum* L. вищі, ніж у *G. aleppicum* Jacq., *G. rivale* L.

Висновки. 1. Вперше в траві та кореневи-

щах з коренями *G. urbanum* L., *G. aleppicum* Jacq. і *G. rivale* L. методами перманганатометрії і комплексометрії вивчено кількісний вміст окиснюваних фенолів і дубильних речовин.

2. За вмістом дубильних речовин у вегетативних органах досліджуваних видів роду *Geum* L. їх можна віднести до танідоносної рослинної сировини.

3. Одержані результати вказують, що комплексометричний метод дозволяє кількісно визначити вміст гідролізованих та конденсованих дубильних речовин у лікарській рослинній сировині і може застосовуватися для її стандартизації.

Література

1. Беликов В. В. Избирательный метод анализа флавоноидов и фитохимических препаратов / В. В. Беликов, Т. В. Точкова, Н. Т. Колесник // Проблемы стандартизации и контроля качества лекарственных средств : Всес. конф., г. Москва, 18–21 дек. 1991 г. – М., 1991. – С. 13–14.
2. Государственная фармакопея СССР. Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. – 11-е изд. – М.: Медицина, 1989. – 408 с.
3. Грицик Л. М. Перспективи використання рослин роду Гравілат у медицині та фармації / Л. М. Грицик, Н. І. Тучак, А. Р. Грицик // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2009. – Т. 4, № 4. – С. 158–165.
4. Лікарські рослини : Енциклопед. довід. / Відп. ред. А. М. Гродзинський. – К. : Вид-во УРЕ ім. М. П. Бажана, 1992. – С.124–125.
5. Определитель высших растений Украины / [Д. Н. Добочаева, М. И. Котов, Ю. Н. Прокудин и др.]. –

[2-е изд-е стереот.]. – К. :Фитосоциоцентр, 1999. – 548 с.

6. Чекман І. С. Клінічна фітотерапія / І. С. Чекман. – К. : Вид-во А.С.К., 2003. – С. 51–128.

7. Flavonoids and tannins: Plant-based antioxidants with vitamin character / A. Hassing, W. X. Liang, R. Schwabl, K. Stampfli // Med. Hypothese. – 2001 – Vol. 52, № 5. – P. 479–481.

8. Kozyra S. A. Phytochemical investigation of genus *Geum* L. plants of Ukrainian flora / S. A. Kozyra // Актуальні проблеми ботаніки та екології : матеріали докл. міжнар. конф. молодих учених, 21–25 верес. 2010 р. – Ялта, 2010. – С. 451–452.

9. Kozyra S. A. Study of phenolic connections in plants of *Geum* L. sort / S. A. Kozyra, M. A. Kulagina, A. G. Serbin / VII международный симпозиум по фенольным соединениям: фундаментальные и прикладные аспекты : материалы симп., г. Москва, 19–23 окт. 2009 г. – М., 2009. – С. 297–298.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ДУБИЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ И ОКИСЛЯЕМЫХ ФЕНОЛОВ В ВЕГЕТАТИВНЫХ ОРГАНАХ РАСТЕНИЙ РОДА *GEUM* L.

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

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: в траве, корневищах с корнями *G. urbanum* L., *G. aleppicum* Jacq. и *G. rivale* L. методами перманганатометрии и комплексометрии изучено количественное содержание дубильных веществ и окисляемых фенолов. Показано, что комплексометрический метод позволяет количественно определить содержание дубильных веществ в лекарственном растительном сырье изучаемых видов и может быть использован для его стандартизации.

Ключевые слова: *Geum urbanum* L., *G. aleppicum* Jacq., *G. rivale* L., трава, корневища с корнями, дубильные вещества, окисляемые фенолы.

QUANTITATIVE DETERMINATION OF TANNING AGENTS AND OXIDIZABLE PHENOLS IN VEGETATIVE ORGANS OF *GEUM* L. PLANTS

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

National University of Pharmacy, Kharkiv

Summary: using the methods of permanganatometry and chelatometry we studied the quantitative content of tanning agents and oxidizable phenols in a herb and in rhizomes with roots of *G. urbanum* L., *G. aleppicum* Jacq. and *G. rivale* L. It is showed that the chelatometry method allows to make a quantitative determination of tanning agents in a medicinal plant raw material of studied species and can be used for the raw standardization.

Key words: *Geum urbanum* L., *G. aleppicum* Jacq., *G. rivale* L., herb, rhizome with roots, tanning agents, oxidizable phenols.

ДО 70-РІЧЧЯ ВИДАТНОГО ТЕХНОЛОГА, ОРГАНІЗАТОРА, ФАРМАЦЕВТА, ПЕДАГОГА ТА НАУКОВЦЯ ТАРАСА АНДРІЙОВИЧА ГРОШОВОГО



26 листопада 2011 року виповнилося 70 років доктору фармацевтичних наук, професору, завідувачу кафедри фармацевтичних дисциплін Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського Тарасу Андрійовичу Грошовому.

Тарас Андрійович народився в селі Лежанівка Гусятинського району Тернопільської області. Після закінчення Товстенської середньої школи, з 1958 по 1960 рік навчався на фельдшерському відділенні Львівського медичного училища № 1 і отримав диплом фельдшера. З 1960 по 1963 р. проходив строкову службу в лавах Збройних сил на посаді військового фельдшера та начальника полкової аптеки.

З 1963 по 1968 рік – студент фармацевтичного факультету Львівського медичного інституту. В період навчання в університеті займався науковими дослідженнями: вивчав умови та режими покриття таблеток плівковими оболонками у псевдозрідженому шарі, розробляв оптимальні склади для покриття таблеток захисною і кишковорозчинною оболонками, вивчав плівкоутворювальні властивості ряду ефірів целюлози. В роботі широко використовував статистичні методи планування експерименту.

Працював завідувачем аптеки в м. Борислав Львівської області.

У 1971 році повернувся у стіни рідної Alma mater на посаду асистента кафедри технології ліків. У 1973 році під керівництвом В. Т. Позднякової захистив кандидатську дисертацію на тему: «Исследование некоторых полимерных пленкообразующих соединений для покрытия таблеток в псевдосжиженном слое».

1975 року Т. А. Грошовий розпочав свою трудову діяльність у Запорізькому державному медичному університеті, де пройшов науковий шлях від асистента кафедри технології ліків до завідувача кафедри організації та економіки фармації.

У 1990 році успішно захистив докторську дисертацію на тему: «Оптимизация процессов создания и исследования таблетированных лекарственных препаратов». У 1991 р. разом із науковцями-однодумцями розпочав розробку та впровадження нового вітчизняного лікарського засобу «Тіотріазолін».

У 1997 році повернувся до Львова, де до 2002 року працював заступником президента ВАТ «Галичфарм» з наукової роботи і маркетингу, директором з розвитку, директором з науки та одночасно, за сумісництвом, професором кафедри технології ліків і промислової фармації Львівського медичного університету імені Данила Галицького (1999-2001) і професором кафедри біологічно активних сполук, біофармації і біотехнології Національного університету «Львівська політехніка».

Під час роботи в ВАТ «Галичфарм» розробив і впровадив у виробництва багато лікарських препаратів: таблетки «Мукалтин форте», «Мукалтин форте з вітаміном С», «Тіотріазолін», «Тіоцетам», «Кальцій фруктовий», вітамін С та капсули «Уролесан».

У 2002 році Тарас Андрійович став деканом фармацевтичного факультету Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського та очолив новостворену кафедру фармацевтичних дисциплін. На новому місці роботи він докладав багато зусиль і енергії для організації й удосконалення матеріальної бази і навчально-методичної роботи кафедри, залучив до співпраці керівників фармацевтичної галузі області, представників оптових фірм, завідувачів аптек, провізорів зі стажем роботи, які передають студентам знання і навички своєї повсякденної праці.

Професор Т. А. Грошовий – висококваліфікований спеціаліст у галузі фармацевтичної науки. Його наукова діяльність спрямована на пошук, створення та впровадження у виробництво нових

лікарських засобів. Він є автором понад 400 наукових та методичних робіт, серед них – дві монографії, три збірники нормативних матеріалів, методичний посібник, понад 10 авторських свідоцтв (патентів), а також співавтором низки лікарських препаратів, які серійно випускаються фармацевтичною промисловістю. Підготував 17 кандидатів і двох докторів фармацевтичних наук. Тарас Андрійович стояв біля витоків створення фахового видання «Фармацевтичний часопис».

Талановитий педагог, постійний генератор нових наукових ідей, порядна, чесна і доброзичлива людина, турботливий наставник студентів та молодих науковців, професор Грошовий Тарас Андрійович є стрижнем і гордістю фармацевтичного факультету, знаною, неординарною людиною не тільки Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, але й всієї фармацевтичної науки України.

Ректорат, фармацевтична громадськість, редакція журналу «Фармацевтичний часопис», колектив фармацевтичного факультету, працівники практичної фармації, студенти фармацевтичного факультету ТДМУ щиро вітають Тараса Андрійовича з ювілеєм, бажають міцного здоров'я, родинного благополуччя, активного та щасливого довголіття.

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 видавництвах.

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. Котвіцька А. А. Наукові підходи щодо моделювання розвитку соціальної політики у сфері лікарського забезпечення населення / А. А. Котвіцька // 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. Котвіцька // 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 30.11.2011. Формат 60x84/8.

Гарнітура *Pragmatica*. Друк офсетний.

Ум. др. арк. 16,04. Обл.-вид. арк. 15,97.

Тираж 600. Зам. № 4.

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