

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

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЧАСОПИС

Науково-практичний журнал

1(17)/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 KB №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 № 10 від 01 березня 2011 р.) та вченою радою Національного фармацевтичного університету (протокол № 7 від 25 лютого 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" посилання на журнал обов'язкове.

©Науково-практичний журнал "Фармацевтичний часопис", 2011

©Scientific-practical journal: "Pharmaceutical review", 2011

ЗМІСТ

СИНТЕЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК

В. А. Георгіянц, Н. І. Банна, О. С. Криськів,
І. П. Банний (Харків)
ЗАЛЕЖНІСТЬ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ
 γ -(R-БЕНЗОЛОКСАЛАМІДО) БУТАНОВИХ
КИСЛОТ ВІД МОЛЕКУЛЯРНОЇ СТРУКТУРИ

ФІТОХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Т. С. Бердей, С. М. Марчишин (Тернопіль)
ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІПОФІЛЬНОЇ ФРАКЦІЇ
РОСЛИН РОДУ ЧОРНОБРИВЦІ (TAGETES L.)

М. В. Лелека, Л. В. Вронська, О. М. Заліська
(Тернопіль, Львів)
ВИЗНАЧЕННЯ ВМІСТУ СУМИ ФЛАВОНОЇДІВ У
НАСТОЙКАХ КВІТОК ЛІЛІЇ БІЛОЇ

С. М. Марчишин, Н. В. Красуля, М. І. Куліцька,
Г. І. Островська (Тернопіль)
ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІПОФІЛЬНОЇ ФРАКЦІЇ ТРАВИ
ХАМЕРІЮ ВУЗЬКОЛИСТОГО

М. І. Шанайда, О. А. Шуклінова (Тернопіль)
ХРОМАТОГРАФІЧНИЙ АНАЛІЗ ФЕНОЛЬНИХ
СПОЛУК ЛИСТКІВ ТА КОРИ SALIX CINEREA L.

ФАРМАЦЕВТИЧНА ТЕХНОЛОГІЯ, БІОФАРМАЦІЯ, ГОМЕОПАТІЯ

М. М. Васенда, Т. А. Грошовий (Тернопіль)
ОПТИМІЗАЦІЯ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ
ТАБЛЕТОК МАГНІУ АСПАРАГІНАТУ З
ВІТАМІНОМ В₆

М. Б. Демчук, Т. А. Грошовий (Тернопіль)
ДОСЛІДЖЕННЯ СКЛАДУ ПЛІВКОУТВОРЮЮЧОЇ
СИСТЕМИ ДЛЯ ПОКРИТТЯ ТАБЛЕТОК
ФАМОТИДИНУ З ТІОТРИАЗОЛІНОМ
ЗАХИСНОЮ ОБОЛОНКОЮ

В. М. Коваль, Т. А. Грошовий
(Вінниця, Тернопіль)
ОПТИМІЗАЦІЯ СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ
ТАБЛЕТОК ЦИНКУ АСПАРАГІНАТУ

О. Ю. Галкін, А. Г. Котов (Київ, Харків)
ВИЗНАЧЕННЯ ОПТИМАЛЬНИХ ПАРАМЕТРІВ
ТЕХНОЛОГІЇ ОДЕРЖАННЯ ФІТОПРЕПАРАТУ
ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ РІЗНИХ
ФОРМ АЛОПЕЦІЇ

М. В. Здрайковська, Т. В. Торхова (Київ)
ВПЛИВ РЕАКЦІЇ СЕРЕДОВИЩА ТА
ТЕМПЕРАТУРИ СТЕРИЛІЗАЦІЇ НА

CONTENTS

SYNTHESIS OF BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS

V. A. Heorhiyants, N. I. Banna, O. S. Kryskiv,
I.P. Bannyi (Kharkiv)
6 CORRELATION OF BIOLOGICAL ACTIVITY OF γ -
(R-BENZENE-OXALAMIDO)BUTANOIC ACIDS
WITH THEIR MOLECULAR STRUCTURE

PHYTOCHEMICAL RESEARCHES

T. S. Berdey, S. M. Marchyshyn (Ternopil)
10 THE RESEARCH OF LIPOPHYLIC FRACTION OF
FRENCH MARIGOLD FAMILY PLANTS (TAGETES)

M. V. Leleka, L. V. Vronska, O. M. Zaliska
(Ternopil, Lviv)
15 HE SUM FLAVONOIDS ASSAY IN LILIUM
CANDIDUM FLOWERS TINCTURE

S. M. Marchyshyn, N. V. Krasulia, M. I. Kulitska,
18H. I. Ostrovska (Ternopil)
THE RESEARCH OF LIPOPHILIC FRACTION OF
FIREWEED HERB

M. I. Shanayda, O. A. Shuklinova (Ternopil)
22 CHROMATOGRAPHIC ANALYSIS OF PHENOLIC
COMPOUNDS OF SALIX CINEREA L. LEAVES
AND BARK

PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY, BIOPHARMACY, HOMEOPATHY

M. M. Vasenda, T. A. Hroshovi (Ternopil)
25 OPTIMISATION OF COMPOSITION AND
TECHNOLOGY TABLETS MAGNESIUM
ASPARTATE WITH VITAMIN B₆

M. B. Demchuk, T. A. Hroshovi (Ternopil)
28 RESEARCH OF COMPOSITION OF FILM
COATING SYSTEM FOR COVERAGE OF
TABLETS FAMOTIDINE WITH THIOTRIAZOLINE BY
PROTECTIVE FILM

V. M. Koval, T. A. Hroshovi (Vinnytsia, Ternopil)
32 OPTIMIZATION OF COMPOSITION AND
TECHNOLOGY OF TABLETS OF ZINC
ASPARTATE

O. Yu. Halkin, A. H. Kotov (Kyiv, Kharkiv)
35 DETERMINATION OF OPTIMAL PARAMETERS OF
TECHNOLOGY OF PHYTOPREPARATION FOR
TREATMENT AND PREVENTION OF DIFFERENT
TYPES OF ALOPECIA

M. V. Zdraykovska, T. V. Torkhova (Kyiv)
38 INFLUECE OF ENVIRONMENT REACTION AND
STERILIZATION TEMPERATURE ON THE

СТАБІЛЬНІСТЬ ПОЛІЕЛЕКТРОЛІТНОГО
ІНФУЗІЙНОГО РОЗЧИНУ З ГЛЮКОЗОЮ
“ГЛЮТАЦИН”

STABILITY OF POLYELECTROLYTICAL INFUSION
SOLUTION WITH GLUCOSE “GLUTACIN”

АНАЛІЗ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

ANALYSIS OF DRUGS

О. В. Тригубчак, Л. В. Вронська, Т. А. Грошовий,
А. Є. Демид (Тернопіль)
РОЗРОБКА МЕТОДИК АНАЛІЗУ КИШКОВО-
РОЗЧИННИХ ТАБЛЕТОК КИСЛОТИ
АЦЕТИЛСАЛІЦИЛОВОЇ

O. V. Tryhubchak, L. V. Vronska, T. A. Hroshovi,
A. Ye. Demyd (Ternopil)
43 DEVELOPMENT OF ANALYSIS METHODS OF
ENTERO-SOLUBILITY TABLETS
ACETYLSALICYLIC ACID

М. І. Борщевська, В. Л. Шевіна, І. О. Омельченко
(Київ)
РОЗРОБКА ТА ВАЛІДАЦІЯ МЕТОДИКИ
КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ
НИЗЬКОМОЛЕКУЛЯРНИХ ГЕПАРИНІВ ДЛЯ
МІЖОПЕРАЦІЙНОГО КОНТРОЛЮ

M. I. Borshchevska, V. L. Shevina, I. O. Omelchenko
(Kyiv)
47 DEVELOPMENT AND VALIDATION OF
METHODOLOGY OF QUANTITATIVE DETERMINATION
OF LOW-MOLECULAR HEPARINS FOR
INTERSURGERY CONTROL

ІНФОРМАЦІЙНІ ТА ІННОВАЦІЙНІ ТЕХНОЛОГІЇ В ФАРМАЦІЇ

INFORMATIONAL AND INNOVATIONAL TECHNOLOGIES IN PHARMACY

М. Б. Чубка, Л. В. Вронська, Т. А. Грошовий,
С. В. Сур, В. Я. Шалата, О. Г. Смалюх
(Тернопіль, Київ, Львів)
ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ 51
“УРОЛЕСАН”

M. B. Chubka, L. V. Vronska, T. A. Hroshovi,
S. V. Sur, V. Ya. Shalata, O. H. Smaliuh
(Ternopil, Kyiv, Lviv)
FOUNDATION OF THE USE OF THE
PREPARATION “UROLESAN®”

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ МЕНЕДЖМЕНТ, МАРКЕТИНГ ТА ЛОГІСТИКА

PHARMACEUTICAL MANAGEMENT, MARKETING AND LOGISTICS

І. В. Бушуєва, Т. П. Зарічна, Н. М. Червоненко
(Запоріжжя)
ІНФОРМАЦІЙНО-РЕКЛАМНІ ЗАСОБИ ПРИ
ПРОСУВАННІ ВЕТЕРИНАРНИХ ЛІКАРСЬКИХ
ЗАСОБІВ НА ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ РИНОК

I. V. Bushuyeva, T. P. Zarichna, N. M. Chervonenko
(Zaporizhzhia)
57 INFORMATIONAL AND ADVERTISING MEANS AT
PROMOTION OF VETERINARY MEDICAMENTS
ON PHARMACEUTIC MARKET

Я. О. Гриньків, Б. Л. Парновський, У. Я. Янишин
(Львів)
ОПРАЦЮВАННЯ ТА АПРОБАЦІЯ ЕЛЕМЕНТІВ
МОНІТОРИНГУ МЕТОДОЛОГІЇ
ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ДОПОМОГИ ХВОРИМ НА
ЕПІЛЕПСІЮ

Ya. O. Hrynkiv, B. L. Parnovskyi, U. Ya. Yanyshyn
(Lviv)
59 WORKING AND APROBATION OF MONITORING
ELEMENTS OF METHODOLOGY OF
PHARMACEUTICAL CARE IN THE SICK WITH
EPILEPSY

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН

PHARMACOLOGICAL RESEARCHES OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES

А. В. Таран, Б. А. Самура (Харків)
ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ АМОНІЄВИХ СОЛЕЙ
7-β-ЕТАНОАТ-8-ГІДРОГЕН
3-МЕТИЛКСАНТИНУ НА СИСТЕМНИЙ
АРТЕРІАЛЬНИЙ ТИСК

A. V. Taran, B. A. Samura (Kharkiv)
63 RESEARCH OF INFLUENCE OF AMMONIUM
SALTS OF 7-β-ETANOAT-8-GIDROGEN 3-
METILKSANTIN ON SYSTEM ARTERIAL TENSION

Н. М. Кононенко, Д. В. Гаман, М. В. Рибалкін
(Харків)
ДІЯ ІНОКСАРИЛУ НА СТАН ПЕРИФЕРІЙНОЇ
КРОВІ ЩУРІВ НА МОДЕЛІ ХРОНІЧНОЇ
ГЕМІЧНОЇ ГІПОКСІЇ

N. M. Kononenko, D. V. Haman, M. V. Rybalkin
(Kharkiv)
66 INFLUENCE OF INOXARILE ON A PERIPHERAL
BLOOD STATE OF RATS ON THE MODEL OF A
CHRONIC HEMIC HYPOXIA

ФАРМАКОКІНЕТИКА І ФАРМАКОДИНАМІКА ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

- А. А. Казакова, В. В. Годован (Одеса)
УЧАСТЬ ХОЛЕЦИСТОКІНІНЕРГІЧНОЇ СИСТЕМИ
У МЕХАНІЗМІ АНОРЕКСИГЕННОЇ ДІЇ ЦИС-3-
АРИЛІДЕН(ГЕТАРИЛІДЕН)-1,4-БЕНЗДІАЗЕПІН-
2-ОНІВ **70**

ФАРМАЦЕВТИЧНА ОСВІТА

- Я. П. Нагірний (Тернопіль)
БОЛОНСЬКИЙ ПРОЦЕС І ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ
ЯКОСТІ ОСВІТИ **74**

ФАРМАЦЕВТИЧНА ОПІКА

- К. І. Пушак (Львів)
АНАЛІЗ НОВИХ МЕТОДИК КОНТРАЦЕПЦІЇ ТА
ФАРМАЦЕВТИЧНА ОПІКА ПРИ ЇХ
ВИКОРИСТАННІ **78**

ОГЛЯДИ

- В. П. Марценюк, Н. М. Белей, С. М. Гуреева,
Т. А. Грошовий (Тернопіль, Харків)
СУЧАСНИЙ СТАН СТВОРЕННЯ,
ВИРОБНИЦТВА ТА ДОСЛІДЖЕННЯ
ТАБЛЕТОВАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ **82**
- О. А. Мельник, Л. М. Унгурян (Одеса)
ПОШУК ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ОСНОВІ
РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ, ЩО МІСТИТЬ
КИСЛОТУ ХЛОРОГЕНОВУ **90**

PHARMACOKINETICS AND HARMACODYNAMICS OF DRUGS

- A. A. Kazakova, V. V. Hodovan (Odessa)
ACCEPTION OF CCK-RECEPTOR SYSTEM IN
ANOREXIC MECHANISM OF CIS-3-
ARILIDEN(HETARILIDEN)-1,4-BENZODIAZEPINE-
2-ONES **70**

PHARMACEUTICAL EDUCATION

- Ya. P. Nahirnyi (Ternopil)
BOLOGNA PROCESS AND QUALITY EDUCATION
ASSURANCE **74**

PHARMACEUTICAL CARE

- K. I. Pushak (Lviv)
THE ANALYSIS AND PHARMACEUTICAL CARE OF
NEW CONTRACEPTIVE METHODOLOGIES **78**

REVIEWS

- V. P. Martsenyuk, N. N. Beley, S. M. Hureyeva,
T. A. Hroshovi (Ternopil, Kharkiv)
MODERN STATE OF CREATION OF
PRODUCTION AND RESEARCH TABLET
MEDICAMENTS **82**
- O. A. Melnyk, L. M. Unhurian (Odessa)
SEARCH OF MEDICAMENTS ON THE BASIS OF
HERBAL RAW MATERIAL, WHICH CONTAINS
CHLOROGENIC ACID **90**

Рекомендована д-м біол. наук, проф. Р. Б. Лесиком

УДК 615.015.11:547.466.3

ЗАЛЕЖНІСТЬ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ γ -(R-БЕНЗОЛОКСАЛАМІДО) БУТАНОВИХ КИСЛОТ ВІД МОЛЕКУЛЯРНОЇ СТРУКТУРИ

© В. А. Георгіянц, Н. І. Банна, О. С. Криськів, І. П. Банний

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: розраховано значення $\log P$ для деяких похідних γ -(R-бензолуксаламідо)-бутанових кислот та для встановлення кількісних залежностей проведено їх регресійно-кореляційний аналіз з даними біологічної активності. Встановлено деякі кількісні закономірності «структура-дія» у ряду вказаних сполук на основі проведення кореляції теоретично розрахованих значень $\log P$ з результатами вивчення біологічної дії. Показано, що $\log P$ добре корелює зі значеннями протизапальної, анальгетичної та протисудомної активностей і не корелює зі значеннями діуретичної активності та LD_{50} .

Ключові слова: ліпофільність, кореляція, біологічна активність, γ -аміномасляна кислота, оксамінові кислоти.

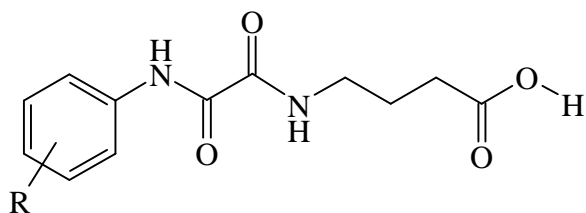
Вступ. На сучасному етапі для оцінки фармакологічної активності групи нових сполук їх тестують за алгоритмом, який зазвичай складається з кількох блоків: віртуального скринінгу, досліджень *in vitro*, а далі – *in vivo* [8]. Дослідження впливу «структура – активність» і проведення структурно-фармакологічного аналізу в певних групах речовин дозволяють зосередити зусилля на найперспективніших сполуках з оптимальними показниками того чи іншого виду активності [14].

Створення нових лікарських засобів диктує необхідність розробки доступних методів прогнозування їх терапевтичних і токсичних властивостей на етапі відбору сполук-кандидатів. Для вирішення цього завдання в останні десятиліття використовують топологічні індекси, які дозволяють ефективно проводити ККСА (QSAR) дослідження (дослідження кількісних кореляцій «структура активність/структура-властивість»). Використання ККСА-підходів дає можливість кількісно характеризувати фізико-хімічні властивості сполуки та їх вплив на її біологічну активність. ККСА-дослідження дозволяють суттєво прискорити створення нового лікарського препарату на етапі пошуку сполуки-кандидата, що пов'язано з можливістю використання сучасного програмного і апаратного забезпечення, яке частково автоматизує даний етап роботи [2]. Серед численних напрямків ККСА-досліджень найефективнішими є аналіз рівняння залежностей логарифма коефіцієнта розподілу гідрофільне/гідрофобне середовище $\log P$ (або константи розподілу Нернста $\log K_n$) і логарифма оберненої концентрації $\log (I/C)$, необхідної для досягнення визначеного рівня біологічної активності, електрон-

них впливів замісників, виражених константою Гамметта, стеричних коефіцієнтів Тафта, параметрів Верлупа, рівняння Ханша, графіків Крейга і схеми Топлісса [17]. Одним із перспективних напрямків ККСА-досліджень є розробка і застосування дескрипторів хімічних сполук, зокрема, топологічних індексів. Топологічні індекси дозволяють математично описати хімічну формулу, що дає можливість проводити лінійний регресійний аналіз залежності «топологічний індекс – біологічна активність» і статистичну обробку результатів досліджень [19]. Метод ККСА добре зарекомендував себе для прогнозування біологічної активності індивідуальних лікарських речовин [22, 23].

На сьогодні відомі роботи, у яких встановлюються кореляційні залежності між біологічною активністю рядів сполук з параметрами їх будови – структурними і фізико-хімічними характеристиками [9, 16]. Одним із важливих параметрів, який визначає можливість проникнення молекул крізь ліпідний шар мембран і взаємодію з гідрофобними ділянками рецептора, є ліпофільність, яку визначають як коефіцієнт розподілу речовини у бінарній системі октанол-1 – вода [18]. Логарифм коефіцієнта розподілу $\log P$ є найпоширенішим дескриптором при встановленні кількісних співвідношень «структура-дія» [13].

Враховуючи дані факти, ми зробили спробу виявити можливі кореляції і встановити кількісні залежності між розрахованими значеннями $\log P$ та експериментально визначеними рівнями діуретичної, протизапальної, анальгетичної, протисудомної дії та гострої токсичності γ -(R-бензолуксаламідо)бутанових кислот 1 – 14 [4 – 6] (табл. 1) загальної формули:



R = H (1), 2-CO₂H (2), 2-NO₂ (3), 3-Me (4),
4-CO₂Et (5),
4-Cl (6), 2-OMe (7), 3-NO₂ (8), 4-NO₂ (9),
4-Me (10),
4-OMe (11), 4-CO₂H (12), 4-CO₂Me (13), 4-Br (14).

Дані таблиці 1 показують, що серед сполук 1 – 14 є перспективні для створення нових високоефективних низькотоксичних лікарських засобів. Тому ми провели регресійно-кореляцій-

ний аналіз кількісної залежності фармакологічної дії від структури сполук 1 – 14.

Методи дослідження. Методики синтезу та результати вивчення біологічної активності сполук 1 – 14 описані в [4 – 6].

Значення logP розраховано з використанням програми Chem3DUltra 9,0 програмного пакета ChemOffice2005 [10].

Кількісні залежності видів біологічної активності від logP (кореляційно-регресійний аналіз) проведено з використанням програми STATISTIKA 8 [1, 3, 11]. Чим ближче знаходився коефіцієнт кореляції до ±1, тим тісніший зв'язок між ознаками. За прийнятими у математичній статистиці вимогами такий зв'язок оцінюється, як: < 0,3 – зв'язок відсутній, 0,4 – 0,7 – зв'язок середній, > 0,7 – зв'язок тісний [15, 20, 21].

Таблиця 1. Узагальнені дані щодо деяких видів біологічної активності*, ЛД₅₀ [4 – 6] та розраховані значення logP для сполук 1 – 14

Спол.	logP	Діуретична дія		Протизапальна дія	Анальгетична дія	ЛД ₅₀	Протисудомна дія			
		2 год	4 год				1	2	3	4
1	0,1448	75,0	80,7	–	7,4	1145	35,9	51,4	36,8	15,8
2	-0,2982	235,3	241,7	39,8	41,6	1310	20,5	24,3	31,6	23,7
3	3,4·10 ⁻²	250,0	238,6	26,6	23,8	1195	15,4	16,2	31,6	23,7
4	0,6319	125,0	115,3	5,5	8,9	1270	18,0	51,4	52,6	7,9
5	0,303	104,3	116,2	18,8	18,9	1430	25,7	24,3	18,4	7,9
6	0,703	160,3	148,2	16,4	21,6	1210	20,5	27,0	15,8	2,6
7	1,84·10 ⁻²	115,5	121,5	15,6	13,1	1185	25,7	24,3	13,2	7,9
8	3,4·10 ⁻²	139,8	227,0	22,5	21,4	1400	–	–	–	–
9	3,4·10 ⁻²	215,2	232,2	20,4	25,6	1730	–	–	–	–
10	0,6319	146,6	162,2	12,7	10,8	1465	–	–	–	–
11	1,84·10 ⁻²	126,3	133,9	10,6	14,2	1570	–	–	–	–
12	-0,2982	239,8	227,4	36,6	39,2	1610	–	–	–	–
13	-3,51·10 ⁻²	116,1	132,6	20,4	12,5	1450	–	–	–	–
14	0,9737	170,3	184,4	14,8	20,5	1515	–	–	–	–

Примітка. *значення наведені у % до контролю.

Результати й обговорення. Усього в статистичну вибірку було включено 14 сполук. Під час статистичної обробки результатів фармакологічних досліджень при аналізі вибірки довжиною у 14 випадків статистично достовірними вважаються значення коефіцієнта кореляції Пірсона більші 0,426 (р < 0,05) [7].

Аналіз даних статистичної обробки результатів свідчить про те, що показник logP добре корелює зі значеннями протизапальної (у %) (r = - 0,6990), анальгетичної (у %) (r = - 0,4823), та протисудомної (через 4 год, у %) (r = - 0,7963) активностей. Зазначимо, що у всіх випадках спостерігаються негативні значення кореляції [1] (рис. 1, 2). Не спостерігається кореляції між показником logP та діуретичною (у %) активністю а також з ЛД₅₀ (рис. 3, 4).

Такі поєднання коефіцієнтів кореляції Пірсона та показників значимості показують, що наведені на рисунках 1 – 4 графіки та рівняння залежності є достовірними.

Велика кількість похідних дикарбонових кислот, які виявили виражену фармакологічну активність, чинили і протизапальну дію [12]. Антиексудативний ефект виявляють і досліджувані сполуки 1 – 14, що містять фрагмент дикарбонової (щавлевої) та карбонової (бутанової) кислот. Мабуть, це пов'язано з тим, що ди- і монокрбонові кислоти є природними метаболітами організму, вони входять до циклу Кребса і активують метаболічні процеси, що сприяє зменшенню запалення.

Відсутність кореляції показника logP з рівнем діуретичної дії можна пов'язати з тим, що у даному ряду згадана активність реалізується че-

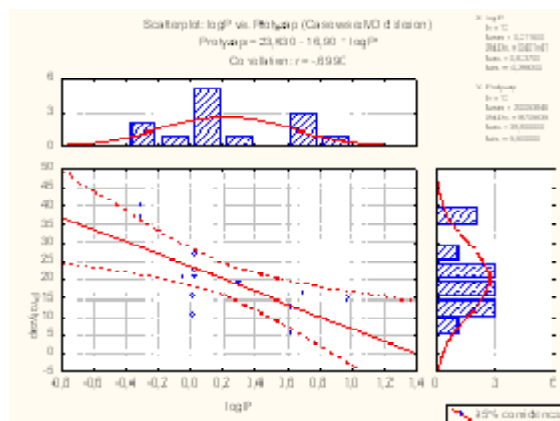


Рис. 1. Кореляція протизапальної активності та logP.

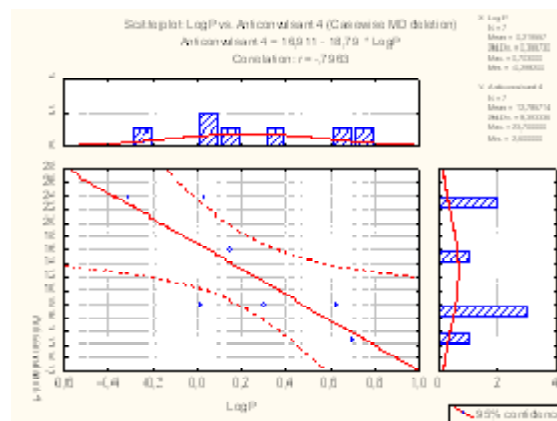


Рис. 2. Кореляція протисудомної активності та logP.

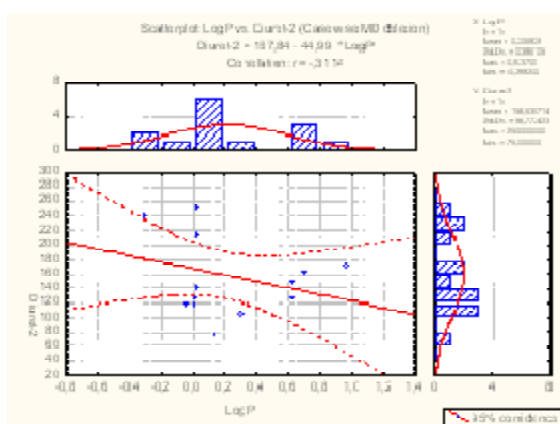
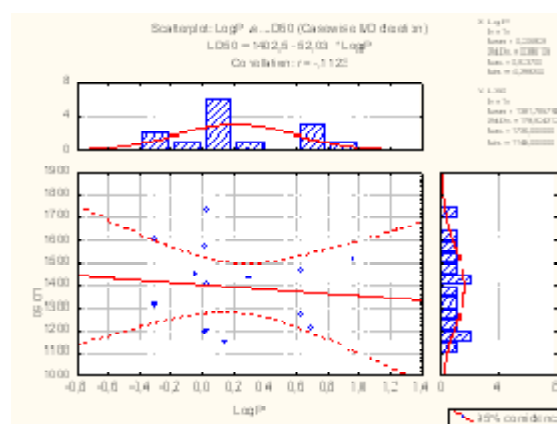


Рис. 3. Кореляція діуретичної активності та logP.

Рис. 4. Кореляція ЛД₅₀ та logP.

рез механізми, не пов'язані з ліпофільністю досліджуваних сполук.

Встановлення кількісних залежностей рівня біологічної дії від розрахованих значень logP у перспективі дасть змогу прогнозувати наявність та ступінь виявлення тих чи інших фармакологічних властивостей похідних γ -(R-бензолуксаламідо)бутанових кислот і допоможе оптимізувати цілеспрямований пошук БАР у зазначеному ряду сполук.

Висновки. 1. Розраховано значення logP

для деяких похідних γ -(R-бензолуксаламідо)бутанової кислоти.

2. З метою встановлення кількісних залежностей рівня біологічної дії від розрахованих значень logP, проведено їх регресійно-кореляційний аналіз.

3. Встановлено, що показник logP добре корелює зі значеннями протизапальної, анальгетичної та протисудомної активностей (негативні значення кореляції) та не корелює із діуретичною активністю та ЛД₅₀.

Література

- Боровиков В.П. STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов. 2-е изд. – С. Пб.: Питер, 2003. – 688 с.
- Быков В.А., Попов П.И., Плетенева Т.В. и др. // ХФЖ. – 2004. – №25 (38). – С. 17 – 22.
- Вуколов Э.А. Основы статистического анализа. – М.: Форум. – 2008. – 464 с.
- Георгиянц В.А., Банная Н.И., Савченко В.Н., Банний И.П. // Ліки України. – 2007. – № 112 (додаток). – С. 118 – 121.
- Георгиянц В.А., Банная Н.И., Савченко В.М. // Вісник

фармації. – 2007. – №3 (51). – С. 7 – 11.

6. Георгиянц В.А., Банная Н.И., Савченко В.М., Банний И.П. // Фармацевтический журнал. – 2010. – № 2. – С. 34 – 40.

7. Гублер Е.В., Генкин А.А. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. – Л.: Медицина, 1973. – 141 с.

8. Орлов В.Д., Липсон В.В., Иванов В.В. Медицинская химия. – Х.: Фолио, 2005. – 464 с.

9. Раевский О.А., Трепалина Е.Н., Трепалин С.В. // ХФЖ. – 2000. – №1. – С. 34 – 37.

10. Соловьев М.Е., Соловьев М.М. Компьютерная химия. – М.: «СОЛОН-Пресс». – 2005. – 536 с.
11. Халафян А.А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных. 3-е изд. Учебник. – М.: ООО «Бином-Пресс». – 2007. – 512 с.
12. Черных В.П. Синтез, реакционная способность и изучение связи «структура-биологическая активность» производных дикарбоновых кислот: автореф. дисс. ... докт. хим. наук. – Х., 1990. – 40 с.
13. Agmon N. // J. Chem. Phys. – 1982. – Vol. 76, №4. – P. 1759 – 1769.
14. Anzali S., Barnickel G., Cezanne B. [et al.] // J. Med. Chem. – 2001. – 4 (15). – P. 2432 – 2437.
15. Grangust L. Editing in survey data: how much it enough? / Grangust L., Kovar J.G., / The Survey Management and Process Quality. – New York: Wiley, 1997. – P. 415 – 435.
16. Hansch C. Exploring QSAR. Hydrophobic, electronic and Constants / Hansch C., Leo A., Hoekman D. / ACS Professional Reference Book. – Washington, 1995. – 348 p.
17. Liang X. T. Medicinal chemistry of bioactive natural products / Liang X. T., Fang W. S. / Hoboken: John Wiley and Sons. – 2006. – 460 p.
18. Ed. V. Pliska Lipophilicity in Drug Action and Toxicology / Ed. V. Pliska, B. Testa, H. Waterbeemd VCH. – Weinheim, 1996. – 438 p.
19. Particle Size Analysis: AAPS Workshop Report, Cosponsored by the Food and Drug Administration and the United States Pharmacopeia / D. J. Burgess, E. Duffy, F. Etzler [et al.] // The AAPS Journal. – 2004. № 6 (3). – Article 20.
20. Rivere P. Quality et Statistique / Rivere P. / Courier des statistique. – Paris: INSEE, 1999. – № 90. – P. 47 – 58.
21. Survey Methods and Practices. – Ottawa: Statistics Canada, 2003. – 396 p.
22. Textbook of Clinical Trials / Machin D. [et al.] / Wiltshire: John Wiley and Sons. – 2004. – 416 p.
23. Thomas G. Fundamentals of medicinal chemistry / Thomas G. Chichester: John Wiley and Sons. – 2003. – 285 p.

ЗАВИСИМОСТЬ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ γ -(R-БЕНЗОЛОКСАЛАМИДО)БУТАНОВЫХ КИСЛОТ ОТ МОЛЕКУЛЯРНОЙ СТРУКТУРЫ

В. А. Георгиянц, Н. И. Банная, О. С. Крыськив, И. П. Банний

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: рассчитаны значения $\log P$ для некоторых производных γ -(R-бензолксаламидо)бутановых кислот и с целью установления количественных зависимостей проведен их регрессионно-корреляционный анализ с данными биологического действия. Установлено некоторые количественные закономерности «структура-действие» в ряду указанных соединений на основе проведения корреляции теоретически рассчитанных значений $\log P$ с результатами изучения биологической активности. Показано, что $\log P$ хорошо коррелирует со значениями противовоспалительной, анальгетической и противосудорожной активностей и не коррелирует со значениями диуретической активности и LD_{50} .

Ключевые слова: липофильность, корреляция, биологическая активность, γ -аминомасляная кислота, оксаминовые кислоты.

CORRELATION OF BIOLOGICAL ACTIVITY OF γ -(R-BENZENE-OXALAMIDO)BUTANOIC ACIDS WITH THEIR MOLECULAR STRUCTURE

V. A. Heorhiyants, N. I. Banna, O. S. Kryskiv, I.P. Bannyi

National Pharmaceutical University, Kharkiv

Summary: the values of $\log P$ for some derivatives of γ -(R-benzeneoxalamido)butanoic acids were calculated with the purpose to establish their quantitative correlation with information about their biological action. Some «structure-activity» correlations between the calculated $\log P$ values of tested and the results of biological activity study have been made. It is shown that $\log P$ well correlates with the values of anti-inflammatory, analgesic and anticonvulsant activity and does not correlate with the values of diuretic activity and LD_{50} .

Key words: lipophilicity, correlation, biological activity, γ -aminobutyric acid, oxamines acids.

ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІПОФІЛЬНОЇ ФРАКЦІЇ РОСЛИН РОДУ ЧОРНОБРИВЦІ (TAGETES L.)

© **Т. С. Бердей, С. М. Марчишин**

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Резюме: досліджено ліпофільні екстракти трави рослин роду Чернобрівці (*T. erecta* L., *T. patula* L., *T. tenuifolia* Cav.). Встановлено якісний склад та кількісний вміст жирних кислот. Визначено кількісний вміст каротиноїдів і хлорофілів.

Ключові слова: жирні кислоти, каротиноїди, хлорофіли, рід Чернобрівці.

Вступ. Рід *Tagetes* (*Tagetes* L.) належить до родини Айстрові (*Asteraceae*) і отримав цю назву на честь бога *Tagetes*. У природі чернобрівці ростуть у Центральній Америці, а саме, у Мексиці, яку вважають їх батьківщиною.

Відомо майже 50 видів роду *Tagetes* L. У культурі введено 7 видів, які вирощують майже в усіх країнах світу, крім Крайньої Півночі [1]. Перша згадка про використання *Tagetes erecta* L. і *T. patula* L. у культурі припадає на початок XVI ст. Лише 4 види (*Tagetes erecta* L., *T. patula* L., *T. signata* L., *T. minuta* L.) інтродуковано в Україні [7, 8].

Рослини роду Чернобрівці характеризуються високим вмістом каротиноїдів, флавоноїдів та інших біологічно активних речовин, проте вони недостатньо вивчені і не знайшли застосування у науковій медицині.

Метою даної роботи було отримання з трави рослин роду Чернобрівці (*Tagetes patula* L., *Tagetes erecta* L., *Tagetes tenuifolia* Cav.) ліпофільних фракцій та визначення в них якісного складу і кількісного вмісту жиророзчинних речовин: жирних кислот, каротиноїдів, хлорофілів.

Методи дослідження. Об'єктами була трава чернобрівців розлогих (*T. patula* L.), чернобрівців прямостоячих (*T. erecta* L.) і чернобрівців тонколистих (*T. tenuifolia* Cav.), заготовлених у Національному ботанічному саду імені М. М. Гришка у вересні 2009 року.

Якісне і кількісне визначення жирних кислот проводили методом газорідинної хроматографії після попереднього переведення жирних кислот у метилові ефіри. Для хроматографування отриманих метилових ефірів жирних кислот використовували газорідинний хроматограф Shimadzu GC-14B. Розділення проводили на капілярній кварцовій колонці розміром 60 м x 0,32 мм, твердофазний носій HP-23 із розміром частинок 0,25 мкм, газ-носієм – водень, швидкість потоку газу-носія – 1 мл/хв, температура колонки – 175 °C, інжектора – 240 °C, детектора – 250 °C, потік потоку – 1:170.

Ідентифікацію жирних кислот проводили, порівнюючи показники часу утримання піків метилових ефірів і стандартної суміші. Вміст компонентів у відсотках розраховували за відношенням піка метилового ефіру відповідної жирної кислоти на хроматограмі до сумарної площі піків усіх компонентів [3, 4, 5].

Дослідження речовин, які флуоресціюють, проводили методом тримірної скануючої спектрофлуориметрії в УФ- і видимому діапазонах спектра за допомогою спектрофлуориметра Hitachi F4010. Вимірювання проводили в областях довжини хвиль збудження від 250 до 750 нм та випромінювання від 250 до 800 нм. Крок сканування – 10 нм; щільності – збудження/флуоресценції – 5/5 нм. Як розчинники використовували хлороформ і метанол. Подальшу обробку записів із побудовою тримірних графіків проводили за допомогою програми пакета Specta Data Lab, розробленого у Науково-дослідному інституті хімії Харківського національного університету імені М. Каразіна [2].

Результати й обговорення. Результати дослідження показали, що у ліпофільному екстракті трави *T. erecta* L. і *T. patula* L. ідентифіковано 11 жирних кислот, у *T. tenuifolia* Cav. – 10. Вміст насичених жирних кислот становив у *T. erecta* L. – 31,19 %, у *T. patula* L. – 38,23 %, у *T. tenuifolia* Cav. – 32,47 % від загальної суми кислот; ненасичених жирних кислот – у *T. erecta* L. – 67,9 %, у *T. patula* L. – 60,17 %, у *T. tenuifolia* Cav. – 65,01 % відповідно. Серед насичених жирних кислот у досліджуваних екстрактах трави рослин роду Чернобрівці домінує пальмітинова кислота, що становить у *T. erecta* L. – 56,01 %, у *T. patula* L. – 55,35 %, у *T. tenuifolia* Cav. – 61,23 % від загальної кількості насичених жирних кислот. Із ненасичених жирних кислот значно переважає лінолева кислота. Її вміст у ліпофільному екстракті трави *T. erecta* L. становить 58,10 %, у *T. patula* L. – 49,64 %, у *T. tenuifolia* Cav. – 43,37 %, що становить у *T. erecta* L. – 84,45 %, у *T. patula* L. – 80,36 %, у *T. tenuifolia* Cav. – 78,12 %.

у *T. tenuifolia* Cav. – 64,22 % від загальної суми ненасичених жирних кислот (табл. 1). У траві *T. tenuifolia* Cav. виявлено 15,55 % α -ліноленової кислоти, у траві *T. erecta* L. і *T. patula* L. її вміст був значно менший: 3,17 % і 4,20 % відповідно. Відомо, що ці поліненасичені жирні кислоти (вітамін F) відіграють важливу роль у життєдіяльності організму. Лінолева кислота (кислота родини

омега-6) є попередником арахідонової, з якої, в свою чергу, синтезуються простагландини і тромбоксани II групи; α -ліноленова кислота (кислота родини омега-3) є попередником ейкозапентенової, з якої синтезуються простагландини і тромбоксани III групи. Враховуючи те, що простагландини є тканинними гормонами, вітамін F відіграє регуляторну роль у життєдіяльності клітин [6, 9].

Таблиця 1. Вміст жирних кислот у ліпофільних екстрактах трави чорнобривців розлогих, чорнобривців прямостоячих і чорнобривців тонколистих

Кислота	Індекс	Вміст %		
		<i>T. erecta</i> L.	<i>T. patula</i> L.	<i>T. tenuifolia</i> Cav.
Міристинова	C _{14:0}	1,78	4,28	3,50
Пальмітинова	C _{16:0}	17,47	21,16	19,88
Стеаринова	C _{18:0}	6,78	5,70	4,10
Олеїнова	C _{18:1}	5,19	4,49	4,59
Лінолева	C _{18:2}	58,10	49,64	43,37
α -ліноленова	C _{18:3}	3,17	4,20	15,55
Арахінова	C _{20:0}	1,82	1,83	0,98
Бегенова	C _{22:0}	1,48	2,29	2,23
Ерукова	C _{22:1}	1,44	1,84	1,50
Лігноцерінова	C _{24:0}	1,52	2,32	1,78
не ідентифікована	C _{24:1}	0,90	1,60	2,52
Церотова	C _{26:0}	0,34	0,65	-
Сума насичених кислот		31,19	38,23	32,47
Сума ненасичених кислот		68,8	61,77	67,53

Методом тримірної скануючої спектрофлуориметрії у екстрактах з трави *T. erecta* L., *T. patula* L. і *T. tenuifolia* Cav. визначено вміст біологічно активних речовин, що флуоресцюють. Аналіз одержаних спектрів показав, що для ліпофільної фракції (розчинник – хлороформ) трави *T. erecta* L. піки у ділянках спектра λ_{exc} від 300 до 450 і від 600 до 690 нм та λ_{em} від 660 до 710 нм; для трави *T. patula* L. – λ_{exc} від 300 до 450, від 500 до 550 і від 600 до 690 нм та λ_{em} від 650 до 750 нм; для трави *T. tenuifolia* Cav. – λ_{exc} від 300 до 450, від 600 до 690 нм та λ_{em} від 650 до 750 нм; для трави *T. tenuifolia* Cav. – λ_{exc} від 300 до 450, від

460 до 550 і від 600 до 690 нм та λ_{em} від 660 до 710 нм притаманні для хлорофілів (рис. 1-3). Серія піків у ділянках збудження флуоресценції (розчинник – метанол) для трави *T. erecta* L. λ_{exc} 300-430, 500-550, 600-690 нм та випромінювання λ_{em} 650-750 нм; для *T. patula* L. – λ_{exc} 300-430, 500-550, 600-690 нм та λ_{em} 650 до 750 нм; для *T. tenuifolia* Cav. – λ_{exc} від 300 до 430, 500-550 і 600-690 нм та λ_{em} від 650 до 750 нм також підтвердила наявність хлорофілів у досліджуваних ліпофільних екстрактах чорнобривців (рис. 4-6).

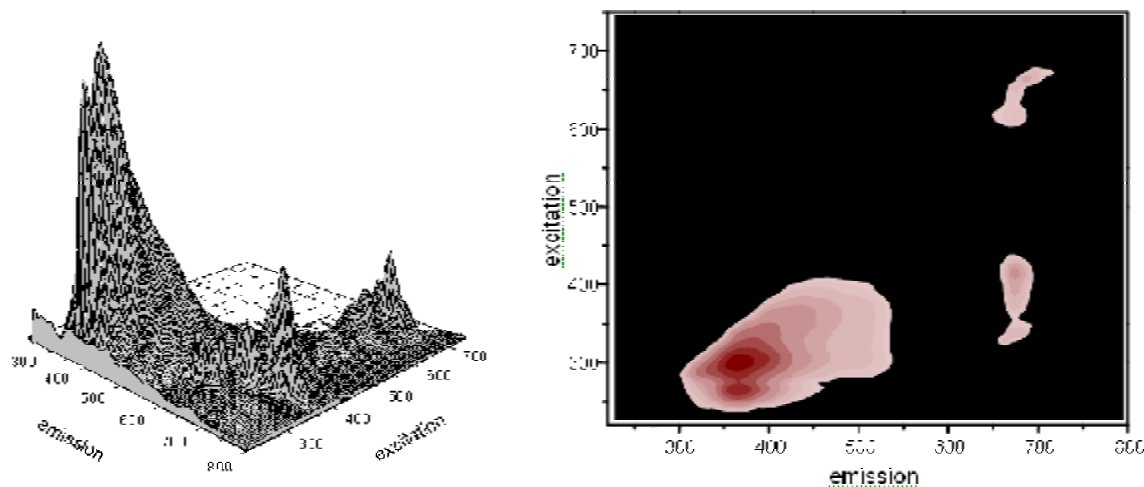


Рис. 1. Тримірний спектр і проекція тримірного спектра флуоресценції ліпофільного екстракту трави *T. erecta* (розчинник – хлороформ).

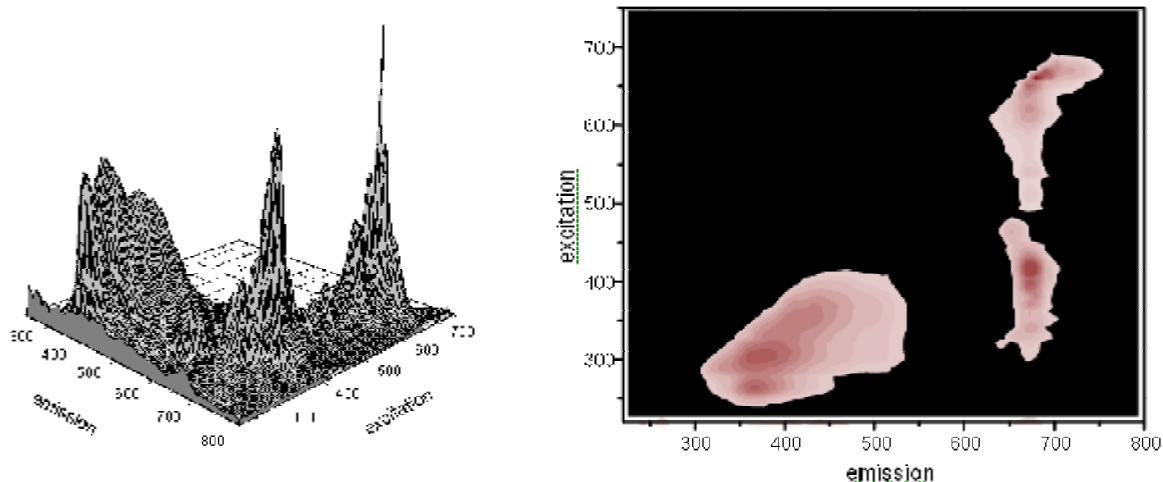


Рис. 2. Тримірний спектр і проєкція тримірного спектра флуоресценції ліпофільного екстракту трави *T. patula* (розчинник – хлороформ).

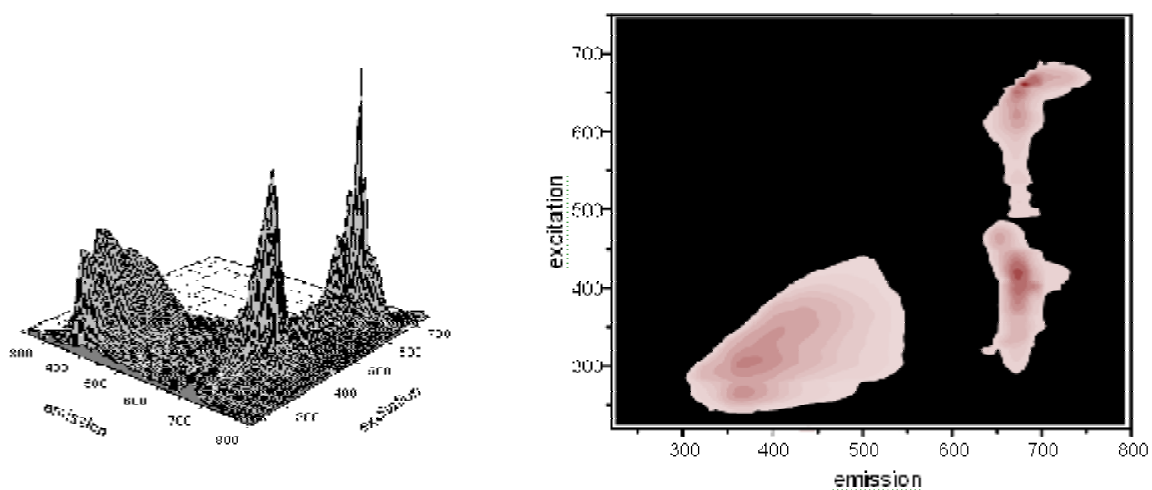


Рис. 3. Тримірний спектр і проєкція тримірного спектра флуоресценції ліпофільного екстракту трави *T. tanuifolia* (розчинник – хлороформ).

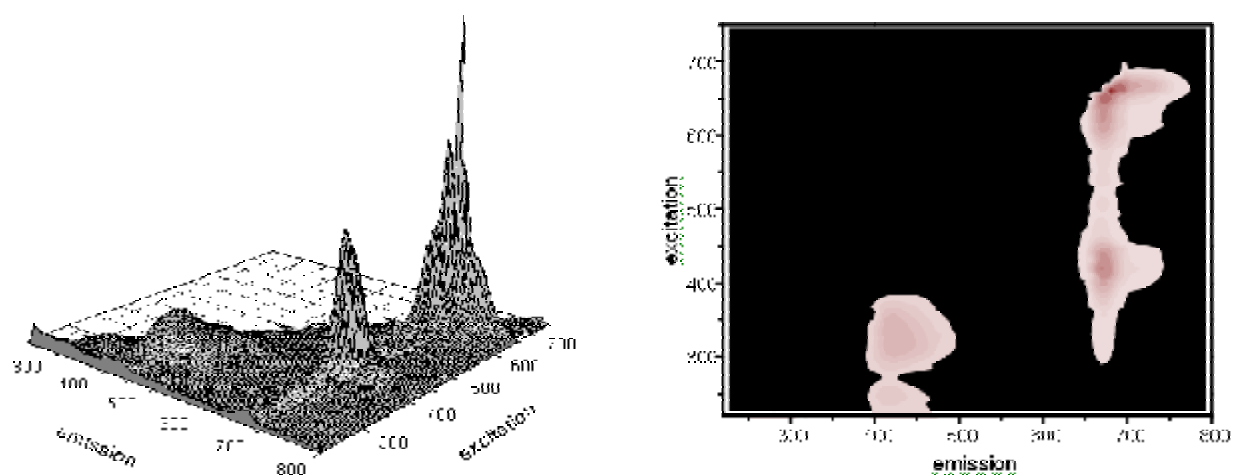


Рис. 4. Тримірний спектр і проєкція тримірного спектра флуоресценції ліпофільного екстракту трави *T. erecta* (розчинник – метанол).

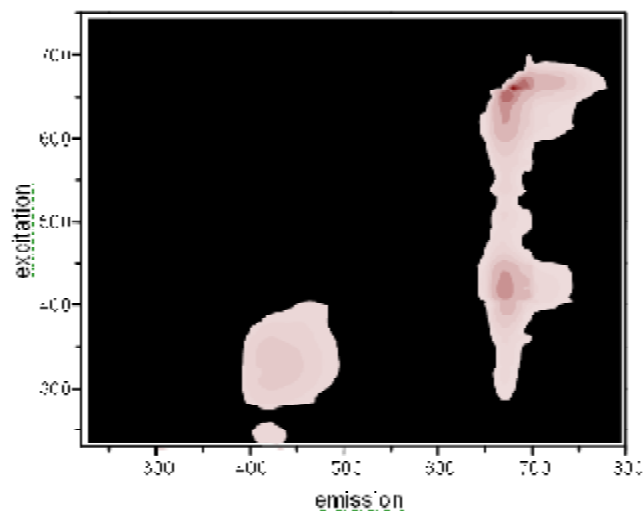
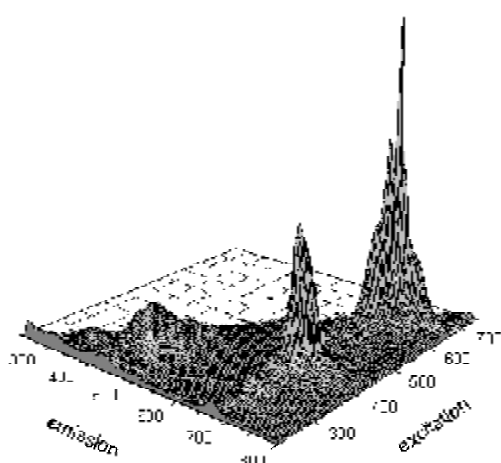


Рис. 5. Тримірний спектр і проєкція тримірного спектра флуоресценції ліпофільного екстракту трави *T. patula* (розчинник – метанол).

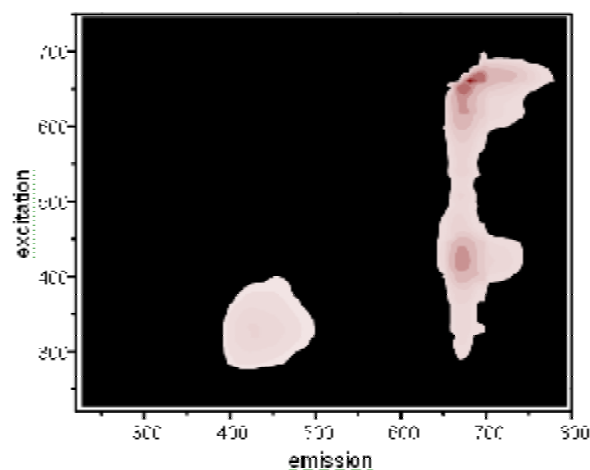
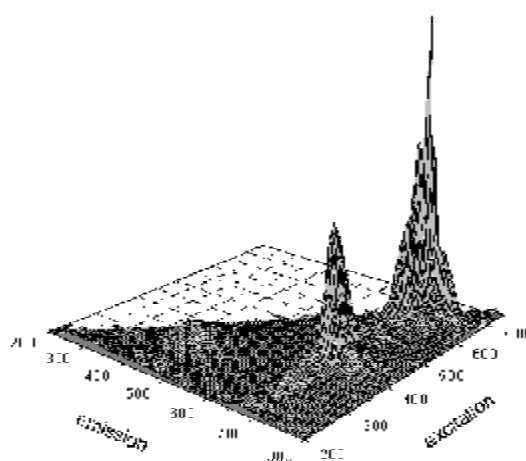


Рис. 6. Тримірний спектр і проєкція тримірного спектра флуоресценції ліпофільного екстракту трави *T. tenuifolia* (розчинник – метанол).

Кількісний вміст каротиноїдів і хлорофілів у ліпофільних екстрактах трави досліджуваних видів роду Чорнобривці наведено у таблиці 2.

Одержані дані свідчать про доцільність подальшого дослідження ліпофільної фракції рослин роду Чорнобривці з метою створення на її основі нового лікарського засобу.

Таблиця 2. Кількісний вміст каротиноїдів і хлорофілів у ліпофільних екстрактах трави чорнобривців розлогих, чорнобривців прямостоячих і чорнобривців тонколистих

Речовини	Вміст мг/г		
	<i>T. erecta</i> L.	<i>T. patula</i> L.	<i>T. tenuifolia</i> Cav.
Розчинник – хлороформ			
Хлорофіли	9,40	13,29	8,69
Каротиноїди	9,94	13,06	9,94
Розчинник – метанол			
Хлорофіли	9,14	9,31	12,39
Каротиноїди	3,86	4,26	8,33

Висновки. 1. Визначено якісний склад та кількісний вміст жирних кислот у траві рослин роду Чорнобривці (*T. erecta* L., *T. patula* L., *T. tenuifolia* Cav.). Встановлено, що в усіх досліджуваних видах переважають поліненасичені кислоти – ліолева і α -ліноленова.

2. Отримано тримірні спектри флуоресценції ліпофільних фракцій трави чорнобривців роз-

джуваних видах переважають поліненасичені кислоти – ліолева і α -ліноленова.

логіх, чорнобривців прямоствоячих і чорнобривців тонколистих, які свідчать про наявність у

досліджуваних рослинах хлорофілів і каротиноїдів.

Література

1. Бендик В. Квітки Південної Америки / В. Бендик // Рідна природа. – 1992. – № 2-3. – С. 38.
2. Визначення видового походження рослинних олій / В. А. Параніч, А. О. Дорошенко, О. Д. Рошаль [та ін.] // Фармац. журнал. – 2000. – № 5. – С. 86–90.
3. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-ше вид. – Х.: РІРЕГ, 2001. – С. 44-47.
4. 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. – С. 32-36.
5. Ковальов С. В. Дослідження ліпофільних фракцій трави лядвенця українського та польового / С. В. Ко-

- вальов // Вісник фармації. – 2010. – № 1 (61). – С. 27-31.
6. Морозкина Т.С. Витамины: Краткое руководство для врачей и студентов медицинских, фармацевтических и биологических специальностей / Т. С. Морозкина, А. Г. Мойсеёнок. – Мн.: ООО Асар, 2002. – С. 82-84.
7. Сыроватская Л. С. Азбука цветоводства / Л. С. Сыроватская. – К.: Урожай, 1981. – С. 168-170.
8. Юрчак Л. Д. Культура чорнобривців в умовах Лісостепу України Л. Д. Юрчак // Інтродукція рослин. – 1999. – № 1. – С. 49-54.
9. Simopoulos Artemis P. Importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids: evolutionary aspects / Simopoulos Artemis P. // World Review of Nutrition and Dietetics (Omega-6/Omega-3 Essential Fatty Acid Ratio: The Scientific Evidence). – 2003. – P. 1–174.

ИССЛЕДОВАНИЕ ЛИПОФИЛЬНЫХ ФРАКЦИЙ РАСТЕНИЙ РОДА БАРХАТЦЫ (TAGETES L.)

Т. С. Бердей, С. М. Марчишин

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

Резюме: исследовано липофильные экстракты травы растений рода Бархатцы (*T. erecta* L., *T. patula* L., *T. tenuifolia* Cav.). Установлено качественный состав и количественное содержание жирных кислот. Определено количественное содержание каротиноидов и хлорофиллов.

Ключевые слова: жирные кислоты, каротиноиды, хлорофиллы, род Бархатцы.

THE RESEARCH OF LIPOPHYLIC FRACTION OF FRENCH MARIGOLD FAMILY PLANTS (TAGETES)

T. S. Berdey, S. M. Marchyshyn

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Summary: lipophilic extracts of French Marigold Family plants (*T. erecta*, *T. patula*, *T. tenuifolia*) have been researched. Qualitative and quantitative content of fatty acids has been set. Quantitative content of carotenoids and chlorophylls has been determined.

Key words: fatty acids, carotenoids, chlorophylls, French Marigold Family.

ВИЗНАЧЕННЯ ВМІСТУ СУМИ ФЛАВОНОЇДІВ У НАСТОЙКАХ КВІТОК ЛІЛІЇ БІЛОЇ

©М. В. Лелека, Л. В. Вронська, О. М. Заліська¹

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Резюме: визначено кількісний вміст флавоноїдів у настоянках квіток лілії білої і досліджено його залежність від концентрації спирту етилового. Найбільше флавоноїдів виявлено у настоянках, виготовлених із використанням 70 % спирту етилового.

Ключові слова: квітки лілії білої, флавоноїди, кількісне визначення, настоянка.

Вступ. З давніх-давен лілія біла широко використовується у народній медицині. З лікувальною метою використовують цибулини, листя і квітки. Спиртову настоянку квіток вживають як тонізуючий засіб, для розтирань при ревматизмі й радикуліті та змащування ран [1].

Рослина є неофіційною, тому довгий час її хімічний склад залишався маловивченим [1, 2]. Дослідженню хімічного складу квіток та цибулин лілії білої присвячені роботи вчених кафедри фармакогнозії та ботаніки університету Коменського в Братіславі, інформація про які міститься на сайті Медлайн PubMed. Противірусну активність спиртового екстракту листя лілії білої вивчають на кафедрі вірусології та вікової генетики університету Бен-Гуріона в Ізраїлі. Вчені з Японії дослідили стероїдні сапоніни, які містяться у бульбах лілії білої [3–6]. Разом з тим, у доступній нам літературі не знайдено інформації про вміст флавоноїдів у квітках лілії білої.

Мета дослідження – визначення кількісного вмісту суми флавоноїдів у настоянках квіток лілії білої та вивчення залежності їх вмісту від концентрації спирту етилового, використаного для одержання настоянок.

Методи дослідження. Настоянки отримували з квіток лілії білої з використанням спирту етилового з концентрацією 40, 70 і 95 % (об/об). Використання таких концентрацій спирту етилового зумовлене, з одного боку – типовим використанням таких спиртових розчинів виробниками готових лікарських засобів, з другого – властивістю флавоноїдів до розчинності: аглікони більш розчинні у розчинах з вищими концентраціями спирту, глікозидні форми більш розчинні у розчинах з нижчими концентраціями спирту. Настоявання проводили протягом 2, 4 і 7 діб.

Кількісне визначення суми флавоноїдів проводили спектрофотометричним методом на основі фотометричної реакції утворення забарв-

леної комплексної сполуки флавоноїдів з алюмінієм хлоридом у спиртовому середовищі.

Стандартний розчин лютеолін-7-глюкозиду готували із фармакопейного стандартного зразка, 3 % спиртовий розчин алюмінію хлориду з реактиву алюмінію хлориду гексагідрату, кваліфікації ч.д.а.

Стандартний розчин лютеолін-7-глюкозиду. 0,005 г (точна наважка) фармакопейного стандартного зразка лютеолін-7-глюкозиду поміщають у мірну колбу місткістю 50 мл, додають 30 мл 70 % спирту етилового, розчиняють та доводять об'єм розчину спиртом етиловим до позначки, перемішують.

3 % спиртовий розчин алюмінію хлориду. 3 г алюмінію хлориду гексагідрату (х.ч. або ч.д.а.) поміщають в мірну колбу місткістю 100 мл, розчиняють в 60 мл 70 % спирту етилового, доводять об'єм розчину до позначки і перемішують.

Результати й обговорення. Досліджували електронні спектри поглинання спиртових розчинів, отриманих зливанням відповідних аліквот настоянок квіток та розчину алюмінію хлориду (рис. 1). Як впливає з рисунка 1, у диференційних спектрах поглинання розчинів, отриманих для настоянок з різними концентраціями спирту етилового та різним часом настоювання, спостерігається наявність максимуму поглинання при довжині хвилі (402 ± 2) нм. Порівнюючи їхні спектри з диференційними спектрами поглинання окремих стандартних зразків флавоноїдів, знятих в однакових умовах, нами встановлено, що за ходом кривої світлопоглинання і положенням максимуму отримані спектри, подібні до спектрів, які належать спиртовому розчину комплексу лютеолін-7-глюкозиду з алюмінієм хлоридом (рис. 2). Таким чином, закономірним є перерахунок суми флавоноїдів лілії білої на лютеолін-7-глюкозид при їх кількісному визначенні. Кількісне визначення проводили згідно з наведеною нижче методикою.

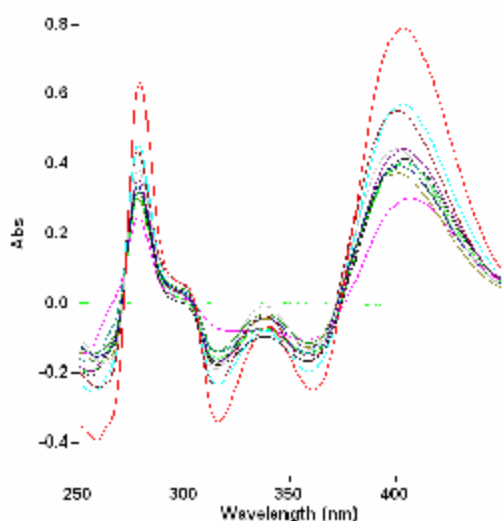


Рис. 1. Диференційні електронні спектри поглинання випробуваних розчинів в умовах кількісного визначення флавоноїдів у настоянках квіток лілії білої.

Методика кількісного визначення.

Випробуваний розчин. Аліквоту настойки, достатню для отримання оптичної густини в межах 0,4-0,7, поміщають у мірну колбу місткістю 25 мл, додають 10 мл 70 % спирту етилового, 2 мл 3 % спиртового розчину алюмінію хлориду і доводять об'єм отриманого розчину 70 % спиртом етиловим до позначки та перемішують.

Компенсаційний розчин для випробуваного розчину. Аліквоту настойки, однакову за розміром з аліквотою, взятою для приготування випробуваного розчину, поміщають у мірну колбу місткістю 25 мл і доводять об'єм розчину 70 % спиртом етиловим до позначки та перемішують.

Стандартний розчин лютеолін-7-глюкозиду. 0,005 г (точна наважка) фармакопейного стандартного зразка лютеолін-7-глюкозиду поміщають у мірну колбу місткістю 50 мл, додають 30 мл 70 % спирту етилового, розчиняють та доводять об'єм розчину спиртом етиловим до позначки, перемішують.

Розчин порівняння. 2 мл стандартного розчину лютеолін-7-глюкозиду поміщають у мірну колбу місткістю 25 мл, додають 10 мл 70 % спирту етилового, 2 мл 3 % спиртового розчину алюмінію хлориду і доводять об'єм отриманого розчину 70 % спиртом етиловим до позначки, перемішують.

Компенсаційний розчин для розчину порівняння. 2 мл стандартного розчину лютеолін-7-глюкозиду поміщають у мірну колбу місткістю 25 мл і доводять об'єм отриманого розчину 70 % спиртом етиловим до позначки, перемішують.

Через 30 хв виміряють оптичну густину випробуваного розчину і розчину порівняння при довжині хвилі 400 нм в кюветі з товщиною шару 10 мм, використовуючи відповідні компенсаційні розчини.

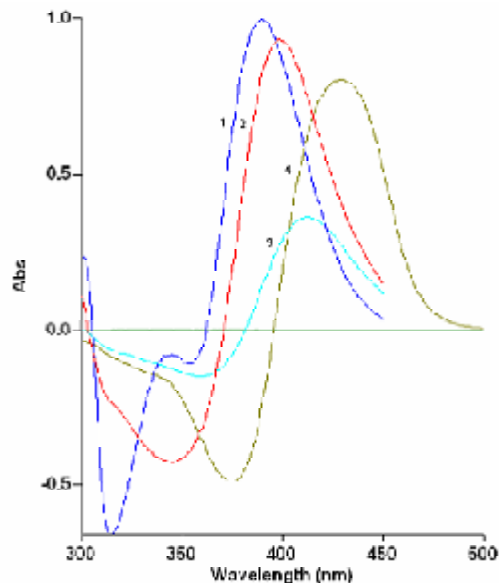


Рис. 2. Диференційні електронні спектри поглинання стандартних розчинів флавоноїдів з алюмінію хлоридом в умовах кількісного визначення: 1 – апігеніну ($\lambda_{\text{макс.}} = 390$ нм); 2 – лютеолін-7-глюкозиду ($\lambda_{\text{макс.}} = 398$ нм); 3 – рутину ($\lambda_{\text{макс.}} = 412$ нм); 4 – кверцетину ($\lambda_{\text{макс.}} = 429$ нм).

Вміст суми флавоноїдів, у перерахунку на лютеолін-7-глюкозид, розраховували за формулою:

$$X = \frac{A_x \cdot m_0 \cdot 100}{25 \cdot A_0 \cdot V_a}$$

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

A_x – оптична густина випробуваного розчину;

A_0 – оптична густина розчину порівняння;

m_0 – маса наважки фармакопейного стандартного зразка лютеолін-7-глюкозиду, у г;

V_a – об'єм аліквоти досліджуваної настойки, у мл.

Результати визначення кількісного вмісту суми флавоноїдів у настоянках квіток лілії білої залежно від концентрації спирту етилового і часу настоювання наведено у таблиці 1.

Дані таблиці 1 показують, що при використанні 95 і 70 % спирту етилового протягом перших 2 діб вилучення флавоноїдів у настійку практично однакове, лише при застосуванні 40 % спирту етилового отримували настійку з меншим вмістом суми флавоноїдів. З 2 по 4 добу динаміка збільшення незначна у випадку застосування 95 і 70 % спирту етилового і відносно суттєва у випадку застосування 40 % спирту етилового. Останнє можна пояснити повільним розчиненням флавоноїдів у спиртових розчинах з низькою концентрацією спирту, проте за 4 доби процес екстракції досягає рівноваги – вміст флавоноїдів практично не змінюється при подальшому настоюванні. Разом з тим, після 4 діб настоювання

Таблиця 1. Результати визначення суми флавоноїдів у настойках квіток лілії білої

Час настоювання, доби	Вміст суми флавоноїдів (%) залежно від концентрації спирту етилового		
	95 %	70 %	40 %
2	0,022	0,022	0,016
4	0,023	0,024	0,021
7	0,029	0,030	0,021

квіток на 40 % спирті етилового вміст флавоноїдів практично наближається до того, який одержали у настойках на 70 і 95 % спирті етилового.

Збільшення вмісту суми флавоноїдів спостерігали при подальшому настоюванні до 7 діб у випадку застосування 70 і 95 % спирту етилового. Слід зазначити, що вміст флавоноїдів у настойках, отриманих за допомогою обох концентрацій спиртів, практично вирівнювався, що може свідчити про відносно повне вилучення досліджуваного класу біологічно активних речовин з сировини протягом 7 діб.

Висновки. Запропоновано методику кількісного визначення суми флавоноїдів у настойках квіток лілії білої з перерахунком вмісту на лютеолін-7-глюкозид. Вміст суми флавоноїдів у спиртових витяжках квіток лілії білої, виготовленої з використанням спирту етилового 70 і 95 %, є вищим порівняно з 40 % спиртом етиловим і становить 0,029-0,030 %. Для подальшого дослідження можна обирати 70 % етиловий спирт для одержання настойки. Перші спроби вивчення динаміки екстракції показують, що максимальна кількість флавоноїдів переходить у настойку протягом перших двох діб.

Література

1. Мамчур Ф. І. Таємниці жіночої вроди / Ф. І. Мамчур. - [Б. м.]. - Чернівці, 1997. - 222 с.
2. Лікарські рослини : Енциклопедичний довідник / Відп. ред. А.М. Гродзінський — К.: Голов. ред. УРЕ, 1990. - 544 с.
3. Constituents of *Lilium candidum* L. and their antioxidative activity / P. Mucaji, M. Haladova, E. Eisenreichova [et al.] / *Ceska-Slov. Farm.* - 2007. - № 1. - P. 27-29.
4. Sterols in *Lilium candidum* L. / P. Mucaji, M. Haladova,

- E. Eisenreichova [et al.] // *Ceska-Slov. Farm.* - 2000. - № 1. - P. 29-31.
5. Anti-yeast activity of ethanol extracts of *Lilium candidum* L. / P. Mucaji, D. Hudecova, M. Haladova [et al.] // *Ceska-Slov. Farm.* - 2002. - № 6. - P. 297-300.
6. Steroidal saponins from the bulbs of *Lilium candidum*. // Y. Mimaki, T. Satou, M. Kuroda [et al.] // *Phytochemistry.* - 1999. - № 4. - P. 567-573.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ СУММЫ ФЛАВОНОИДОВ В НАСТОЙКЕ ЦВЕТКОВ ЛИЛИИ БЕЛОЙ

М. В. Лелека, Л. В. Вронска, О. Н. Залиска¹

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

¹*Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого*

Резюме: определено количественное содержание флавоноидов в настойках цветков лилии белой и исследована его зависимость от концентрации спирта этилового. Установлено, что наибольшее содержание флавоноидов находится в настойках, изготовленных с использованием 70% этилового спирта.

Ключевые слова: цветки лилии белой, флавоноиды, количественное определение, настойка.

THE SUM FLAVONOIDS DETERMINATION IN LILIIUM CANDIDUM FLOWERS TINCTURE

M. V. Leleka, L. V. Vronska, O. M. Zaliska¹

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

¹*Lviv National Medical University by Danylo Halytskyi*

Summary: Flavonoids quantitative content in *Lilium candidum* flowers tinctures and its dependence on the concentration of ethyl alcohol have been investigated. It has been found that poor content of flavonoids tincture using 70 % ethyl alcohol.

Key words: *Lilium candidum* flowers, flavonoids, assay, tincture.

ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІПОФІЛЬНОЇ ФРАКЦІЇ ТРАВИ ХАМЕРІЮ ВУЗЬКОЛИСТОГО

©С. М. Марчишин, Н. В. Красуля, М. І. Куліцька, Г. І. Островська

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

Резюме: представлено результати дослідження ліпофільної фракції хамерію вузьколистого. Досліджено якісний склад і кількісний вміст жирних кислот і встановлено, що в екстракті переважають поліненасичені кислоти (лінолева і ліноленова); визначено кількісний вміст каротиноїдів і хлорофілів, який становить 17,01 і 7,33 мг/г відповідно.

Ключові слова: хамерій вузьколистий, ліпофільна фракція, жирні кислоти, каротиноїди, хлорофіли.

Вступ. Важливим продуктом харчування людини є жирні олії, які знайшли застосування у техніці, косметології та фармації. Незамінними компонентами жирних олій є ненасичені жирні кислоти, які в організмі людини не синтезуються, але потрібні для багатьох біохімічних процесів [2].

Ненасичені жирні кислоти впливають на стінки кровоносних судин, підвищують їх еластичність та знижують проникність. Нестача у їжі жирів – рослинних та з морських тварин – зменшує надходження ненасичених жирних кислот, дезорганізує роботу каскаду арахідонової кислоти, порушує функцію клітинних мембран, сприяє зрушенню кишкової мікрофлори і, у кінцевому рахунку, знижує стійкість організму до несприятливих факторів, сприяє росту частоти серцево-судинних та онкологічних захворювань [4].

Ненасичені жирні кислоти входять до складу клітинних мембран і беруть участь у створенні біоелектричного потенціалу клітин та організму в цілому. Без них затримується виділення з організму холестеролу, надлишок якого – один із чинників атеросклерозу. Окрім цього, частина ненасичених жирних кислот використовується організмом для утворення гормоноподібних речовин (простагландинів) [5]. Жирні кислоти виконують енергетичну і структурну функцію, сполучаються з холестерином, утворюють розчинні сполуки і сприяють його виведенню з організму [6].

Важливу роль у збереженні здоров'я людини відіграють каротиноїди. Вони є важливими компонентами, які необхідні для нормальної регенерації клітин організму, проявляють антиоксидантні властивості, захищають клітини і тканини організму від дії вільних радикалів, зменшуючи небезпеку окислювального стресу. Каротиноїди і вітамін А підвищують опірність організму людей різного віку до інфекційних простудних захворювань.

У здорових людей каротиноїди підвищують гостроту зору. Структурні елементи молекули каротину входять до складу зорового пігменту родоп-

сину, який діє як фотосенсибілізатор і автоматичний регулятор чутливості ока до світла [7].

Важливі функції, а саме антибактеріальну й антиканцерогенну дії, стимулюючий вплив на серцево-судинну, легеневу, шлунково-кишкову системи, на нирки та інші органи забезпечують хлорофіли.

Хлорофіл проявляє антиоксидантні властивості, впливає на кровотворення, посилює обмін речовин, стимулює відновлення ушкоджених тканин [8].

Враховуючи вищенаведене, важливим є дослідження ліпофільних екстрактів лікарських рослин та обґрунтування використання їх для подальших фармакологічних досліджень. Однією із таких рослин є хамерій вузьколистий (іван-чай) з родини онагрових, який зростає по всій території України і здавна використовується у народній та науковій медицині як протипухлинний засіб [5].

Метою даної роботи було провести дослідження ліпофільної фракції трави хамерію вузьколистого (*Chamaerion angustifolium* (L.) Holub) та встановити якісний склад і кількісний вміст жирних кислот і пігментів (каротиноїдів і хлорофілів).

Методи дослідження. Жирнокислотний склад ліпофільної фракції трави хамерію вузьколистого аналізували після метилування жирних кислот у зразку екстракту.

Метиллові ефіри жирних кислот одержували за методикою А. А. Лур'є з використанням суміші діетилового ефіру, метанолу та хлористого ацетилену в співвідношенні 5:50:1. Циклогексановий витяг екстракту кількісно хроматографували на газовому хроматографі з полум'яно-іонізаційним детектором. Колонка – капілярна кварцова, розміром 30 м x 0,25 мм, HP –225, товщина шару – 0,25 мкм. Температуру колонки програмували при 165 °С (2 хв). Приріст температури – зі швидкістю 20 °С за хвилину до температури 225 °С (15 хв). Температура випаровувача та детектора – 250 °С. Швидкість руху газу-носія (водню) – 0,94 мл/хв. Ділення потоку – 1:50 [8, 9].

Вміст жирних кислот у зразку, що досліджувався, розраховували за методом “внутрішньої нормалізації”, поправкові коефіцієнти приймали за одиницю.

Для дослідження флуоресціюючих компонентів отримували тримірні спектри флуоресценції методом тримірної скануючої спектрофлуориметрії в ультрафіолетовому і видимому діапазонах спектра за допомогою флуориметра Hitachi F4010. Вимірювання проводили в інтервалі довжин хвиль збудження – 250-750 нм; в інтервалі довжин хвиль флуоресценції – 250-

800 нм; крок сканування – 10 нм; щілини – збудження/ флуоресценція – 5/5 нм; розчинник – хлороформ. Подальшу обробку записів із побудовою тримірних графіків проводили за допомогою програмованого пакета Specta Data Lab, розробленого у Науково-дослідному інституті хімії Харківського національного університету ім. М. Каразіна [1].

Результати й обговорення. Як показали дослідження, ліпофільна фракція хамерію вузьколистого містить 21 жирну кислоту, 13 з яких ідентифіковано (рис. 1, табл. 1).

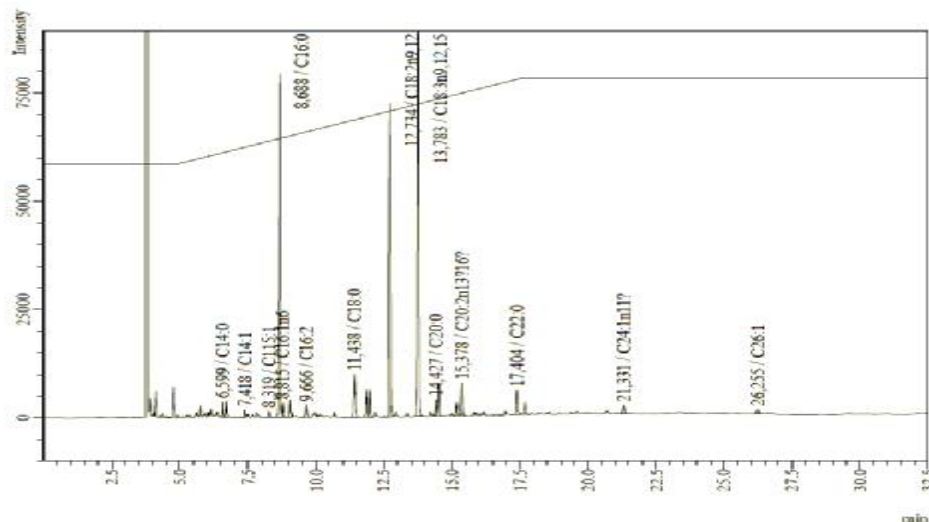


Рис. 1. Схема хроматограми жирних кислот трави хамерію вузьколистого.

Таблиця 1. Якісний склад і кількісний вміст жирних кислот у траві хамерію вузьколистого

№ за/п	Порядковий номер піка	Час виходу	Площа	Висота	Концентрація жирних кислот, %	Назва
1	1	6,599	8427	3382	0,75	Міристинова кислота
2	2	6,741	9516	3575	0,85	Міристолеїнова кислота
3	3	7,418	5284	1670	0,47	Пентадецена кислота
4	4	8,319	5053	1388	0,45	не ідентифікована
5	5	8,688	217657	78957	19,39	Пальмітинова кислота
6	6	8,815	9408	3228	0,84	не ідентифікована
7	7	9,085	12416	3943	1,11	Пальмітолеїнова кислота
8	8	9,666	10081	2799	0,89	не ідентифікована
9	9	11,438	40418	9866	3,60	Стеаринова кислота
10	10	11,887	19385	6407	1,73	Олеїнова кислота
11	11	12,008	18259	6171	1,63	Вакценова кислота
12	12	12,734	215987	72210	19,24	Лінолева кислота
13	13	13,783	440858	138057	39,28	Ліноленова кислота
14	14	14,427	11497	3774	1,02	Арахінова кислота
15	15	14,542	22035	7228	1,96	не ідентифікована
16	16	15,190	9746	3028	0,87	не ідентифікована
17	17	15,378	22831	7496	2,03	не ідентифікована
18	18	17,404	19275	5552	1,72	Бегенова кислота
19	19	17,696	8858	2644	0,79	Ерукова кислота
20	20	21,331	9142	1996	0,82	не ідентифікована
21	21	26,255	6231	1026	0,56	не ідентифікована

Одержані результати свідчать про значну перевагу вмісту у досліджуваному об'єкті ненасичених жирних кислот порівняно з насиченими. Майже 58,52 % суми жирних кислот складають такі есенціальні кислоти, як лінолева (19,24 %) та ліноленова (39,28 %) (рис. 1 і 2). У джерелах літератури є інформація про те, що дані кислоти, окрім гіполіпідемічного ефекту, проявляють гіпокоагуляційну, антиагрегатну, протизапальну й імуномодельючу дію [3, 10, 11]. Наявність поліненасичених жирних кислот (вітаміну F) вказує на перспективність вивчення фармакологічних властивостей ліпофільної фракції досліджуваної рослини.

З насичених жирних кислот у досліджуваному екстракті виявлено пальмітинову кислоту, вміст якої становить 19,39 % від загального вмісту усіх кислот.

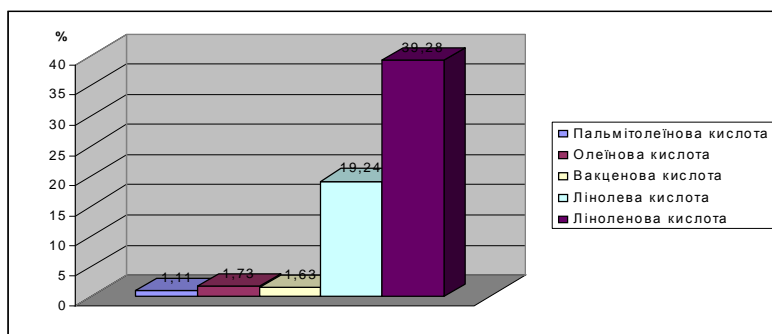


Рис. 2. Вміст ненасичених жирних кислот у надземній частині хамерію вузьколистого.

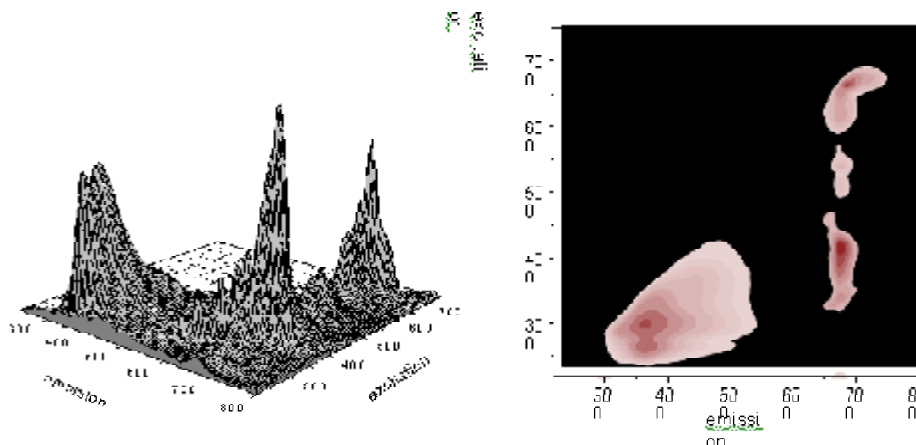


Рис. 3. Тримірний спектр та проекція на площину $\{\lambda_{ex}, \lambda_{em}\}$ ліпофільного екстракту трави хамерію вузьколистого (хлороформна фракція).

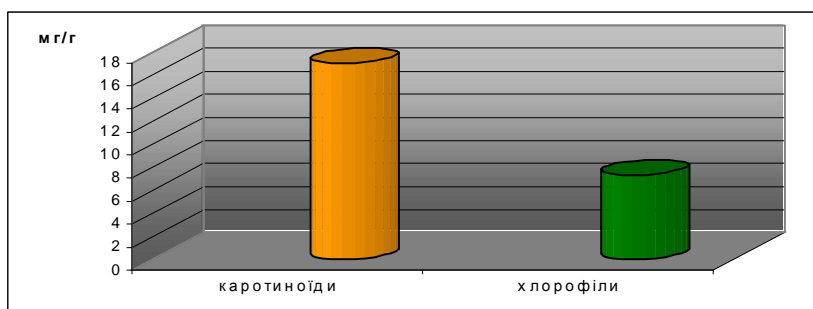


Рис. 4. Вміст каротиноїдів і хлорофілів у траві хамерію вузьколистого (хлороформна фракція).

Проведений аналіз тримірних спектрів флуоресценції та їх проекції на площину збудження/випромінювання (рис. 3) показав якісний склад пігментів у ліпофільному екстракті хамерію вузьколистого. У хлороформній фракції серія піків у ділянках збудження флуоресценції λ_{exc} від 300 до 430, 500-550 і від 600 до 690 нм та випромінювання λ_{em} від 650 до 750 нм була властива для суміші хлорофілів (рис. 3).

При визначенні кількісного вмісту пігментів у досліджуваній сировині (екстрагент хлороформ) встановлено, що каротиноїдів міститься 17,01 мг/г, хлорофілів – 7,33 мг/г (у перерахунку на повітряно-суху сировину) (рис. 4).

У ліпофільному екстракті хамерію вузьколистого виявлено 0,63 мг/г антоціанідів у перерахунку на мальвідин.

Висновки. 1. Отримано ліпофільну фракцію трави хамерію вузьколистого і встановлено наявність 21 жирної кислоти, 13 з яких ідентифіковано. Домінуючими є ненасичені жирні кислоти, вміст яких становить 65,10 %.

2. Встановлено наявність каротиноїдів і хлорофілів у досліджуваному ліпофільному екст-

ракті та визначено їх кількісний вміст. Він становить 17,01 і 7,33 мг/г відповідно.

3. Наявність значної кількості ненасичених жирних кислот, таких важливих пігментів, як каротиноїди і хлорофіли вказує на перспективність вивчення фармакологічних властивостей ліпофільної фракції хамерію вузьколистого.

Література

1. Визначення видового походження рослинних олій / В. А. Параніч, А. О. Дорошенко, О. Д. Рошаль, А.В. Параніч [та ін.] // Фармацевтичний журнал. – 2000. – № 5. – С. 86-90.
1. Ганич О.М. Практична дієтологія / О. М. Ганич, Т. М. Ганич, П. П. Ганинець. – Ужгород: Краєвиди Карпат, 2004. – 228 с.
2. Гаврисюк В.К. Применение Омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в медицине / В. К. Гаврисюк // Укр. пульмон. журн. – 2001. – № 3. – С. 5-10.
3. Каротиноїди [Електронний ресурс] // Біологічно активні добавки. – Режим доступу до інф.: http://coralclub.ucoz.ua/index/fikoten_phycotene_
4. Лікарські рослини: Енциклопедичний довідник / [відп. ред. А. М. Гродзинський]. – К. : Голов. ред. УРЕ, 1990. – 544 с.
5. Сич З. Д. Гармонія овочевої краси та користі / З. Д. Сич, І. М. Сич. — К.: Арістей, 2005. – 192 с.
6. Товстуха Є. С. Фітотерапія / Є. С. Товстуха.– К.: Оріяни, 2000. – С. 329-330.
7. Химия жиров / Б. Н. Тютюнников, З. И. Бухтгаб, Ф. Ф. Гладкий [и др.] – М.: Колос, 1992. – 448 с.
8. Хроматография. Практическое приложение метода / Под ред. Э. Хефтмана. – М.: Мир, 1986. – Ч 1. – 336 с.
9. Heemskerk J. W. Polynsaturated fattyacids and function of platelets and endothelial cells / Heemskerk J.W., Vossen R. C., van Dam Mieras M. C. // Curr. Opin. Lipidol. – 1996. – Vol. 7. – P. 24–29.
10. Kremer J. M. Kremer J. M. Effects of modulation of inflammatory disease receiving dietary supplementation of n-3 and n-6 fatty acids / Kremer J. M. // Lipids. – 1996. – Vol. 31, Suppl S. – P. 243–247.

ИССЛЕДОВАНИЕ ЛИПОФИЛЬНОЙ ФРАКЦИИ ТРАВЫ ХАМЕРИЯ УЗКОЛИСТНОГО

С. М. Марчишин, Н. В. Красуля, М. И. Кулицкая, Г. И. Островская

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

Резюме: представлены результаты исследования липофильной фракции хамерия узколистого. Исследован качественный состав и количественное содержание жирных кислот и установлено, что в экстракте преобладают полиненасыщенные кислоты (линолевая и линоленовая), определено количественное содержание каротиноидов и хлорофиллов, составляющее 17,01 и 7,33 мг / г соответственно.

Ключевые слова: хамерий узколистный, липофильная фракция, жирные кислоты, каротиноиды, хлорофиллы.

THE RESEARCH OF LIPOPHILIC FRACTION OF FIREWEED HERB

S. M. Marchyshyn, N. V. Krasulia, M. I. Kulitska, H. I. Ostrovska

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevskiy

Summary: results of the research of lipophilic fraction of fireweed are presented. Qualitative and quantitative content of fatty acids has been investigated. It has been set, that polyunsaturated fatty acids (linoleic and linolenic acids) prevail in extract; quantitative content of carotenoids and chlorophylls is 17.01 and 7.33 mg/g respectively.

Key words: fireweed, lipophilic fraction, fatty acids, carotenoids, chlorophylls.

ХРОМАТОГРАФІЧНИЙ АНАЛІЗ ФЕНОЛЬНИХ СПОЛУК ЛИСТКІВ ТА КОРИ SALIX CINEREA L.

© М. І. Шанайда, О. А. Шуклінова

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Резюме: методом ВЕРХ-аналізу здійснено вивчення фенольних сполук кори і листків *S. cinerea*, ідентифіковано 7 фенологлікозидів та 5 сполук флавоноїдної природи.**Ключові слова:** *Salix cinerea*, фенологлікозиди, флавоноїди.

Вступ. Рослини роду Верба (*Salix L.*) є поширеними в Північній півкулі у природних місцях зростання. У світовій флорі налічується більше 300 видів роду верба, з яких 29 зростають на території України [2]. Найвивченішими у науковому плані є такі види роду: *S. alba*, *S. acutifolia* [2, 3], *S. purpurea*, *S. daphnoides* та *S. fragilis* [8, 9]. Декілька видів цього роду знайшли застосування у вітчизняній народній медицині. Разом з тим, практично відсутні наукові дані щодо фармакогностичного вивчення сировини таких видів, як *S. cinerea*, *S. triandra*, *S. aurea* та ін.

Серед біологічно активних речовин видів роду *Salix* основна увага науковців [6, 7] приділяється фенольним сполукам, вміст яких у рослинах є домінуючим. Насамперед це стосується фенольних глікозидів, які, згідно з літературними джерелами, забезпечують основний лікувальний ефект фітопрепаратів на основі ЛРС різних видів верб.

Метою нашої роботи був хроматографічний аналіз фенольних глікозидів і флавоноїдів кори та листків верби попелястої (*S. cinerea L.*) – неофіційної лікарської рослини родини Вербові, яка поширена на території України в природних місцях зростання та практично не вивчена у науковому плані.

Методи дослідження. Кору *S. cinerea* заготовляли навесні в період сокоруху з 2 – 4 річних гілок. Листки заготовляли після цвітіння росли-

ни (у червні-липні). Листки обривали вручну. Сушіння кори проводили при температурі 55–60 °С, листків – при кімнатній температурі згідно з [3].

Аналіз фенольних сполук проводили методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) на хроматографі Agilent Technologies 1100 (при довжинах хвиль 261, 280, 313, 350 нм) згідно з [1, 8].

Результати й обговорення. У сировині *S. cinerea* методом ВЕРХ нами вперше було виявлено 12 фенольних сполук, у тому числі 7 фенологлікозидів та 5 флавоноїдів.

Серед ідентифікованих фенологлікозидів (табл. 1, рис. 1) у корі рослини домінує вімалін (295 мг/100 г), у листках – салідрозид (121 мг/100 г). Як видно з таблиці 1, у корі *S. cinerea* виявлено сім сполук даної групи, тоді як у листках – лише три. Кількісний вміст цих сполук у листках та корі *S. cinerea* значно відрізняється. Так, у листках рослини, порівняно з корою, виявлено у 2,2 раза більше 1-салідрозиду, в 1,5 раза – саліцину та в 2,8 – 2-салікозиду. Разом з тим, у листках відсутні такі сполуки, як вімалін, 5-саліцилтремулоїдин, сполука 3 (салірепозид) та сполука 4 (трихокарпін).

Загальновідомим є те, що фенольні глікозиди проявляють протизапальну, антиоксидантну, жарознижувальну, імуномодулювальну та анальгезуючу дії, при цьому практично не проявляють ульцерогенної дії порівняно з синтетични-

Таблиця 1. Вміст глікозидів саліцилової кислоти у сировині *S. cinerea*

№	Назва компонента	Кора, мг/100 г	Листя, мг/100 г
1	Вімалін	295	0
2	5-саліцилтремулоїдин	71	0
3	Саліцин	55	82
4	1-салідрозид	55	121
5	Сполука 4 (трихокарпін)	40	0
6	2-салікозид	24	68
7	Сполука 3 (салірепозид)	14	0

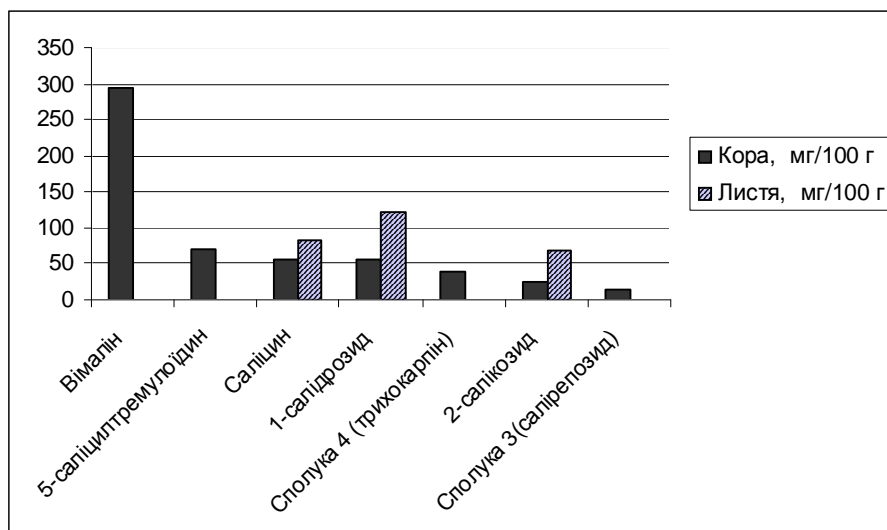


Рис. 1. Вміст фенольних глікозидів у корі та листках *S. cinerea*.

ми саліцилатами [4, 6, 11]. Крім того, в експерименті встановлено, що фенологлікозид салідрозид проявляє захисну дію щодо нервових клітин та позитивно впливає на зміцнення імунної системи [10]. На основі проведеного хроматографічного аналізу можна зробити висновок, що листки рослини є більш перспективним джерелом салідрозиду порівняно з корою. Разом з тим, кору можна використовувати як перспективне джерело вімаліну, фармакологічна активність якого поки що не вивчена.

Флавоноїдам властивий досить широкий спектр фармакологічної дії, оскільки вони є силь-

ними антиоксидантами, забезпечують захист мембран від окислення та пошкодження вільними радикалами, мають жовчогінну, протизапальну, антигіпертензивну, противиразкову, діуретичну, спазмолітичну дію [3, 5, 9].

Серед флавоноїдів у сировині *S. cinerea* було виявлено такі сполуки, як саліпурпозид, ізосаліпурпозид, капреозид, діосметин та D-катехін (табл. 2, рис. 2). Кількісний вміст даних сполук у листках та корі *S. cinerea* значно відрізняється. Так, вміст саліпурпозиду у корі *S. cinerea* у 34 рази вищий, ніж у листках, що вказує на перспективність подальших досліджень біологічної

Таблиця 2. Вміст флавоноїдів у сировині *S. cinerea*

№	Назва компонента	Кора, мг/100 г	Листя, мг/100 г
1	Саліпурпозид	1111	33
2	D-катехін	334	293
3	Ізосаліпурпозид	163	31
4	Діосметин	0	306
5	Капреозид	0	88

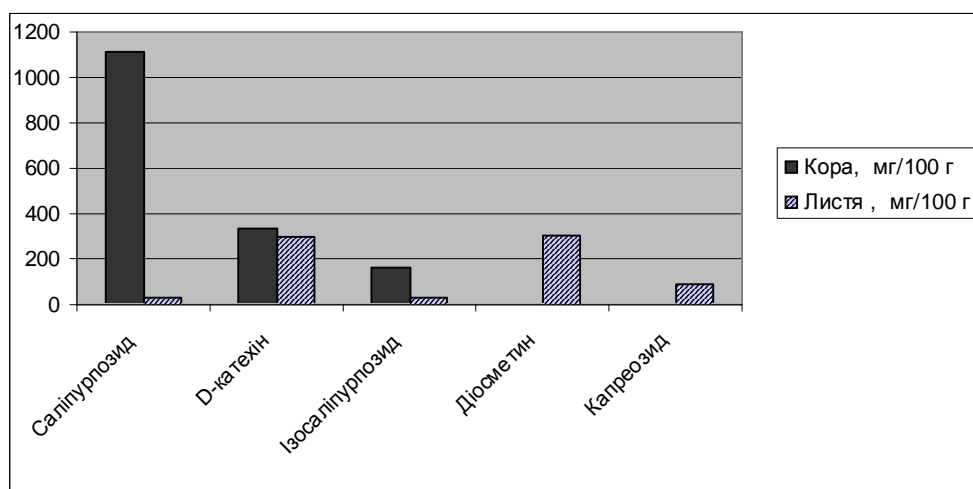


Рис. 2. Вміст флавоноїдів у корі та листках *S. cinerea*.

активності цієї сполуки за умови виділення з кори в індивідуальному стані. У листках накопичується значна кількість діосметину (306 мг/100 г), тоді як у корі цей флавоноїд відсутній.

Висновки. На основі проведеного хроматографічного аналізу листків та кори *S. cinerea* встановлено, що кора характеризується різноманітним

складом фенологлікозидів, тоді як листки – флавоноїдів. Кількісний вміст більшості виявлених фенольних сполук у листках та корі рослини значно відрізняється. Перспективним напрямком подальших досліджень вважаємо виділення ідентифікованих речовин *S. cinerea* в індивідуальному стані та з'ясування їх фармакологічної активності.

Література

1. Державна фармакопея України / Держ. підпр. "Науково-експертний фармакологічний центр". – 1-е вид. – Харків, PIPEГ, 2001. – 556 с.
2. Ива белая – *Salix alba* L. Аналитический обзор / [Зузок Б.М., Куцик Р.В., Недоступ А.Т. и др.] // Провизор. – 2005. – № 16. – С. 27–29.
3. Ковальов В.М. Фармакогнозія з основами біохімії рослин / Ковальов В.М., Павлій О.І., Ісакова Т.І. – Х.: НФАУ, 2000. – 703 с.
4. Коптина А.В. Использование коры *Salix acutifolia* (*Salicaceae*) для получения салицилатов / Коптина А.В., Шургин А.И., Канарский А.В. // Растит. ресурсы. – 2010. – Вып. 1. – С. 67–71.
5. Кулагин А.Ю. Характеристика и адаптивное значение флавоноидного комплекса растений (на примере видов рода *Salix* L.) / А. Ю. Кулагин, О. Э. Оразов // Вестник. Башк. ун-та. – 2001. – № 2. – С. 87.
6. Юр'єв К.Л. Новый протизапальний препарат Ассалікс: «Назад у майбутнє» / К. Л. Юр'єв // Укр. медичний

часопис. – 2005. – № 4. – С. 113–131.

7. Chromatographic analysis of simple phenols in some species from the genus *Salix* / Poblocka-Olech L., Glod G., Kawiak A. et al. // Phytochemical Analysis. – 2010. – V. 21 (5). – P. 463–469.

8. European Pharmacopoeia. 6-th edition. – 2008. – V. 2.2. – P. 3220–3221.

9. Hershoff A. Herbal remedies: a quick and easy guide to common disorders and their herbal treatments / Hershoff A., Rotelli A. – USA, 2001. – P. 107–199.

10. Salidroside from *Rhodiola sachalinensis* protects neuronal PC 12 cells against cytotoxicity induced by amyloid- β / Jang S., Pae H., Choi B. [et al.] // Immunopharmacol. and Immunotoxicol. – 2003. – Vol. 25 (3). – P. 295–304.

11/ Treatment of low back pain with a herbal or synthetic anti-rheumatic: a randomized controlled study. Willow bark extract for low back pain / Chrubasik S. [et al.] // Rheumatology. – 2001. – Vol. 40 (12). – P. 1388 – 1393.

ХРОМАТОГРАФИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ЛИСТЬЕВ И КОРЫ *SALIX CINEREA* L.

М. И. Шанайда, А. А. Шуклинова

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

Резюме: методом ВЭЖХ-анализа осуществлено изучение фенольных соединений коры и листьев *S.cinerea*, идентифицировано 7 фенологликозидов и 5 соединений флавоноидной природы.

Ключевые слова: *Salix cinerea*, фенологликозиды, флавоноиды.

CHROMATOGRAPHIC ANALYSIS OF PHENOLIC COMPOUNDS OF *SALIX CINEREA* L. LEAVES AND BARK

M. I. Shanayda, O. A. Shuklinova

Ternopil State Medical University by I.Ya. Horbachevsky

Summary: HPLC-analysis of phenolic compounds by studying the bark and leaves *S.cinerea*, have been identified seven phenolic glycosides and 5 flavonoid compounds.

Key words: *Salix cinerea*, phenolic glycosides, flavonoids.

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

УДК 615.453.6 : 546.46 : 615.356

ОПТИМІЗАЦІЯ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ТАБЛЕТОК МАГНІЮ АСПАРАГІНАТУ З ВІТАМІНОМ В₆

© М. М. Васенда, Т. А. Groшовий

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Резюме: за допомогою рівнянь регресій другого порядку встановлено взаємозв'язок між кількісними фармацевтичними факторами і фармако-технологічними показниками таблеток магнію аспарагілату з вітаміном В₆ та розроблено їх оптимальний склад.

Ключові слова: таблетки, магній аспарагілат, вітамін В₆, оптимальний склад.

Вступ. Магній – один із найважливіших мікроелементів, необхідний для правильного функціонування організму, оскільки є регулятором біохімічних і фізіологічних процесів [9, 10]. Препарати, які містять солі магнію, показані при судинно-серцевих захворюваннях [8], цукровому діабеті та вагітності [1, 7, 10]. За кордоном часто використовують лікарські препарати у вигляді таблеток, що містять магнієву сіль аспарагінової кислоти [4, 11]. Відомо, що введення вітаміну В₆ підвищує всмоктування магнію в кишечнику, покращує його проникність та забезпечує триваліше утримання всередині клітини.

Раніше ми за допомогою гіпер-греко-латинського квадрату і методу випадкового балансу дослідили вплив природи допоміжних речовин та їх кількості на фармако-технологічні властивості мас для таблетування і таблеток магнію аспарагілату з вітаміном В₆ [2, 3, 6].

Мета роботи – розробити оптимальний склад таблеток магнію аспарагілату з вітаміном В₆ прямим пресуванням.

Методи дослідження. Об'єкт дослідження – таблетки магнію аспарагілату з вітаміном В₆, одержані прямим пресуванням. Одержані таблетки досліджували за такими показниками: однорідність дозування маси, стиранисть, час розпадання, стійкість до роздавлювання [5].

Результати й обговорення. Для встановлення оптимального складу таблеток магнію аспарагілату з вітаміном В₆ три кількісні фактори підлягали детальнішому вивченню. Рівні факторів та їх інтервали були відібрані на основі попередніх досліджень [2, 3] і наведені у таблиці 1. За допомогою МКЦ 102 таблетну масу доводили до потрібної середньої маси таблетки. Як змашувальну речовину використовували магній стеарат в кількості 1% до середньої маси таблетки.

Таблиця 1. Фактори і рівні, які вивчали при розробці таблеток магнію аспарагілату з вітаміном В₆

Фактор	Інтервал варіювання (ΔX _i)	Рівень фактора				
		Нижня зіркова точка „- α”	Нижчий „ - ”	Основний „0”	Верхній „+”	Верхня зіркова точка „+α”
x ₁ – кількість натрій кроскар-мелози, г	0,0085	0,0197	0,0255	0,034	0,0425	0,0483
x ₂ – кількість ПВП, г	0,0085	0,0112	0,017	0,0255	0,0340	0,0398
x ₃ – кількість тальку, г	0,005	0,0056	0,009	0,014	0,019	0,02241

За результатами експерименту отримано рівняння регресії, за допомогою яких можна проаналізувати вплив кількості допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості одержаних таблеток та отримати оптимальне рішення щодо складу та технології таблеток магнію аспарагілату з вітаміном В₆.

Взаємозв'язок між вивченими факторами та плинністю таблетної маси описується таким рівнянням регресії:

$$y_1 = 2,841 - 0,109x_1 + 0,105x_2 - 0,13x_3 - 0,271x_1x_2 - 0,301x_2x_3 + 0,351x_2^2.$$

Як видно з рівняння регресії, на даний показник впливають усі вивчені фактори. Аналіз рівняння регресії вказує, що зі збільшенням кількості ПВП та зменшенням кількості натрію кроскармелози та тальку в таблетній масі її плинність покращується.

Взаємозв'язок між вивченими факторами та однорідністю дозування маси таблеток магнію

аспарагінату з вітаміном В₆ описується таким рівнянням регресії:

$$y_2 = 1,406 + 0,171x_1 + 0,433x_2 - 0,475x_3 + 0,304x_1x_2 - 0,466x_1x_3 - 0,011x_1^2 + 0,021x_2^2 - 0,027x_3^2.$$

Згідно з рівнянням регресії, на відхилення від середньої маси таблеток магнію аспарагінату з вітаміном В₆ найбільше впливають кількість ПВП (x₂) та тальку (x₃) в їх складі. Із зменшенням кількості ПВП та при збільшенні кількості тальку в таблетках магнію аспарагінату з вітаміном В₆ однорідність дозування покращується.

Взаємозв'язок між вивченими факторами та стиранистю таблеток магнію аспарагінату з вітаміном В₆ описується адекватним рівнянням:

$$y_3 = 0,676 + 0,036x_1 - 0,066x_2 + 0,026x_3 - 0,0211x_1x_2 - 0,109x_1x_3 - 0,138x_1^2 - 0,013x_2^2 - 0,062x_3^2.$$

Згідно з отриманим рівнянням регресії, вплив лінійних факторів на стиранисть таблеток можна подати в такій послідовності: x₂ > x₁ > x₃.

Аналіз рівняння регресії вказує, що із збільшенням кількості натрію кроскармелози та тальку стиранисть одержаних таблеток дещо збільшується. При введенні більшої кількості ПВП одержуємо міцніші таблетки щодо стиранисті.

Взаємозв'язок між вивченими факторами та стійкістю таблеток магнію аспарагінату з вітаміном В₆ до роздавлювання описується таким рівнянням регресії:

$$y_4 = 65,39 + 3,484x_2 - 2,516x_3 + 2,038x_1x_3 + 3,063x_2x_3 + 4,517x_1^2 + 2,76x_3^2.$$

Беручи до уваги важливість отримання інформачії за відгуком у₄, вплив лінійних факторів на стійкість таблеток магнію аспарагінату з вітаміном В₆ до роздавлювання розглядали за допомогою однофакторних залежностей. На підставі рівняння регресії при різних значеннях рівнів інших двох факторів вираховували, яке значення набуде у₄ при збільшенні кількості ПВП в таблетках, якщо інші кількісні фактори стабілізувати на різних рівнях.

Вплив кількості ПВП в таблетках магнію аспарагінату з вітаміном В₆ на їх стійкість до роздавлювання подано на рисунку 1.

Як видно з рисунка 1, спостерігається два типи ліній: перший (лінії 1, 2, 4,) показує, що зі збільшенням ПВП в досліджувальних таблетках їх стійкість до роздавлювання підвищується. Це відбувається у випадку, коли інші два фактори вивчаються на основному (лінія 1) рівні або верхній зірковій точці (лінія 4). Другий тип ліній (лінії 3 і 5) показує, що зі збільшенням кількості ПВП в таблетках магнію аспарагінату з вітаміном В₆ їх стійкість до роздавлювання знижується.

Згідно з одержаним рівнянням регресії на стійкість до роздавлювання впливає й кількість тальку (фактор x₃), із збільшенням якого в таблетках стійкість їх до роздавлювання погіршується.

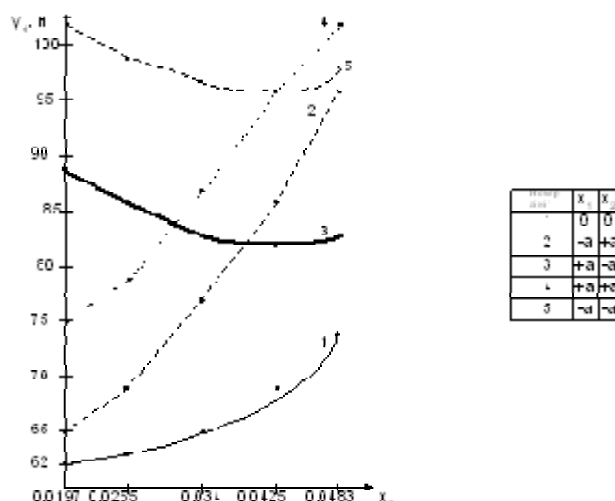


Рис. 1. Вплив кількості ПВП в таблетках магнію аспарагінату з вітаміном В₆ на їх стійкість до роздавлювання.

Щоб правильно визначити оптимальні кількості допоміжних речовин у складі таблеток магнію аспарагінату з вітаміном В₆, необхідно перетворити рівняння регресії з трьома факторами на рівняння регресії з двома факторами і побудувати рисунок з лініями рівного виходу. Оскільки найбільшою проблемою при прямому пресуванні таблеток є їх міцність, то перетворення рівняння регресії до канонічного вигляду проводили за відгуком у₄.

На основі перетвореного рівняння регресії будували лінії рівного виходу в системі координат x₂x₃ (рис. 2).

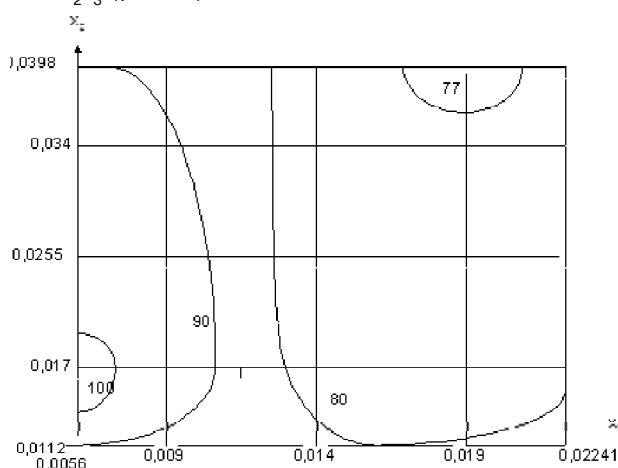


Рис. 2. Лінії рівного виходу в системі координат x₂ і x₃ за результатами перетвореного рівняння регресії за відгуком у₄.

Як показав аналіз рисунка 2, максимальне значення стійкості таблеток до роздавлювання отримали в точці, коли фактор x₂ вивчався на нижньому зірковому рівні (x₂ = -α), а x₃ – на нижньому рівні (x₃ = -1). Але, як показують розрахунки у всіх точках, значення міцності до роздав-

лювання є досить високими – від 77 – 102 Н.

Аналіз отриманих даних за всіма відгуками встановив оптимальні кількості допоміжних речовин у складі таблеток. Так, кількість натрію кроскармелози становить 0,0197 г, ПВП – 0,017, а тальку – 0,009 г в одній одиниці дозованого лікарського засобу.

Висновки. 1. Проведення математичного аналізу процесу дозволило дослідити кількісний

вплив допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості таблеток магнію аспарагіну з вітаміном В₆.

2. Встановлено, що використання МКЦ 102, ПВП, натрію кроскармелози, тальку і магнію стеарату дозволяє отримати таблетки магнію аспарагіну з вітаміном В₆ прямим пресуванням з показниками, які відповідають вимогам Державної фармакопеї України.

Література

1. Алексеева О. П., Клеменев А. В., Гусева О. И. Магний при патологии беременности и родов // Русский медицинский журнал – 2004. – № 1.
2. Васенда М. М. Розробка складу та технології таблеток магнію аспарагіну з вітаміном В₆ методом прямого пресування / М. М. Васенда // Запорожский медицинский журнал. – 2009. – № 2. – С. 64-67.
3. Васенда М. М. Кількісні фактори, що вивчали при розробці таблеток магнію аспарагіну з вітаміном В₆ / М. М. Васенда, Т. А. Грошовий // Фармацевтичний часопис. – 2009. – № 3. – С. 25-29.
4. Васенда М. М., Кравець О. М. Аналіз фармацевтичного ринку комплексних лікарських засобів на основі солей магнію з вітаміном В₆// Фармацевтичний часопис. – 2007. – № 4. – С. 74-75.
5. Державна Фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-ше вид. – Х.: ПІРЕГ, 2001.– 556 с.
6. Математичне планування експерименту при проведенні експерименту при проведенні наукових дос-

- ліджень в фармації / Т. А. Грошовий, В. П. Марценюк, Л. І. Кучеренко, Л. В. Вронська, С. М. Гуреева. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2008. – 367 с.
7. Магнієвий дефіцит та його корекція препаратом Магне В₆ у вагітних з обтяженим акушерським анамнезом / Владимиров О. А., Тофан Н. І., Мелліна І. М., Хомінська З. Б. // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2000. – № 6. – С. 123-126.
8. Метаболитропные препараты / Мазур И. А., Чекуман И. С., Беленичев И. Ф., Волошин Н. А., Кучеренко Л. И. – Запорожье, 2007. – 309 с.
9. Межевитинова Е. А., Прилепская В. Н., Назарова Н. М. Роль магния в развитии предменструального синдрома // Гинекология. – 2003. – № 2. – С. 23-33.
10. Corica F. Magnesium levels in plasma, erythrocyte and platelet in hypertensive and normotensive patients with type 2 diabetes mellitus / Corica F., Ientile R., Allegra A. // J. Biol. Trance Elem. Res. – 1996. – Vol. 52. – № 1. – P. 13.
11. Rote Liste 2006. Verlag. Rote Liste Service GmbH Frankfurt. Main – 527 s.

ОПТИМИЗАЦИЯ СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТОК МАГНИЯ АСПАРАГИНАТА С ВИТАМИНОМ В₆

М. М. Васенда, Т. А. Грошовий

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

Резюме: с помощью уравнений регрессии второго порядка установлена взаимосвязь между количественными фармацевтическими факторами и фармако-технологическими показателями таблеток магния аспарагината с витамином В₆, а также разработан их оптимальный состав.

Ключевые слова: таблетки, магний аспарагинат, витамин В₆, оптимальный состав.

OPTIMISATION OF COMPOSITION AND TECHNOLOGY TABLETS MAGNESIUM ASPARTATE WITH VITAMIN В₆

М. М. Vasenda, Т. А. Hroshovyj

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Summary: using the regression equations of second order it was set the interconnection between the quantitative pharmaceutical factors and pharmaco-technological parameters of tablets magnesium aspartate with vitamin В₆ and was designed their optimal composition.

Key words: tablets, magnesium aspartate, vitamin В₆, optimum composition.

ДОСЛІДЖЕННЯ СКЛАДУ ПЛІВКОУТВОРЮЮЧОЇ СИСТЕМИ ДЛЯ ПОКРИТТЯ ТАБЛЕТОК ФАМОТИДИНУ З ТІОТРИАЗОЛІНОМ ЗАХИСНОЮ ОБОЛОНКОЮ

© М. Б. Демчук, Т. А. Грошовий

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Резюме: за допомогою методу дисперсійного аналізу проведено відбір допоміжних речовин для створення захисної полімерної оболонки на таблетках-ядрах фамотидину з тіотриазоліном в установці псевдозрідженого шару. Для покриття розроблених таблеток раціонально використовувати гідроксипропілметилцелюлозу марки Pharmacoat 606, твін 80, титану (IV) оксид.

Ключові слова: таблетки-ядра, оболонка, полімери, пігменти, пластифікатори.

Вступ. Протягом останніх років арсенал лікарських засобів, які використовують у терапії захворювань шлунково-кишкового тракту постійно зростає. Однак в умовах проведення тривалих курсів лікування часто виникають різні побічні ефекти, непереносимість, фармакорезистентність. Тому пошук нових методів і засобів лікування, які разом з хорошою противиразковою ефективністю мали б невисоку частоту побічних ефектів, триває [7, 8].

Враховуючи тривалий клінічний досвід застосування блокатора H_2 -гістамінових рецепторів - фамотидину та середника, що має виражену гепатопротекторну й антиоксидантну активність - тіотриазоліну, які призначалися як монопрепарати, доцільним видається створення комбінованого лікарського засобу на їх основі [5, 6].

Раніше ми встановили співвідношення між відібраними допоміжними речовинами та запропонували оптимальний склад таблеток фамотидину з тіотриазоліном [1, 4].

Розроблені таблетки доцільно покрити оболонкою для усунення подразнюючої дії фамотидину на слизову оболонку стравоходу, маскування його неприємних органолептичних властивостей та захисту тіотриазоліну від впливу вологості навколишнього середовища.

Мета роботи - розробити склад плівкоутворюючої системи для покриття таблеток фамотидину з тіотриазоліном захисною оболонкою в установці псевдозрідженого шару.

Методи дослідження. При складанні рецептури плівкоутворюючої системи для покриття таблеток-ядер фамотидину з тіотриазоліном оболонкою як план-експеримент використовували греко-латинський квадрат [3].

Нами були досліджені чотири групи допоміжних речовин, кожна з яких виконує певну технологічну функцію. Для створення полімерної оболонки на поверхні таблеток необхідно вив-

чити властивості водних розчинів плівкоутворювачів (фактор А), а саме: a_1 - гідроксипропілметилцелюлози (ГПМЦ) марки Pharmacoat 603, a_2 - ГПМЦ Pharmacoat 606, a_3 - ГПМЦ Pharmacoat 615 та a_4 - метилцелюлози Metolosaе SM 15. Для покращення еластичності плівки і змочуючої здатності розчину використовували пластифікатори (фактор В): b_1 - твін 80, b_2 - поліетиленгліколь (ПЕГ) 400, b_3 - пропіленгліколь, b_4 - гліцерин; а для пігментації її поверхні - пігменти (фактор С): c_1 - титану (IV) оксид, c_2 - тальк, c_3 - кремнію діоксид, c_4 - без пігменту. Також вивчали вплив природи ізолюючого шару на адгезію плівкоутворювачів до поверхні таблеток та якість утвореної плівки (фактор D): d_1 - 10 % спиртовий розчин полівінілпіролідону (ПВП), d_2 - 10 % спиртовий розчин ПВП з додаванням воску жовтого, d_3 - 10 % спиртовий розчин ПВП з додаванням ПЕГ 4000, d_4 - 10 % спиртовий розчин ПВП з додаванням олії соняшникової.

Процес покриття таблеток фамотидину з тіотриазоліном проводили в лабораторній установці псевдозрідженого шару, яку попередньо прогрівали до 78 °С. У камеру завантажували таблетки-ядра і відразу вносили розчин для створення ізолюючого шару. Після 2 хв циркуляції відкривали заслінку, створюючи псевдозріджений шар для сталого кипіння таблеток і розпочинали подачу плівкоутворюючого розчину із швидкістю - 6 мл/хв.

Матриця планування експерименту та результати дослідження таблеток фамотидину з тіотриазоліном, покритих оболонкою, наведено в таблиці 1.

Результати й обговорення. Усі 16 серій дослідів було реалізовано в двох повторностях. Отримані результати дослідження таблеток піддавалися дисперсійному аналізу.

Отримані таблетки фамотидину з тіотриазоліном оцінювали з позиції якості нанесеної обо-

Таблиця 1. Матриця планування експерименту та результати дослідження таблеток фамотидину з тіотріазоліном, покритих полімерною оболонкою

№ серії	A	B	C	D	y_1	y_1^1	y_2	y_2^1	y_3	y_3^1	y_4	y_4^1
1	a ₁	b ₁	c ₁	d ₁	4	4	1,60	1,65	7	7	82	80
2	a ₁	b ₂	c ₂	d ₄	3	3	1,89	1,80	7	8	81	83
3	a ₁	b ₃	c ₃	d ₂	4	4	4,06	4,00	6	7	75	78
4	a ₁	b ₄	c ₄	d ₃	4	3	1,45	1,50	7	8	57	60
5	a ₂	b ₁	c ₂	d ₃	2	2	3,67	3,65	7	7	80	89
6	a ₂	b ₂	c ₁	d ₂	4	4	5,10	5,00	8	8	91	94
7	a ₂	b ₃	c ₄	d ₄	3	2	2,66	2,70	7	8	78	81
8	a ₂	b ₄	c ₃	d ₁	4	4	3,95	4,00	8	8	101	104
9	a ₃	b ₁	c ₃	d ₄	4	3	1,33	1,35	8	8	83	86
10	a ₃	b ₂	c ₄	d ₁	4	4	1,81	1,80	9	8	81	83
11	a ₃	b ₃	c ₁	d ₃	3	3	3,43	3,45	8	8	105	100
12	a ₃	b ₄	c ₂	d ₂	2	2	2,10	2,15	6	6	78	76
13	a ₄	b ₁	c ₄	d ₂	4	4	3,41	3,40	5	6	76	85
14	a ₄	b ₂	c ₃	d ₃	2	2	3,14	3,10	6	5	73	74
15	a ₄	b ₃	c ₂	d ₁	3	3	3,19	3,20	6	6	99	95
16	a ₄	b ₄	c ₁	d ₄	2	2	2,18	2,20	7	7	73	77

Примітки: 1) y_1, y_1^1 – якість плівки покритих таблеток, бал; 2) y_2, y_2^1 – однорідність маси таблеток, покритих оболонкою, %; 3) y_3, y_3^1 – розпадання таблеток, покритих оболонкою, хв; 4) y_4, y_4^1 – стійкість таблеток до роздавлювання, Н.

лонки (y_1) за п'ятибальною шкалою. Утворену плівку на поверхні таблеток оцінювали в „1” бал, якщо вона була нерівномірною за товщиною, з порушенням цілісності, виїмками, „кратерами” та іншими пошкодженнями поверхні. Оцінку „2” бали виставляли у випадку наявності на поверхні нерівностей, видимих вкраплень світло-коричневого кольору. При утворенні на поверхні таблеток суцільної плівки з видимими вкрапленнями експерти виставляли „3” бали. Такі таблетки з позиції опису їх поверхні не можуть вважатися відповідними тесту „Опис” [2].

Оцінку „4” отримували таблетки з рівномірно нанесеною оболонкою, яка мала незначні недоліки – скупчення пігмента на поверхні, „5” балів на даному етапі дослідження не виставляли, оскільки таблетки з ідеально нанесеною плівкою не отримали.

На основі результатів дисперсійного аналізу ефект вивчених факторів на якість утвореної оболонки на поверхні таблеток можна проілюструвати наступним рядом переваг: $D > C > A > B$. Вирішальний вплив на якість нанесеної плівки мав склад розчину для утворення ізолюючого шару. Найвищі оцінки щодо якості покриття отримали, коли використовували спиртовий розчин ПВП. Нижчим балом оцінили оболонки, при створенні ізолюючого шару яких застосовували спиртовий розчин ПВП з додаванням воску жовтого.

Поверхня таблеток, вкритих плівковою оболонкою, була оптимальною, коли до складу плівкоутворюючого розчину не вводили пігментів. Близькі ефекти отримані при викори-

станні кремнію диоксиду та титану (IV) оксиду, які мали значну перевагу над тальком.

Вплив плівкоутворювачів на якість утвореного покриття зображено на рисунку 1.

Аналіз даних рисунка 1 показав, що найкращі результати були досягненні при використанні ГПМЦ марки Pharmacoat 603 та Pharmacoat 606. При дослідженні різних видів пластифікаторів найвищі оцінки якості нанесеного покриття отримали, коли застосовували твін 80.

Таблетки фамотидину з тіотріазоліном, покриті плівковою оболонкою, досліджували на однорідність маси. У всіх серіях дослідів відхилення від середньої маси таблеток не перевищувало 5,10 %, що відповідає фармакопейним вимогам. Серед плівкоутворюючих полімерів найбільший вплив на досліджуваний показник чинить 5 % розчин ГПМЦ Pharmacoat 615 та 6 % розчин ГПМЦ Pharmacoat 603.

Найменше відхилення від середньої маси таблеток спостерігалось при використанні 10 % спиртового розчину ПВП з додаванням олії соняшникової, або 10 % спиртового розчину ПВП. У групі пластифікаторів слід виділити позитивну роль гліцерину, що має перевагу над твіном 80 і суттєву перевагу над ПЕГ 400 та пропіленгліколем. Замикаючі позиції за ступенем впливу на однорідність маси таблеток, покритих оболонкою, займають пігменти. Найменше відхилення від середньої маси отримували у випадку, коли не використовували пігмент або застосовували тальк.

Результати дисперсійного аналізу експериментальних даних часу розпадання таблеток фамо-

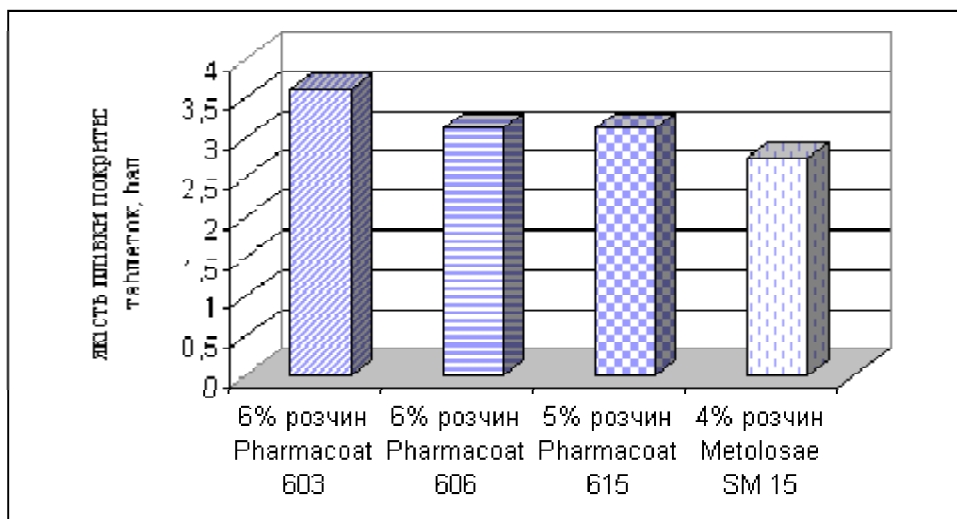


Рис. 1. Вплив природи плівкоутворювачів на якість утвореного покриття на поверхні таблеток фамотидину з тіотріазоліном.

тидину з тіотріазоліном показали, що статистично значущими виявилися фактори в такій послідовності: $A > D > C$. Використання як плівкоутворювача розчину метилцелюлози Metolosae SM 15 та розчину ГПМЦ Pharmacoat 603 зменшує час розпадання таблеток. Найшвидше розпадалися таблетки, при формуванні оболонки яких як ізолюючий шар використовували спиртовий розчин ПВП з додаванням воску жовтого. Серед досліджуваних пігментів слід відзначити позитивний ефект тальку, якому дещо поступалися кремнію діоксид та титану (IV) оксид.

Час розпадання таблеток фамотидину з тіотріазоліном, покритих оболонкою, у жодній із ек-

спериментальних серій не перевищував 10 хв, що задовольняє вимоги ДФУ [2].

Одним із досліджуваних критеріїв якості таблеток фамотидину з тіотріазоліном обрали їх стійкість до роздавлювання. Вплив природи плівкоутворюючих полімерів на міцність таблеток показано на рисунку 2.

Аналіз рисунка 2 показав, що найстійкішими до роздавлювання виявилися таблетки, до складу плівкоутворюючого розчину яких введено Pharmacoat марок 606 та 615.

При використанні різних пігментів найміцнішими були таблетки, до складу захисної оболонки яких вводили титану (IV) оксид або тальк. При

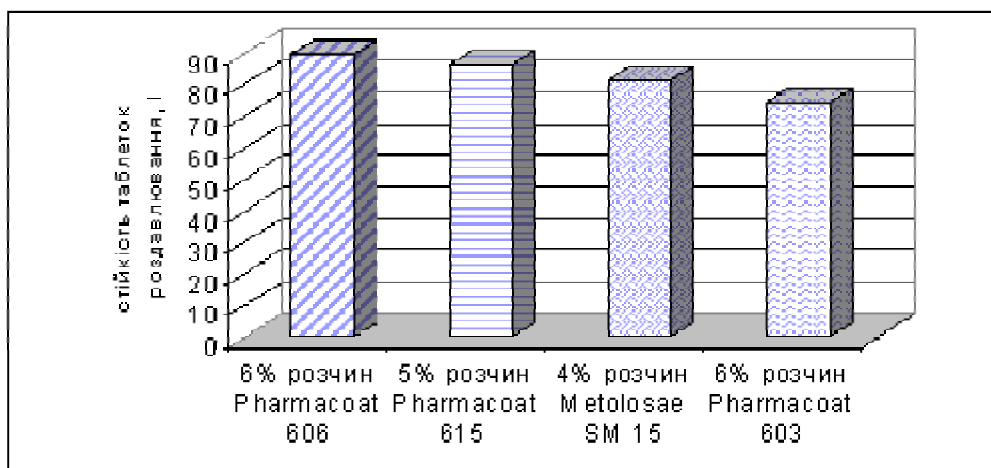


Рис. 2. Вплив різних марок плівкоутворювачів на стійкість таблеток до роздавлювання.

нанесенні ізолюючого шару з спиртового розчину ПВП отримували найстійкіші до роздавлювання таблетки фамотидину з тіотріазоліном. Вплив пластифікаторів на стійкість таблеток до роздавлювання можна проілюструвати таким рядом переваг: $b_3 > b_1 = b_2 > b_4$. Використання

пропіленгліколю дозволяє отримати більш стійкі до роздавлювання таблетки порівняно з твіном 80, ПЕГ 400 та гліцирином.

У результаті проведеного дисперсійного аналізу експериментальних даних шляхом розгляду середніх значень рівнів факторів можна об-

рати кращі допоміжні речовини для створення плівкоутворюючого складу.

Серед плівкоутворювачів за досліджуваними показниками необхідно виділити двох „лідерів”: ГПМЦ марок Pharmacoat 603 та Pharmacoat 606. Для подальших досліджень відібрано ГПМЦ Pharmacoat марки 606, який проявляв позитивний вплив на якість утвореної плівки та стійкість таблеток до роздавлювання. Як пластифікатор для наступних досліджень було вирішено використати твін 80. У групі пігментів надали перевагу

титану (IV) оксиду, а серед речовин, що формують ізолюючий шар – спиртовому розчину ПВП.

Висновки. 1. На процес покриття таблеток фамотидину з тіотриазоліном в псевдозрідженому шарі та властивості покритих таблеток впливає природа плівкоутворюючого полімера, пігменту, пластифікатора та ізолюючого шару.

2. Оптимальні плівкоутворюючі властивості при покритті таблеток фамотидину з тіотриазоліном захищеною плівкою проявляє ГПМЦ Pharmacoat 606, пластифікуючі – твін 80, пігментуючі – титан (IV) оксид.

Література

1. Демчук М.Б. Оптимізація складу й технології таблеток фамотидину з тіотриазоліном / М.Б. Демчук, Т.А. Грошовий // Запорозький медичний журнал. – 2010. – Т.12, № 5. – С. 218-220.
2. Державна Фармакопея України / Державне підприємство „Науково-експертний центр”. - 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
3. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / [Т. А. Грошовий, В. П. Марценюк, Л. І. Кучеренко та ін.]. – Тернопіль: ТДМУ, 2008. – 368 с.
4. Пат. № 53205 Україна, МПК А61К 9/20, А61К 31/41 Таблетований, вкритий оболонкою, засіб антисекреторної дії / Демчук М.Б., Грошовий Т.А., Вронська Л.В., Кліщ І.М., Кучеренко Л.І.: заявник і патентовл. ТзОВ «Науково-ви-

робничі об'єднання «Фарматрон». – u201004233; заявл. 12.04.2010; опубл. 27.09.2010; Бюл. №18.

5. Современные подходы к назначению блокаторов H_2 – гистаминовых рецепторов для лечения заболеланий органов пищеварения / И.Н. Скрипник, В.М. Потяженко, Т.В. Мельник [и др.] // Сучасна гастроентерологія. – 2005. – №2(22). – С. 76–80.

6. Тиотриазолин: фармакологические аспекты и клиническое применение / И. А. Мазур, Н. А. Волошин, И. С. Чекман [и др.] – Запорожье: 2005. – 146 с.

7. Soll A. Medical treatment of peptic ulcer disease / Soll A. // JAMA. – 1996. – V. 275. – P. 622–629.

8. Kapicoglu S. Peptic ulcer or inflammatory gastric disease? / Kapicoglu S. // Am. J. Gastroenterol. – 2000. – № 7. – P. 1851.

ИССЛЕДОВАНИЕ СОСТАВА ПЛЕНКООБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ДЛЯ ПОКРЫТИЯ ТАБЛЕТОК ФАМОТИДИНА С ТИОТРИАЗОЛИНОМ ЗАЩИТНОЙ ОБОЛОЧКОЙ

М. Б. Демчук, Т. А. Грошовый

Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского

Резюме: с помощью метода дисперсионного анализа проведен отбор вспомогательных веществ для создания защитной полимерной оболочки на таблетках-ядрах фамотидина с тиотриазолином в установке псевдооживленного слоя. Для покрытия разработанных таблеток рационально использовать гидроксипропилметилцеллюлозу марки Pharmacoat 606, твин 80, двуокись титана.

Ключевые слова: таблетки-ядра, оболочка, полимеры, пигменты, пластификаторы.

RESEARCH OF COMPOSITION OF FILM COATING SYSTEM FOR COVERAGE OF TABLETS FAMOTIDINE WITH THIOTRIAZOLINE BY PROTECTIVE FILM

M. B. Demchuk, T. A. Hroshovi

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Summary: for the help of a method of the dispersive analysis selection of excipients for creation protective film on the core-tablets famotidine with thiotriazoline in the coating installation was conducted. For coverage of the developed tablets is rationally to use hydroxypropyl methylcellulose the brands of Pharmacoat 606, twin 80, titanium dioxide.

Key words: core-tablets, film, polymers, pigments, plasticizers.

ОПТИМІЗАЦІЯ СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ ТАБЛЕТОК ЦИНКУ АСПАРАГІНАТУ

©В. М. Коваль, Т. А. Groшовий

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова
Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Резюме: вивчено вплив трьох кількісних факторів на фармако-технологічні властивості таблеток цинку аспарагінату; розроблено оптимальний склад та технологію таблеток цинку аспарагінату методом прямого пресування.

Ключові слова: таблетки, цинку аспарагінат, метод прямого пресування, рівняння регресії.

Вступ. Цинк – життєво важливий і незамінний мікроелемент. Дефіцит цинку можуть виникати ряд причин, зокрема неправильне харчування, порушення процесу всмоктування у слизовій оболонці кишечника, неадекватне або порушене зв'язування цинку з альбумінами, погане засвоєння цинку клітинами, конкурування його з іншими металами, дотримання дієти з високим вмістом клітковини, що погіршує всмоктування цинку, порушення синтезу трансферину, функціонування підшлункової залози, діареї та ін. [9, 7, 11].

Останнім часом збільшилась кількість повідомлень, які свідчать про проблему дефіциту цинку при різних патологічних станах [1, 2, 5, 12]. У даній роботі ми розглянули доцільність створення вітчизняного цинковмісного таблеткованого лікарського засобу [4]. Раніше ми провели дослідження з вивчення впливу 25-ти допоміжних речовин на основні фармако-технологічні показники таблеток цинку аспарагінату. Встановлено, що при раціональному поєднанні допоміжних речовин можна отримати таблетки цинку аспарагінату методом прямого пресування [4].

Мета роботи – вивчення впливу кількісних фармацевтичних факторів на властивості таблеток цинку аспарагінату та встановлення оптимального складу і технології таблеток.

Методи дослідження. Таблетки цинку аспарагінату, одержані методом прямого пресування, досліджували за такими показниками: однорідність маси, стійкість до роздавлювання, час розпадання відповідно до вимог ДФ України [3]. Вивчали також властивості порошкових мас з цинку аспарагінатом – насипну масу (вільну і після ущільнення) і сипучість. Оскільки цинк всмоктується переважно у кишечнику, і в подальшому одержані таблетки будуть покривати кишкоровозчинною оболонкою, вивчали стійкість таблеток цинку аспарагінату в установці псевдозрідженого шару при температурі 80 °С протягом 3 хвилин.

Для детального вивчення впливу кількостей допоміжних речовин було відібрано лактозу супертаб 14 D, кросповідон ХЛ і тальк. Перелік кількісних факторів, кожен з яких вивчали на п'яти рівнях, наведено в таблиці 1.

Таблиця 1. Перелік кількісних факторів та їх рівні, які вивчали при розробці оптимального складу таблеток цинку аспарагінату

Фактори	Рівні факторів				
	нижня зіркова точка «-α»	нижній рівень «-1»	основний рівень «0»	верхній рівень «+1»	верхня зіркова точка «+α»
x ₁ –кількість лактози супертаб 14 D, г в таблетці	0,0032	0,01	0,02	0,03	0,036
x ₂ –кількість кросповідону ХЛ, г в таблетці	0,0032	0,01	0,02	0,03	0,036
x ₃ –кількість тальку, г в таблетці	0,0024	0,003	0,004	0,005	0,0056

Для вивчення трьох кількісних факторів, кожен з яких взято на п'яти рівнях, використовували симетричний композиційний ротатабельний уніформ-план другого порядку [8].

Матриця планування експерименту і результати дослідження таблеток цинку аспарагінату наведено у таблиці 2.

Таблиця 2. Матриця симетричного композиційного ротатабельного уніформ-плану другого порядку та результати дослідження таблеток цинку аспарагінату

Серія дослідів	Фактори			Відгуки			
	x ₁	x ₂	x ₃	y ₁ , %	y ₂ , Н	y ₃ , %	y ₄ , сек
1	+	+	+	3,60	166	0,95	65
2	-	+	+	4,43	151	1,32	66
3	+	-	+	3,44	174	0,53	194
4	-	-	+	1,84	155	0,86	182
5	+	+	-	2,64	172	1,44	80
6	-	+	-	3,10	154	0,86	43
7	+	-	-	3,27	173	0,96	192
8	-	-	-	4,18	148	0,40	125
9	+a	0	0	2,36	181	0,78	130
10	-a	0	0	2,97	155	0,78	66
11	0	+a	0	2,73	160	1,28	71
12	0	-a	0	4,42	167	1,06	252
13	0	0	+a	4,21	153	0,57	101
14	0	0	-a	3,96	151	1,11	77
15	0	0	0	3,26	146	1,36	64
16	0	0	0	2,54	151	1,50	65
17	0	0	0	2,33	150	1,10	74
18	0	0	0	2,55	147	1,19	75
19	0	0	0	3,64	149	1,06	71
20	0	0	0	3,47	147	1,08	70

Примітки: y₁ – однорідність маси таблеток, ±%; y₂ – стійкість таблеток до роздавлювання, Н; y₃ – стиранисть таблеток в установці псевдозрідженого шару при 80 °С протягом 3 хвилин, %; y₄ – час розпадання таблеток цинку аспарагінату, с.

Технологія таблеток цинку аспарагінату здійснювалась за всіма правилами змішування порошків без додаткового їх подрібнення. В тих випадках, коли згідно з матрицею планування експерименту середня маса таблеток була менше 0,2 г, до середньої маси таблеток доводили за допомогою мікрокристалічної целюлози марки 102 (МКЦ 102), як змащувальну речовину використовували 0,002 г магнію стеарату на одну таблетку.

Результати й обговорення. Взаємозв'язок між вивченими факторами та якістю таблеток цинку аспарагінату описується рівняннями регресії другого порядку, а характер впливу вивчених факторів визначається величинами і знаками коефіцієнтів регресії. При інтерпретації результатів досліджень до уваги брали лише статистично значущі коефіцієнти рівняння регресії (при p = 0,95), які в рівнянні відмічені жирним петитом.

При дослідженні порошкових мас з цинку аспарагінатом на вільну насипну масу, насипну масу після ущільнення і текучість встановлено, що фактори в межах вивчених інтервалів на вказані показники впливають майже однаково (коефіцієнти регресії незначні), тому первинних результатів в таблиці 2 не наводимо.

Вплив досліджуваних факторів на однорідність маси таблеток цинку аспарагінату (y₁) виражається таким рівнянням регресії:

$$y_1 = 2,97 - 0,12x_1 - 0,13x_2 + 0,04x_3 - 0,25x_1x_2 + 0,27x_1x_3 + 0,56x_2x_3 - 0,14x_1^2 + 0,18x_2^2 + 0,37x_3^2.$$

Аналіз рівняння регресії показав, що в межах вивчених інтервалів всі три фактори на однорідність маси таблеток цинку аспарагінату не впливають. Первинні результати з вказаного показника не перевершують ±4,3 % при фармакопейній нормі ±7,5 % для таблеток цинку аспарагінату масою 0,2 г. При реалізації повторних дослідів (див. табл. 2, серії №№ 15-20) теж отримували таблетки цинку аспарагінату з добрим значенням однорідності маси. Проявляється статистична значущість коефіцієнта парної взаємодії x₂x₃, а також квадратичного коефіцієнта для фактора x₃, тобто при вивченні факторів x₂ і x₃, наприклад, на верхній або на нижній зірковій точці однорідність у масі таблеток цинку аспарагінату погіршується.

Взаємозв'язок між досліджуваними факторами та стійкістю до роздавлювання таблеток цинку аспарагінату (y₂) описується рівнянням другого порядку:

$$y_2 = 148,28 + 8,84x_1 - 1,37x_2 + 0,17x_3 - 1,38x_1x_2 - 1,13x_1x_3 - 2,13x_2x_3 + 6,88x_1^2 + 5,29x_2^2 + 1,22x_3^2.$$

Аналіз рівняння регресії показав, що на стійкість таблеток цинку аспарагінату впливає кількість лактози моногідрату та кількість крошповідону ХЛ. Вплив кількості лактози на стійкість до роздавлювання є найсуттєвішою і залежить від того, на якому рівні вивчали інші фактори. Коли інші фактори вивчали на нижньому ("–") та основному рівні ("0"), то зі збільшенням кількості лактози моногідрату (від 0,01 до 0,036 г в одній таблетці) міцність таблеток підвищується з 148 Н до 181 Н. При вивченні даних факторів на верхньому рівні ("+") також спостерігається підвищення міцності таблеток із збільшенням кількості лактози, але це підвищення не таке значне.

Рівняння регресії, що описує стиранисть таблеток цинку аспарагінату після їх дослідження в установці псевдозрідженого шару при температурі 80 °С протягом 3 хвилин, має вигляд:

$$y_3 = 1,21 + 0,03x_1 + 0,16x_2 - 0,07x_3 - 0,01x_1x_2 - 0,23x_1x_3 - 0,001x_2x_3 - 0,15x_1^2 - 0,02x_2^2 - 0,13x_3^2.$$

Згідно з рівнянням регресії, статистично значущими коефіцієнтами виявились лінійний ко-

ефіцієнт для фактора x_2 , коефіцієнт парної взаємодії факторів x_1x_3 та квадратичні коефіцієнти для факторів x_1 і x_3 . Найменший рівень стираності таблеток цинку аспарагілату спостерігався в тому випадку, коли фактори x_1 і x_2 стабілізовані на верхньому рівні, або верхній «зірковий» точці. В цьому випадку, при збільшенні кількості кросповідону ХЛ в складі таблеток від 0,0032 до 0,036 г їх стираність підвищується, але не перевищує 0,85%.

Зміна показників розпадання таблеток цинку аспарагілату (y_4) від вивчених факторів описується рівнянням регресії:

$$y_4 = 69,81 + 16,30x_1 - 54,43x_2 + 7,86x_3 - 5,38x_1x_2 - 6,38x_2x_3 + 9,83x_1^2 + 32,28x_2^2 + 6,64x_3^2.$$

Як видно з рівняння регресії, зі збільшенням у складі таблеток кількості лактози та тальку час розпадання таблеток підвищувався, а зі збільшенням кількості кросповідону ХЛ – зменшувався. При стабілізації кількості лактози та кількості тальку на верхньому рівні (“+”) збільшення кількості кросповідону ХЛ з 0,01 г до 0,03 г на одну таблетку зменшувало час розпадання таблеток з 194 с до 65 с. При стабілізації факторів x_1 та x_3 на нижньому рівні (“-“) збільшення кількості кросповідону ХЛ з 0,01 г до 0,03 г на одну таблетку зменшувало час розпадання з 125 с до 45 с. Варто зазначити, що в жодній з серій час розпадання таблеток не перевищував 300 с (5 хв).

Література

1. Бельмер С. В. Микроэлементы, пребиотики, кишечная микрофлора, иммунитет / С. В. Бельмер // Педиатрия. – 2009. – Том 87, № 3. – С. 92-94.
2. Вольбин С. В. Роль цинку в патогенезі та лікуванні пацієнтів з вугровою висипкою / С. В. Вольбин // Практична медицина. – 2006. – Том XII, № 2. – С. 21-25.
3. Державна Фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-ше вид. – Х.: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
4. Коваль В. М. Дослідження з вибору допоміжних речовин з метою отримання таблеток цинку аспарагілату / В. М. Коваль, Т. А. Грошовий // Фармацевтичний часопис. – 2010. – № 4. – С. 38-43.
5. Коржинський Ю. С. Проблема дефіциту цинку у дітей, народжених ВІЛ-позитивними матерями / Ю. С. Коржинський, А. Є. Лісний // Львівський медичний часопис. Acta Medica Leopoliensia. – 2009. – Том 15, № 2. – С. 56-57.
6. Коржинський Ю. С. Роль цинку в нормі та при патології / Ю. С. Коржинський, А. Є. Лісний // Здоров'я ребенка. – 2009. – № 1. – С. 88-90.
7. Лазарева Т. С. Биологическая роль цинка при хронической патологии кишечника / Т. С. Лазарева, М. Г. Афраймович // Российский педиатрический журнал. – 2007. – № 1. – С. 39-42.

При пошуку оптимального складу таблеток цинку аспарагілату виходили з того, що їх стираність в установці псевдозріженого шару повинна бути мінімальною (менше 1%), оскільки таблетки планується покривати кишковорозчинною полімерною оболонкою. При цьому порошкова маса для таблетування повинна бути однорідною, щоб забезпечити процес прямого пресування і однорідність маси таблеток цинку аспарагілату. Готові таблетки повинні мати достатню стійкість до роздавлювання (не менше 100 Н) і розпадатися не довше 15 хвилин.

На основі перетворень рівнянь регресії та проведення експериментальних досліджень запропонований наступний склад таблеток: цинку аспарагілату – 0,05 г, мікрокристалічної целюлози – 0,095 г, лактози супертаб 14 D – 0,03 г, кросповідону ХЛ – 0,02 г, тальку – 0,003 г, магнію стеарату – 0,002 г.

Технологія таблеток цинку аспарагілату здійснюється методом прямого пресування.

Висновки. 1. Вивчено вплив трьох кількісних факторів на основні фармако-технологічні властивості таблеток цинку аспарагілату.

2. За допомогою методу регресійного аналізу встановлено взаємозв'язок між кількісними факторами та основними відгуками (параметрами оптимізації) таблеток цинку аспарагілату.

3. Запропоновано оптимальний склад і технологію таблеток цинку аспарагілату методом прямого пресування.

8. Математичне планування експерименту при проведенні експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / Т. А. Грошовий, В. П. Марценюк, Л. І. Кучеренко, Л. В. Вронська, С. М. Гуреева. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2008. – 367 с.

9. Пикуза О. И. Современные взгляды на биологическую роль цинка в сохранении ресурсов здоровья человека / О. И. Пикуза, А. М. Закирова // Российский педиатрический журнал. – 2002. – № 4. – С. 39-41.

10. Пикуза О. И. Эффективность применения сульфата цинка в комплексной терапии у детей школьного возраста / О. И. Пикуза, Т. Б. Мороз, А. М. Закирова // Российский педиатрический журнал. – 2005. – № 3. – С. 51-54.

11. Цинкдефіцитні стани: сучасні погляди на проблему // Український медичний часопис. – 1999. – № 5. – Режим доступу до журналу: <http://www.umj.com.ua/article/2383/cinkdeficitni-stani-suchasni-poglyadi-na-problemu>

12. Червак Н. Полівітаміний комплекс із підвищеним вмістом цинку, заліза та з лецитином в профілактиці інфекційних ускладнень у гінекологічній практиці / Н. Червак, О. Ткачук, В. Яворський // Ліки України. – 2005. – № 2. – С. 87-88.

ОПТИМИЗАЦИЯ СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТОК ЦИНКА АСПАРАГИНАТА

В. Н. Коваль, Т. А. Грошовый

*Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова
Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского*

Резюме: изучено влияние трех количественных факторов на фармако-технологические свойства таблеток цинка аспарагинат. Разработан оптимальный состав и технология таблеток цинка аспарагината методом прямого прессования.

Ключевые слова: таблетки, цинка аспарагинат, метод прямого прессования, уравнение регрессии.

OPTIMIZATION OF COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF TABLETS OF ZINC ASPARTATE

V. M. Koval, T. A. Hroshovi

*Vinnitsia National Medical University by M.I. Pyrohov
Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky*

Summary: the study was devoted to the investigation of the influence of three factors on the quantitative pharmaco-technological properties of zinc aspartate tablets. Optimal composition and technology of zinc aspartate tablets by direct compression was developed.

Key words: tablets, zinc aspartate, method of direct pressing, equation of regression.

*Рекомендована д-м фармац. наук, проф. Т. Г. Калинюком
УДК 615.451.16:615.014.24:615.326*

ВИЗНАЧЕННЯ ОПТИМАЛЬНИХ ПАРАМЕТРІВ ТЕХНОЛОГІЇ ОДЕРЖАННЯ ФІТОПРЕПАРАТУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ РІЗНИХ ФОРМ АЛОПЕЦІЇ

© **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: відпрацьовані технологічні параметри одержання складної настойки зі збору лікарської рослинної сировини (корені лопуха, кореневища лопуха, листя кропиви, шишки хмелю, плоди софори). Постійними факторами були метод (дрібна мацерація) і співвідношення сировина: готовий продукт – 1:5. Виявлено динаміку екстракції речовин залежно від використовуюваного екстрагенту, загального часу екстракції і ступеня подрібнення сировини.

Ключові слова: фітопрепарат, корені лопуха, кореневища лопуха, листя кропиви, шишки хмелю, плоди софори, технологічні параметри, алопеція.

Вступ. Створення нових лікарських препаратів із широким та актуальним спектром дії з різних видів рослинної лікарської сировини є важливим завданням сучасної фармації [1, 6, 7].

Фармакотерапія захворювань шкіри голови посідає важливе місце серед різних напрямків лікарської терапії, що пов'язано з рядом причин медичного і соціального характеру та ста-

ном фармацевтичного виробництва. Серед засобів, що використовують для профілактики і лікування косметичних недоліків, значне місце займають рослини, які поліпшують обмінні процеси в клітинах шкіри, допомагають у боротьбі з передчасним старінням, зміцнюють волосся, попереджають появу лупи тощо. Тому створення сучасних ефективних рослинних препаратів, в тому числі і для лікування дефектів шкіри голови, та їх виробництво є актуальним [5].

На попередніх етапах дослідження нами був проведений фармакотерапевтичний та фітотоксичний дизайн препарату та визначено його склад (на 100 г): корені лопуху справжнього – 28 г, плоди софори японської – 28 г, кореневища айру – 16 г, листя кропиви – 14 г, хмелю супліддя (шишки) – 14 г. Біологічно активні речовини запропонованих лікарських рослин забезпечують знеболювальні, протисвербіжні, антисептичні та епітелізуючі властивості препарату, що дає змогу використовувати його для відновлення структури та функції шкіри, покращення кровообігу в капілярній системі шкіри, стимуляції в ній обміну речовин і трофічних процесів, загального покращення обміну речовин шкіри голови. Наступним етапом наших досліджень було визначення оптимальних технологічних параметрів отримання фітопрепарату.

Мета роботи – визначення технологічних параметрів отримання складної настойки зі збору лікарської рослинної сировини. Для цього необхідно вивчити ступінь вилучення біологічно активних речовин із сировини залежно від концентрації спирту етилового, терміну настоювання і ступеня подрібнення сировини.

Методи дослідження. Лікарську рослинну сировину заготовляли у 2006 році (у Харківській області: корені лопуха та кореневище лепехи (жовтень), листя кропиви (червень), шишки хмелю – (червень) та у АР Крим плоди софори – (вересень)) [4]. Сировину подрібнювали за допомогою подрібнювача – ЛЗМ-1 (Росія) до розміру часток 3, 5, 7 мм. Для отримання препарату нами вирішено використати традиційне для отримання настоек співвідношення сировина-готовий продукт 1:5 [3]. Як екстрагент обрано 40 % спирт етиловий. При цьому необхідно було визначити ступінь вилучення діючих речовин спиртом етиловим концентрацій 35 і 45 %, що є критичними при приготуванні екстрагенту. Дослідження проводили при кімнатній температурі, методом дробної мацерації (час однієї екстракції 12 год). Критерієм оцінки обрали вихід екстрактивних речовин (сухий залишок) у витягу [2, 3].

Результати й обговорення. Результати вивчення динаміки вилучення біологічно активних речовин зі збору залежно від концентрації спирту етилового, терміну настоювання і ступеня подрібнення сировини наведено в таблиці 1. Як свідчать отримані дані, при екстрагуванні сировини 40 % спиртом етиловим протягом 36-48 год найвищий вихід екстрактивних речовин (від 4,70% до 5,05% у 100 мл витягу) спостерігався при ступені подрібнення сировини – 3 та 5 мм. Вилучення екстрактивних речовин при екстрагуванні протягом 60 год незначно покращує ці показники. Тому збільшення тривалості процесу екстрагування до 60 год недоцільне. Крім того, слід зазначити, що зміна концентрації спирту від 35 до 45% істотно впливає на кількість екстрактивних речовин не має.

Таблиця 1. Динаміка вилучення біологічно активних речовин до складної настойки залежно від концентрації спирту етилового, ступеня подрібнення сировини та часу настоювання

Екстрагент	Термін екстракції, год	Вихід екстрактивних речовин у витягу, %, в розрахунку на 100 мл фітопрепарату		
		ступінь подрібнення сировини		
		3 мм	5 мм	7 мм
35% спирт етиловий	24	4,88±0,18	4,77±0,17	4,53±0,16
	36	5,15±0,20	4,95±0,19	4,75±0,15
	48	5,19±0,20	5,03±0,17	4,87±0,16
	60	5,15±0,20	5,04±0,18	4,91±0,19
40% спирт етиловий	24	4,72±0,16	4,54±0,14	4,19±0,13
	36	4,95±0,18	4,72±0,18	4,53±0,17
	48	5,02±0,16	4,90±0,16	4,68±0,16
	60	5,09±0,17	4,77±0,17	4,70±0,15
45% спирт етиловий	24	4,47±0,15	4,32±0,15	4,19±0,15
	36	4,64±0,15	4,48±0,14	4,38±0,17
	48	4,67±0,14	4,71±0,15	4,40±0,16
	60	4,76±0,18	4,58±0,15	4,49±0,15

Примітка: екстрагент готували відповідно до ДФУ, 1-ше видання, співвідношення сировина-готовий продукт становить 1:5; температура процесу 20-25 °С; фільтрація самопливом через фільтрувальний папір.

При виготовленні трьох дослідно-промислових серій препарату на різних серіях рослинної сировини отримані порівнянні результати (табл. 2), які свідчать про задовільну стабільність

кількісного вмісту екстрактивних речовин у розробленому препараті.

Таким чином, нами було вивчено ступінь вилучення біологічно активних речовин із збору

Таблиця 2. Результати визначення кількісного вмісту екстрактивних речовин на дослідно-промислових серіях препарату

Кількісний вміст	Серія 11006	Серія 20807	Серія 30308
Екстрактивні речовини у витягу, %	4,75 \pm 0,16	4,41 \pm 0,14	5,01 \pm 0,18

залежно від концентрації спирту етилового, терміну настоювання і ступеня подрібнення сировини.

Висновки. Відпрацьовані технологічні параметри отримання складної настойки зі збору

лікарської рослинної сировини у лабораторних умовах, а саме: екстрагент – 40 % спирт етиловий, співвідношення сировина : готовий продукт – 1:5, термін екстрагування – 36-48 годин, ступінь подрібнення сировини – 3-5 мм.

Література

1. Бекетов Е.В., Пахомов В.П., Нестерова О.В. Совершенствование процесса извлечения флавоноидов из плодов черемухи обыкновенной // Хим.-фармац. журн. – 2005. – № 6. – С. 33-35.
2. Государственная Фармакопея СССР: Вып. 2. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1987. – 298 с.
3. Державна Фармакопея України /Державне підприємство “Науково-експертний Фармакопейний центр”. – 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 520 с.
4. Дудченко Л.Г., Гарник Т.П., Шураєва Т.К. Збирання фітосировини // Фітотерапія в Україні. – 1999. – № 3-4. – С. 58-65.

5. Надлежащая производственная практика лекарственных средств. Готовые лекарственные средства. Руководства по качеству. Рекомендации РІС/С / Под редакцией Н.А. Ляпунова, В.А. Загория, В.П. Георгиевского, Е.П. Безуглой. – К.: Морион, 2001. – 472 с.
6. Попова Т.П., Амосов О.С., Жуків Г.О. та ін. Витяжки у виробництві фітохімічних препаратів. Повідомлення I // Фармацевтичний журнал. – 1995. – № 2. – С. 30-31.
7. Практическая фитотерапия / Т.А. Виноградова, Б.Н. Гажев, В.М. Виноградов, В.К. Мартынов. – СПб.: Нева, 1998. – 638 с.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОПТИМАЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ ФИТОПРЕПАРАТА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ АЛОПЕЦИИ

А. 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: отработаны технологические параметры получения сложной настойки из сбора лекарственного растительного сырья. Постоянными факторами являлись метод (дробная мацерация) и соотношение сырье : готовый продукт – 1:5. Определена динамика экстракции веществ в зависимости от используемого экстрагента, общего времени экстракции и степени измельчения сырья.

Ключевые слова: фитопрепарат, корни лопуха, корневища аира, листья крапивы, шишки хмеля, плоды софоры, технологические параметры, алопеция.

DETERMINATION OF OPTIMAL PARAMETERS OF TECHNOLOGY OF PHYTOPREPARATION FOR TREATMENT AND PREVENTION OF DIFFERENT TYPES OF ALOPECIA

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: technological parameters for obtaining the complex tincture of collecting medicinal plants has been determined. Constant factor are the method (fractional maceration) and the ratio of raw material : the finished product – 1:5. Dynamics of the extraction of substances depending on the extractant, the total time of extraction and the degree of grinding of raw materials has been determined.

Key words: phitopreparation, burdock roots, rhizomes of calamus, nettle leaves, hop cones, Sophora fruits, technological parameters, alopecia.

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

УДК 615.014.4:615.456

ВПЛИВ РЕАКЦІЇ СЕРЕДОВИЩА ТА ТЕМПЕРАТУРИ СТЕРИЛІЗАЦІЇ НА СТАБІЛЬНІСТЬ ПОЛІЕЛЕКТРОЛІТНОГО ІНФУЗІЙНОГО РОЗЧИНУ З ГЛЮКОЗОЮ “ГЛЮТАЦИН”

© **М. В. Здрайковська, Т. В. Торхова**

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика

Резюме: у статті наведені результати досліджень щодо впливу рН середовища і режиму стерилізації на стабільність поліелектролітного інфузійного розчину з глюкозою “Глютацин”. Визначено температурний режим стерилізації – 105°C –45 хв і оптимальні межі величини рН розчину до стерилізації – 4,97–5,6, при яких глюкоза зазнає найменшої термодеструкції.

Ключові слова: поліелектролітний інфузійний розчин, реакція середовища, стерилізація, глюкоза, 5-оксиметилфорфурол.

Вступ. В основі інфузійної терапії лежить тривале парентеральне введення в організм значних об'ємів лікарських препаратів – стерильних, апірогенних водних розчинів або емульсій, які не містять антимікробних консервантів і зазвичай є ізотонічними відносно плазми крові [1]. Інфузійні розчини на основі електролітів з вуглеводами ефективно використовують для поповнення об'єму внутрішньосудинної та міжклітинної рідини, регуляції реологічних властивостей крові, корекції порушень кислотно-основного балансу, забезпечення парентерального харчування, поповнення формених елементів та окремих компонентів крові [3, 4].

Глюкоза є класичною формою енергетичного субстрату для парентерального харчування [4]. Завдяки участі в різних процесах обміну речовин, глюкоза по-різному впливає на організм: посилює окисно-відновні процеси, покращує дезінтоксикаційну функцію печінки. Парентеральне введення розчинів глюкози частково поповнює водний дефіцит організму. При метаболізмі глюкози в тканинах виділяється значна кількість енергії, яка необхідна для життєдіяльності організму [5]. Тому глюкоза є одним із найпоширеніших компонентів інфузійної терапії.

Однак при зберіганні та стерилізації розчини, що містять глюкозу, набувають блідо-жовтого забарвлення, що свідчить про розклад глюкози [6]. При розкладі відбувається окислення глюкози з утворенням 5-оксиметилфорфурулу, який, у свою чергу, розпадається на мурашину і левулінову кислоти та забарвлені продукти [7,11]. Серед основних факторів термічної деструкції глюкози виділяють тривалість і температуру стерилізації розчину та його величину рН [6]. Крім цього, перевищення часу стерилізації розчинів глюкози призводить до утворення продуктів розкладу, які можуть зумовлювати пірогенні реакції організму [2].

Тому метою нашого дослідження є вивчення впливу температури і реакції середовища на стабільність поліелектролітного інфузійного розчину “Глютацин” та підбір оптимальних меж рН і режиму стерилізації.

Методи дослідження. Об'єктом нашого дослідження є інфузійний розчин “Глютацин”, який містить іони натрію, калію, кальцію, магнію, цинку, хлорид-іони та глюкозу.

Після термічної стерилізації розчинів, які містять глюкозу, відбувається значне зменшення величини рН середовища. Це пояснюється

процесами деструкції глюкози з утворенням таких органічних кислот, як гліколева, піровиноградна, мурашина та ін. [7]. Інформація відносно значення рН розчинів з глюкозою різна і неоднозначна. Так, Британська і Американська фармакопеї встановлюють значення рН розчинів, що містять глюкозу від 3,5 до 6,5 [8,10]. Польська фармакопея зазначає, що значення рН повинно знаходитись в межах 4,0-6,0 [9].

Відповідно до Державної Фармакопеї України величина рН розчину глюкози та розчину глюкози з натрію хлоридом для інфузій повинна знаходитись в межах 3,5 – 6,5 [1]. Тому для

вивчення впливу температури і рН середовища на термодеструкцію глюкози в поліелектролітному інфузійному розчині нами було виготовлено 5 серій досліджуваного розчину з різними значеннями величини рН від 4,97 до 6,5.

Після розчинення солей і глюкози у воді для ін'єкцій рН розчину становив 4,97. Дане значення рН ми взяли за вихідне. Одержаний розчин ми поділили на 5 рівних об'ємів. Шляхом додавання різної кількості 0,1 М розчину натрію гідроксиду до кожної із 4 серій отримали 5 модельних розчинів з величиною рН, які наведені у таблиці 1.

Таблиця 1. Величина рН модельних розчинів поліелектролітного інфузійного розчину "Глютацин" до і після стерилізації при 105°C – 45 хв і при 120°C – 8 хв

№ за/п	рН до стерилізації	Після стерилізації при 105°C–45хв		Після стерилізації при 120°C–8хв	
		величина рН	зміна рН	величина рН	зміна рН
1	4,97	4,8	0,17	4,69	0,28
2	5,23	5,16	0,07	5,08	0,15
3	5,62	5,57	0,05	5,49	0,13
4	5,95	5,76	0,19	5,63	0,32
5	6,5	5,91	0,59	5,72	0,78

Для виготовлення модельних серій досліджуваного розчину використовували воду для ін'єкцій з рН 5,53, в якій розчиняли інгредієнти – солі і глюкозу, без застосування стабілізаторів. Розчин фільтрували через фільтр з розміром пор 0,22 мкм і розливали у контейнери зі скла марки МТО, закупорювали гумовими пробками 52-369/6с і завальцьовували алюмінієвими ковпачками. З метою дослідження впливу температури і тривалості нагрівання на термодеструкцію розчину кожну серію ділили на дві частини. Першу частину стерилізували при 105 °С протягом 45 хв, а другу при 120 °С протягом 8 хвилин.

Критеріями якості розчинів до і після стерилізації були такі показники: забарвлення, запах, величина рН розчину, оптична густина і коефіцієнт світлопропускання. УФ-спектр і оптичну густину вимірювали за допомогою спектрофотометра "Cary 50" у діапазоні від 200 до 450 нм. Значення рН визначали рН-метром МР-220. Фотоелектроколориметром моделі КФК-2 встановлювали коефіцієнт світлопропускання. Забарвлення і запах визначали органолептично.

Результати й обговорення. До стерилізації розчини були прозорі і безбарвні, поглинання в УФ ділянці спектра було практично відсутнє, а коефіцієнт світлопропускання становив 100 %.

Дані таблиці 1 показують, що після стерилізації відбувається зменшення рН у всіх серіях модельних розчинів, що пояснюється утворенням органічних кислот, кількість яких зростає з підвищенням температури стерилізації [7]. Найсуттєвіші

зміни досліджуваної величини рН спостерігаються у розчинах із вихідним його значенням рН 4,97 (вихідне значення) та 5,95 і 6,5 стерилізованих при 120°C – 8 хвилин. При чому зі зміщенням вихідного рН в лужну сторону від 5,95 до 6,5 та використанні більш жорсткого режиму стерилізації зменшення величини рН найбільш помітно і складає 0,32 і 0,78 одиниць рН відповідно.

Найменша зміна рН спостерігається в розчинах із вихідним значенням рН 5,23, 5,62, і при використанні більш м'якого температурного режиму стерилізації – 105°C – 45 хв. При цьому показники зміни досліджуваної величини для вихідного значення рН 4,97, порівняно з іншими, невеликі і складають при стерилізації 105°C – 45 хв 0,17 одиниць рН і при 120°C – 8 хв 0,28 одиниць рН.

Отже, на основі наведених вище результатів можна зробити висновок, що зі збільшенням температурного режиму стерилізації і зміщенням вихідного рН у лужний бік відбувається суттєве падіння величини рН, що може свідчити про деструкцію глюкози у досліджуваному розчині з утворенням органічних кислот [6, 7].

Ступінь руйнування глюкози у водних розчинах оцінюють за концентрацією 5-ОМФ [7, 8, 10] вимірюванням оптичної густини. Тому ми проводили вимірювання даної величини у кожній із 5 модельних серій досліджуваного розчину одразу після стерилізації при двох температурних режимах. В УФ-спектрах відмічалась поява двох чітких смуг поглинання з максимумами 228 і

284 нм. Смуга поглинання при довжині хвилі 228 нм свідчить про утворення дезоксигексазонів – проміжних продуктів дегідратації глюкози до 5-ОМФ, а смуга при довжині хвилі 284 нм свідчить

про утворення 5-ОМФ та споріднених йому сполук. Зміну оптичної густини залежно від вихідного значення рН і режиму стерилізації розчинів наведено на рисунках 1 і 2.

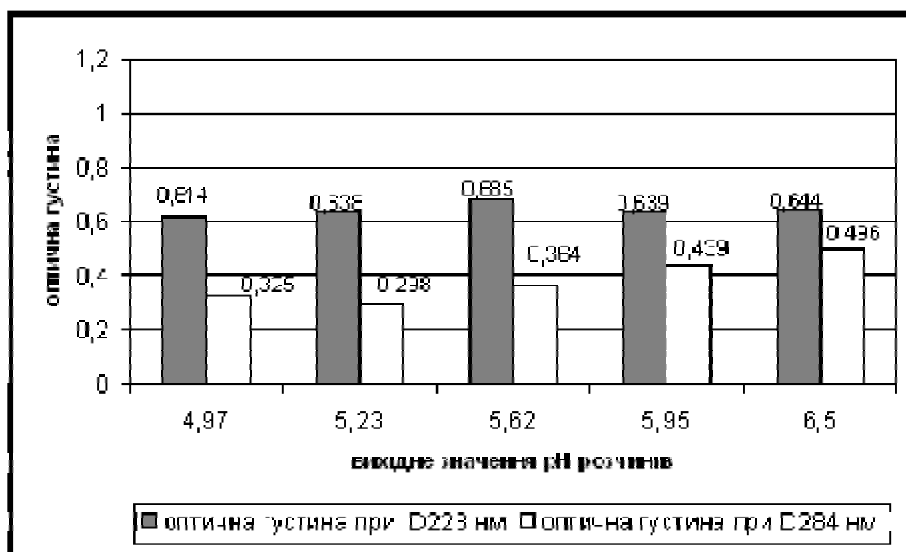


Рис. 1. Залежність зміни оптичної густини від вихідного значення рН інфузійного розчину “Глютацин” при стерилізації 105°C – 45 хв.

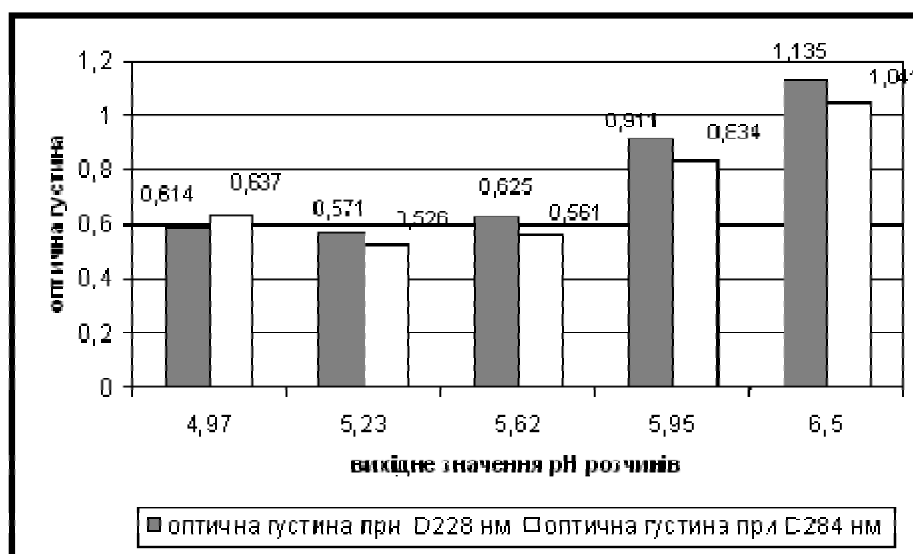


Рис. 2. Залежність зміни оптичної густини від вихідного значення рН інфузійного розчину “Глютацин” при стерилізації 120°C – 8 хв.

На основі даних вимірювання оптичної густини модельних розчинів при двох режимах стерилізації, наведених на рисунках 1 і 2, спостерігається посилення термічної деструкції глюкози зі збільшенням рН від 5,23 до 6,5.

Так, при застосуванні режиму стерилізації 105°C – 45 хв відмічається зменшення утворення 5-ОМФ в межах рН 4,97-5,62 з подальшим збільшенням при підвищенні величини рН досліджуваних модельних розчинів. Аналогічні по-

казники залежності інтенсивності накопичення 5-ОМФ і при стерилізації 120°C протягом 8 хв. Але оптична густина розчинів порівняно з використанням більш м'якого температурного режиму стерилізації більша у 2 рази, що свідчить про посилення деструктивних процесів зі збільшенням температури.

Отже, за результатами дослідження залежності вихідного значення рН і величини оптичної густини, можна зробити висновок, що в межах рН

4,97-5,62 і застосуванні стерилізації 105°C протягом 45 хв відбувається найменше утворення продуктів розкладу глюкози. При цьому вихідне значення рН 4,97 досліджуваного розчину входить в цей діапазон і є оптимальним. Проте в даних межах рН відмічено утворення значної кількості попередників 5-ОМФ – дезоксигекса-

зонів, з яких у процесі зберігання можливе утворення 5-ОМФ [6].

Результати спектрофотометричних досліджень підтверджують і дані вимірювань коефіцієнта світлопропускання модельних розчинів після стерилізації при двох температурних режимах (рис. 3).

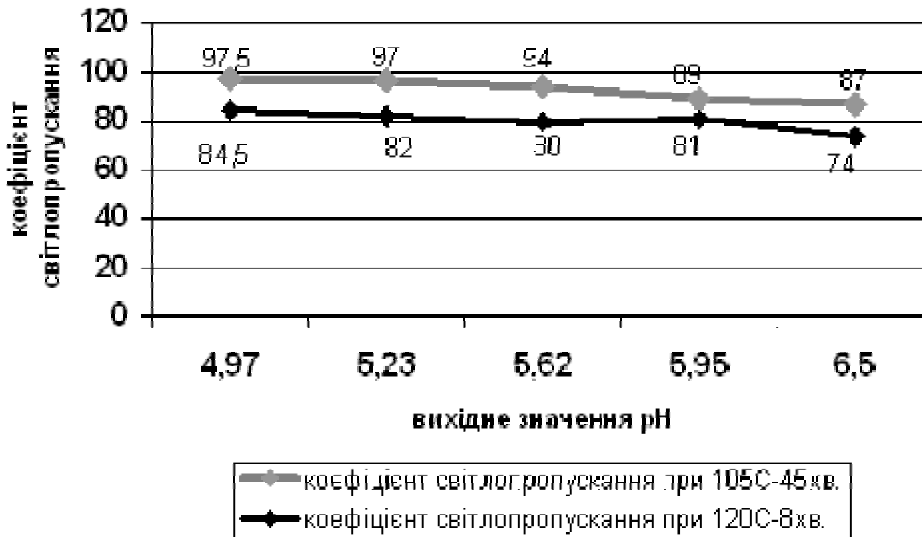


Рис. 3. Залежність коефіцієнта світлопропускання від вихідного значення рН і режиму стерилізації.

Спостерігається чітка залежність зміни коефіцієнта світлопропускання від вихідного значення рН. У інтервалі значень рН 5,62-6,5 відмічається падіння досліджуваної величини. Після стерилізації при 105°C протягом 45 хв коефіцієнт світлопропускання знаходиться в межах 97,5 – 94 % і лише при вихідному рН 5,95 і 6,5 зменшується до 89 і 87% відповідно. За умови використання більш жорсткої температури стерилізації показники коефіцієнта світлопропускання значно менші. Так, при вихідному рН 4,97 світлопропускання становить 84,5, а вже при рН 6,5 падає до 74%.

Отже, на основі результатів дослідження залежності величини коефіцієнта світлопропускання від вихідного значення рН і режиму стерилізації можна зробити висновок, що найкращі показники коефіцієнта світлопропускання мають модельні розчини з вихідним значенням рН в межах 4,97 – 5,62 і застосуванні більш м'якого режиму стерилізації 105°C – 45 хв, при якому відмічається мінімальне утворення забарвлених продуктів термічного розкладу глюкози.

Висновки 1. Досліджено вплив реакції середовища і температури на процеси розкладу в поліелектролітному інфузійному розчині «Глютацин», що містить комплекс електролітів та глюкозу. Встановлено, що термічна стерилізація призводить до зменшення рН розчинів і появи смуг поглинання з максимумами 228 нм і 284 нм, що свідчить про утворення дезоксигексазонів та 5-ОМФ – продуктів термічного розкладу глюкози.

2. Найменша кількість 5-ОМФ і найкращі показники величини коефіцієнта світлопропускання відмічено в розчинах з вихідними значеннями рН 4,97, 5,23, 5,62.

3. Враховуючи результати наших досліджень і літературні дані про вплив величини рН на стабільність глюкози в інфузійних розчинах, оптимальне значення рН до стерилізації для поліелектролітного інфузійного розчину «Глютацин» знаходиться в межах 4,97 – 5,62 і при застосуванні методу стерилізації 105°C протягом 45 хв.

Література

1. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
2. Довідник «ВФ». Чи можливе утворення токсичних речовин в інфузійних розчинах // Вісник фармації. –

1995. – №3-4. – С. 37-40.

3. Макеєв І.Н. Інфузійно-трансфузійна терапія: справочник – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: Издатель Мокеєв, 2002. – 232с.
4. Михельсон В.А. Детская анестезиология и реанима-

тологія / В.А. Михельсон, В.А. Гребенников. – М.: Медицина, 2001. – 469 с.

5. Гуменюк Н.И. Инфузионная терапия / Н.И. Гуменюк, С.И. Киркилевский. – К.: Книга плюс, 2004. – 208 с.

6. Процеси розкладу в полііонних розчинах з енергетичними субстратами / Р.С. Коритнюк, Є.Є. Борзунова, М. Гамаль // Фармацевтичний журнал. – 1990. – №1. – С. 31-35.

7. Терешкина О.И. Исследование продуктов термодеструкции глюкозы в модельных растворах / О.И. Терешкина, И.В.Исаева. // Фармация. – 1991. – № 6. – С. 24-28.

8. British Pharmacopoeia 1993, London: HMSO / Volume I, II, III, 1993.

9. Farmakopea Polska 2008, wydanie VIII / Panstwowy Zaklad Wydawnictw Lekarskich, Warszawa. – 2008.

10. The United States Pharmacopeia 30 – National Formulary 25 / The United States Pharmacopeial Convention. – 2007.

11. Wplyw odczynu na zmiany zachodzace w roztworach glukozy w czasie wyjalawiania / K. Rogacka-Majcher, L. Janczar, L. Krowczynski // Farm. Pol. – 1989. – 45, №8/9. – P. 519-523.

ВЛИЯНИЕ РЕАКЦИИ СРЕДЫ И ТЕМПЕРАТУРЫ СТЕРИЛИЗАЦИИ НА СТАБИЛЬНОСТЬ ПОЛИЭЛЕКТРОЛИТНОГО ИНФУЗИОННОГО РАСТВОРА С ГЛЮКОЗОЙ “ГЛЮТАЦИН”

М. В. Здрайковская, Т. В. Торхова

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика

Резюме: в статье представлены результаты исследований относительно влияния pH среды и режима стерилизации на стабильность полиэлектrolитного инфузионного раствора с глюкозой “Глютацин”. Установленный температурный режим стерилизации – 105 – 45 мин и оптимальные пределы величины pH раствора до стерилизации – 4,97–5,62, при которых глюкоза поддается наименьшей термодеструкции.

Ключевые слова: полиэлектrolитный инфузионный раствор, реакция среды, стерилизация, глюкоза, 5-оксиметилфурфурол.

INFLUENCE OF ENVIRONMENT REACTION AND STERILIZATION TEMPERATURE ON THE STABILITY OF POLYELECTROLYTICAL INFUSION SOLUTION WITH GLUCOSE “GLUTACIN”

M. V. Zdraykovska, T. V. Torkhova

National Medical Academy of Post-Graduate Education by P. L. Shupyk

Summary: the research of results of the complex influence of environment reaction and temperature condition of sterilization on the stability of polyelectrolitical infusion solution with glucose “Glutacin” were presented in this article. There was set the temperature condition of sterilization – 105°C–45 min and the optimum limits of pH solution before sterilization – 4,97–5,62 at which glucose underwent the least thermal destruction.

Key words: polyelectrolitical infusion solution, reaction of medium, sterilization, glucose, 5-oxymethylfurfural.

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

УДК 615.014.21:615.272.4

РОЗРОБКА МЕТОДИК АНАЛІЗУ КИШКОВО-РОЗЧИННИХ ТАБЛЕТОК КИСЛОТИ АЦЕТИЛСАЛІЦИЛОВОЇ

© **О. В. Тригубчак, Л. В. Вронська, Т. А. Грошовий, А. Є. Демид**

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Резюме: розроблено методики ідентифікації та кількісного визначення кислот ацетилсаліцилової та саліцилової в кишково-розчинних таблетках кислоти ацетилсаліцилової по 0,1 г, отриманих методом прямого пресування.

Ключові слова: методики аналізу, спектрофотометрія, таблетки кислоти ацетилсаліцилової.

Вступ. При розробці складу і технології таблетованих препаратів вибір допоміжних речовин та їх кількості залежить від природи лікарської речовини та її фармако-технологічних показників. Нами розроблено кишково-розчинні таблетки кислоти ацетилсаліцилової (КАС) по 0,1 г, отримані методом прямого пресування [6-8]. У третьому доповненні до Державної Фармакопеї України (ДФУ) з'явилась фармакопейна стаття на таблетки КАС згідно з національними вимогами [5]. Особливості складу та технології розроблених нами таблеток вимагають розробки власних методик, щоб дослідити їх якість і стабільність відповідно до вимог ДФУ [2-5].

Мета дослідження – розробити методики ідентифікації та кількісного визначення КАС, а також вільної кислоти саліцилової як індикатора стабільності в отриманих таблетках.

Методи дослідження. Для ідентифікації КАС в третьому доповненні до ДФУ [5] пропонується застосування прямої спектрофотометрії зі спиртових розчинів та проведення якісної реакції на кислоту саліцилову з ферум (III) хлоридом. Саліцилову кислоту рекомендують отримувати шляхом лужного гідролізу КАС, а її виділення, з метою відокремлення, провести, діючи на отриманий після гідролізу розчин, сульфатною кислотою [5]. Порівняння цих вимог з вимогами Державної Фармакопеї X видання [1] дає можливість вказати, що новим є введення спектрофотометричної ідентифікації.

Згідно з вимогами Державної Фармакопеї X видання [1] вміст домішки кислоти саліцилової в таблетках КАС проводили шляхом порівняння інтенсивності забарвлення саліцилату феруму (III), який отримували у досліджуваному розчині (водно-спиртове вилучення з таблеток) та еталонного розчину з відомим вмістом кислоти саліцилової. Третє доповнення до ДФУ [5] залишає таку ж процедуру виконання випробування, лише вимагає застосування охолодже-

ної до 10 °С води при приготуванні розчинів, щоб запобігти додатковому гідролізу КАС. За вимогами Державної Фармакопеї X [1] вміст кислоти саліцилової нормувався не більше 0,25 %, а за вимогами третього доповнення до ДФУ [5] повинен становити не більше 0,3 %.

Кількісне визначення КАС в таблетках кислоти ацетилсаліцилової за вимогами Державної Фармакопеї X [1] виконується алкаліметрично, а за вимогами третього доповнення до ДФУ [5] слід виконувати спектрофотометрично зі спиртових розчинів у присутності незначної кількості кислоти хлоридної, вимірюючи оптичну густину розчину при довжині хвилі 275 нм. В обох випадках допускається коливання вмісту в межах ± 5 % від декларованого вмісту, оскільки вміст діючої речовини перевищував 100 мг.

Результати й обговорення. З огляду на хімічну природу допоміжних речовин, використаних при розробці таблеток КАС, для її ідентифікації в них ми використовували випробування для таблеток КАС, наведені в третьому доповненні до ДФУ [5], оскільки використані допоміжні речовини не давали аналітичних сигналів, аналогічних до тих, які дає КАС. У ділянці її поглинання спиртові вилучення з плацебо, розроблених нами кишково-розчинних таблеток КАС, не поглинають в ділянці від 200 нм до 350 нм, тому в електронному спектрі поглинання не мають смуг. Звідси випливає, що методики ідентифікації і кількісного визначення КАС методом прямої спектрофотометрії можливі для аналізу розроблених таблеток і витримують вимоги валідаційної характеристики "Специфічність".

Таким чином, для ідентифікації КАС ми пропонуємо використати пряму спектрофотометрію в умовах виконання кількісного визначення, а також реакцію на саліцилати відповідно до вимог фармакопейної статті на таблетки КАС [5].

При виборі методики кількісного визначення КАС нами досліджувались спектри поглинання

спиртових вилучень з таблеток та стандартних розчинів КАС та кислоти саліцилової. Спектри поглинання розчинів стандартного зразка (РСЗ) КАС та спиртових розчинів таблеток КАС, отриманих в умовах кількісного визначення, мають аналогічний хід, а максимуми поглинання обох досліджуваних розчинів повністю збігаються з максимумом поглинання стандартного зразка КАС при довжині хвилі 277 нм (рис. 1).

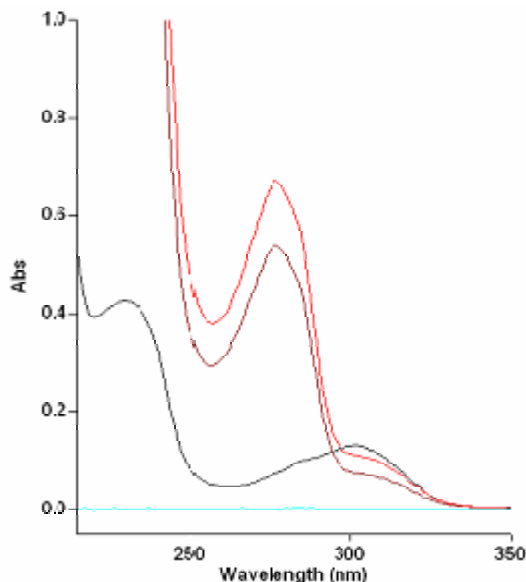


Рис. 1. Електронні спектри поглинання спиртових розчинів: 1 – стандартного зразка кислоти ацетилсаліцилової; 2 – кислоти ацетилсаліцилової з кишково-розчинних таблеток по 0,1 г; 3 – стандартного зразка кислоти саліцилової.

Враховуючи характер спектра поглинання кислоти саліцилової в аналогічних умовах і той факт, що в процесі зберігання таблеток її вміст буде зростати і може впливати на значення оптичної густини в максимумі поглинання КАС, вимірювання оптичної густини розчинів при кількісному визначенні КАС доцільно проводити не при довжині хвилі її максимуму поглинання, а при $\lambda = 275$ нм. При цій довжині хвилі практично не втрачається чутливість визначення КАС, але спостерігається найбільша різниця показників поглинання КАС і кислоти саліцилової, що зменшить імовірність появи похибки вимірювання оптичної густини внаслідок впливу кислоти саліцилової. Саме таку довжину хвилі необхідно застосовувати при спектрофотометричному визначенні КАС відповідно до фармакопейної статті на таблетки КАС [5].

Таким чином, для кількісного визначення КАС в її кишково-розчинних таблетках ми пропонуємо пряму спектрофотометрію спиртових розчинів при довжині хвилі 275 нм. Маса наважки вибирали з огляду на необхідність отримання значення оптичної густини випробуваних роз-

чинів на рівні 0,4-0,6, які забезпечують максимальну точність вимірювання оптичної густини на спектрофотометрі.

При виборі допоміжних речовин та в процесі дослідження стабільності препаратів КАС важливим показником якості є вміст кислоти саліцилової. Її контроль Державної Фармакопеї Х видання і третє доповнення до ДФУ вимагають здійснювати колориметрично, візуально порівнюючи фіолетове забарвлення її комплексу з іонами феруму (III) у випробуваних та еталонному розчинах. До видання третього доповнення до ДФУ всі виробники лікарських засобів з КАС у фармакопейних статтях і АНД на власні препарати для контролю вмісту кислоти саліцилової використовували спектрофотометричний метод як більш інформативний та об'єктивний. Тому і ми для контролю кількості вільної кислоти саліцилової пропонуємо спектрофотометричний метод у видимій ділянці спектра визначення на основі вимірювання оптичної густини комплексу кислоти саліцилової з іонами феруму (III).

У спектрі поглинання комплексу саліцилової кислоти з іонами феруму (III) у хлориднокислому середовищі спостерігається смуга поглинання з максимумом при довжині хвилі 530 нм. На рисунку 2 представлені електронні спектри поглинання розчинів стандартного зразка кислоти саліцилової і випробуваних таблеток КАС. Візуально випробовувані розчини були практично безколірні, у спектрах поглинання не спостерігалось характерних для кислоти саліцилової смуг.

Результати кількісного визначення КАС та кислоти саліцилової у розроблених таблетках представлені в таблиці 1.

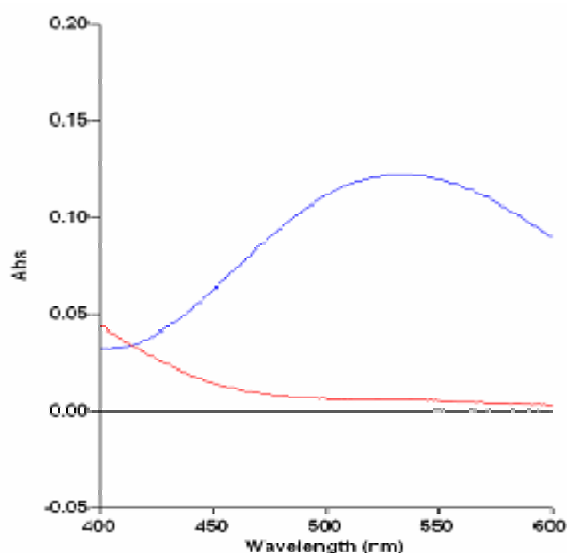


Рис. 2. Електронні спектри поглинання розчинів: 1 – стандартного зразка кислоти саліцилової; 2 – випробованого розчину з кишково-розчинних таблеток кислоти ацетилсаліцилової по 0,1 г.

Таблиця 1. Результати аналізу кишково-розчинних таблеток кислоти ацетилсаліцилової по 0,1 г

Серія	Вміст кислоти ацетилсаліцилової, г	Вміст кислоти саліцилової, %
1	0,096 ± 0,002	0,14 ± 0,02
2	0,099 ± 0,003	0,16 ± 0,03
3	0,096 ± 0,002	0,10 ± 0,04
4	0,097 ± 0,003	0,15 ± 0,03
5	0,099 ± 0,003	0,11 ± 0,02
6	0,098 ± 0,003	0,13 ± 0,03

У результаті проведених досліджень, нами запропоновані методики спектрофотометричного визначення вмісту КАС та кислоти саліцилової в кишково-розчинних таблетках на основі КАС.

Кількісне визначення кислоти ацетилсаліцилової

Близько 0,35 г (точна наважка) порошку розтертих таблеток поміщають в конічну колбу місткістю 50 мл, додають 10 мл 96 % спирту, струшують протягом 5 хв і фільтрують через паперовий фільтр в мірну колбу місткістю 25 мл. Фільтр та колбу двічі промивають 96 % спиртом, доводять об'єм до позначки тим же розчинником і перемішують.

1 мл фільтрату поміщають в мірну колбу місткістю 100 мл, доводять об'єм розчинну 96 % спиртом до позначки і перемішують.

Вимірюють оптичну густину отриманого розчину на спектрофотометрі при довжині хвилі 275 нм в кюветі з товщиною шару 10 мм, використовуючи як розчин порівняння 96 % спирт.

Паралельно вимірюють оптичну густину робочого РСЗ КАС.

Вміст кислоти ацетилсаліцилової (X) в перерахунку на суху речовину в одній таблетці, в грамах, обчислюють за формулою:

$$X = \frac{A_x \cdot m_0 \cdot 25 \cdot 100 \cdot b}{A_0 \cdot m_1 \cdot 100 \cdot 25} = \frac{A_x \cdot m_0 \cdot b}{A_0 \cdot m_1}$$

де A_x – оптична густина випробовуваного розчину;

A_0 – оптична густина РСЗ КАС;

m_1 – маса наважки препарату, г;

m_0 – маса наважки стандартного зразку КАС, г;

b – середня маса таблетки, г.

Вміст $C_9H_8O_4$ (КАС) повинен бути в межах від 0,090 до 0,110 г, розраховувати на середню масу однієї таблетки.

Примітка. 1. Приготування РСЗ КАС. Близько 0,25 г (точна наважка) стандартного зразку КАС, поміщають у мірну колбу місткістю 25 мл, розчиняють в 25 мл 96 % спирту, доводять об'єм розчину тим же розчинником до позначки і перемішують.

1 мл отриманого розчину поміщають у мірну колбу місткістю 100 мл, доводять об'єм розчину 96 % спиртом до позначки і перемішують.

Розчин використовують свіжоприготовлений.

Вільна кислота саліцилова

Близько 0,70 г (точна наважка) порошку розтертих таблеток поміщають у мірну колбу місткістю 25 мл і струшують з 5 мл 96 % спирту, доводять об'єм водою до позначки, ретельно перемішують та центрифугують отриману суспензію при 8 000 об./хв протягом 3 хвилин.

20 мл отриманого прозорого розчину поміщають у мірну колбу місткістю 25 мл, додають 1 мл 0,2 % кислого розчину залізо-амонійного галуна, доводять об'єм водою до позначки та перемішують. Залишають на 1 хвилину.

Вимірюють оптичну густину отриманого розчину на спектрофотометрі при довжині хвилі 530 нм в кюветі з товщиною шару 10 мм, використовуючи як розчин порівняння суміш 24 мл води і 1 мл 0,2 % кислого розчину залізо-амонійного галуна.

Паралельно вимірюють оптичну густину РСЗ кислоти саліцилової.

Вміст кислоти саліцилової відносно до вмісту КАС, у відсотках (X), вираховують за формулою:

$$X = \frac{m_0 \cdot 5 \cdot 5 \cdot A_x \cdot 25 \cdot 25 \cdot b \cdot 100\%}{20 \cdot A_0 \cdot 25 \cdot 25 \cdot 25 \cdot m_x \cdot a} = \frac{m_0 \cdot A_x \cdot b \cdot 100\%}{20 \cdot A_0 \cdot m_x \cdot a}$$

де A_x – оптична густина випробовуваного розчину;

A_0 – оптична густина РСЗ кислоти саліцилової;

m_x – маса наважки порошку препарату, г;

m_0 – маса наважки стандартного зразка кислоти саліцилової, г;

b – середня маса таблетки, г;

a – вміст КАС в одній таблетці, г.

Вміст кислоти саліцилової в таблетках не повинен перевищувати 0,3 %.

Примітка. 1. Приготування РСЗ кислоти саліцилової. Близько 0,1 г (точна наважка) кислоти саліцилової, поміщають у мірну колбу місткістю 25 мл, розчиняють в 10 мл 96 % спирту, доводять об'єм розчину водою до позначки і перемішують.

5 мл отриманого розчину поміщають у мірну колбу місткістю 25 мл, доводять об'єм розчину водою до позначки і перемішують.

5 мл отриманого розчину поміщають у мірну колбу місткістю 25 мл, додають 5 мл 96 % спирту

і 1 мл 0,2 % кислого розчину залізо-амонійного галуна, доводять об'єм розчину водою до позначки і перемішують. Залишають на 1 хв.

Розчин використовують свіжоприготовлений.

Виконані дослідження вказують на доброякісність розроблених таблеток за показниками «Кількісний вміст КАС» і «Кількісний вміст кислоти саліцилової». У жодній із серій запропонованих кишково-розчинних таблеток КАС по 0,1 г вміст кислоти саліцилової не перевищив 0,3 %, що вказує на вдале поєднання до-

поміжних речовин, які забезпечують стійкість до гідролізу КАС.

Висновки. 1. Обґрунтовано доцільність проведення прямої спектрофотометрії спиртових вилучень з кишково-розчинних таблеток КАС при довжині хвилі 275 нм для кількісного визначення КАС.

2. Для визначення вмісту кислоти саліцилової в розроблених таблетках запропоновано спектрофотометричну методику на основі фотометричної реакції кислоти саліцилової з іонами феруму (III).

Література

1. Государственная Фармакопея СССР. – X изд. – М.: «Медицина». – 1968. – 1071 с.
2. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Доповнення 1. – Харків: РІПЕГ, 2004. – 494 с.
3. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Доповнення 2. – Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – 620 с.
4. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків: РІПЕГ, 2001. – 556 с.
5. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 1-е вид. – Доповнення 3. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських за-

собів», 2009. – 280 с.

6. 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.

7. Тригубчак О. В. Вивчення впливу допоміжних речовин на властивості кишково-розчинних таблеток кислоти ацетилсаліцилової, отриманих методом прямого пресування / О. В. Тригубчак, Т. А. Грошовий // Запорізький медичний журнал. – 2009. – Т. 11, № 4. – С. 121–124.

8. 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. – Т. 12, № 1. – С. 101–104.

РАЗРАБОТКА МЕТОДИК АНАЛИЗА КИШЕЧНО-РАСТВОРИМЫХ ТАБЛЕТОК КИСЛОТЫ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ

О. В. Тригубчак, Л. В. Вронска, Т. А. Грошовый, А. Е. Демид

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

Резюме: разработаны методики идентификации и количественного определения кислот ацетилсалициловой и салициловой в кишечно-растворимых таблетках кислоты ацетилсалициловой по 0,1 г, полученных методом прямого прессования.

Ключевые слова: методики анализа, спектрофотометрия, таблетки кислоты ацетилсалициловой.

DEVELOPMENT OF ANALYSIS METHODS OF ENTERO-SOLUBILITY TABLETS ACETYLSALICYLIC ACID

O. V. Tryhubchak, L. V. Vronska, T. A. Hroshovyi, A. Ye. Demyd

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Summary: the methods of authentication and quantitative determination of acetylsalicylic and salicylic acids in acetylsalicylic acid entero-solubility tablets for 0,1 grammes, by the direct pressing method were developed.

Key words: analysis methods, spectrophotometry, acetylsalicylic acid tablets.

Рекомендована д-м біол. наук, проф. Л. С. Фірою
УДК 615.361.36+544:617-089.15/.16+656.562

РОЗРОБКА ТА ВАЛІДАЦІЯ МЕТОДИКИ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ НИЗЬКОМОЛЕКУЛЯРНИХ ГЕПАРИНІВ ДЛЯ МІЖОПЕРАЦІЙНОГО КОНТРОЛЮ

© М. І. Борщевська, В. Л. Шевіна, І. О. Омельченко

ВАТ "Фармак"

Резюме: розроблено експрес-методику кількісного визначення низькомолекулярного гепарину (еноксапарину натрію) у водному розчині, проведено її валідацію та досліджено кореляційну залежність між результатами кількісного визначення методами поляриметрії та біологічним.

Ключові слова: низькомолекулярний гепарин, еноксапарин натрію, поляриметрія, фактор анти-Ха, фактор анти-IIa.

Вступ. Гепарин та його похідні – біологічно активні речовини, антикоагулянти широкого спектра дії, регулятори багатьох біохімічних та фізіологічних процесів, які перебігають у організмі. Завдяки своїм властивостям гепарин та його похідні привертають увагу біологів, фізіологів, фармакологів та клініцистів [1, 2].

Препарати на основі гепарину використовують для лікування великої кількості захворювань: тромбози і тромбоемболії, ішемічна хвороба серця та інфаркт міокарда, гломерулонефрити та ін. [3, 4].

Промислове виробництво готових лікарських форм потребує належного контролю кількісного вмісту діючої речовини на всіх стадіях технологічного процесу. Кількісне визначення гепарину та низькомолекулярних гепаринів (згідно з ДФУ) основане на визначенні факторів згортання крові анти-Ха та анти-IIa [5]. Ці методики недоцільно використовувати як міжопераційний контроль виробництва готових лікарських засобів на основі низькомолекулярних гепаринів, тому що вони мають ряд суттєвих недоліків: 1) складна та тривала пробопідготовка (для кожної проби потрібно готувати нову серію розчинів порівняння); 2) перед кожним визначенням потрібно заново готувати розчини, необхідні для проведення експерименту; 3) тривалість методики 6-8 годин. Ми провели роботу із розробки експрес-методику для кількісного визначення низькомолекулярного гепарину. Гепарин за хімічною будовою являє високосульфований мукополісахарид, отже має здатність поляризувати світло [5], цю властивість ми узяли за основу при розробці методу.

Мета роботи: розробити експрес-методику кількісного визначення низькомолекулярного гепарину в водному розчині, провести її валідацію та дослідити кореляційну залежність між

результатами, отриманими методами поляриметрії та біологічним.

Методи дослідження. Предмет дослідження: субстанція низькомолекулярного гепарину виробництва Hangzhou Jiuyuan Gene Engineering Co., Ltd (с.200910809), Китай.

Об'єкт дослідження: водні розчини субстанції низькомолекулярного гепарину. Відповідні розчини низькомолекулярного гепарину готували ваговим методом в межах концентрацій від 90 МО/мг до 110 МО/мг.

Кут поляриметричного обертання вимірювали за допомогою приладу автоматичного поляриметра (Autopol III виробництва Rudolphresearch). Для біологічного методу контролю використовували прилади мікропланшетний імуоферментний аналізатор (Stat Fax 2100 виробництва Awareness Technology inc.) та мікропланшетний інкубатор/шейкер (Stat Fax 2200 виробництва Awareness Technology inc.) та такі реактиви: низькомолекулярний гепарин BRP CRS (с. № H0185000 с. 5), антитромбін III P1 виробництва "Sigma", фактор Ха бичачий, виробництва "Sigma", хромофорний субстрат P1 виробництва "Biophen", тромбін людський виробництва "Sigma", хромофорний субстрат P2 виробництва "Biophen".

Результати й обговорення. Відповідно до монографії ДФУ «Гепарини низькомолекулярні», кількісний вміст фактора анти-Ха визначається біологічним методом у діапазоні від 80 МО/мг до 125 МО/мг. Ваговим методом були приготовлені модельні розчини в діапазоні концентрацій від 90 МО/мг до 110 МО/мг. Шляхом визначення кута обертання модельних розчинів було побудовано калібрувальну криву, за якою визначали концентрацію низькомолекулярного гепарину в мг/г.

Методика поляриметрії: розчин А: наважку 11000 мг стандартного зразка низькомолекуляр-

ного гепарину (еноксапарину натрію) (EP CRS або USP) розчиняють в 10 мл води Р. За допомогою води Р кількісно переносять в колбу на 25 мл та доводять тим самим розчинником до мітки. Обережно перемішують, уникаючи утворення бульбашок.

Приготування розчинів порівняння: розчини порівняння готують послідовним розведенням розчину А у воді Р. Приготування виконують відповідно до таблиці 1.

Розчини доводять водою до мітки та перемішують, уникаючи утворення бульбашок.

Таблиця 1. Концентрації розчинів порівняння для побудови градуовального графіка

№ за/п	Об'єм аликвоти розчину А, мл	Об'єм колби для розведення	Концентрація розчину, мг/г
1	3	20	66
2	3,5	20	77
3	4	20	88
4	4,5	20	99
5	5	20	110

Для отриманих розчинів вимірюють кут оптичного обертання. За допомогою програми MicrosoftExcel будують графік залежності кута обертання α_i від концентрації C_i відповідних розчинів. За допомогою програми MicrosoftExcel розраховують рівняння прямої залежності концентрації від кута обертання (для лінійного типу калібрувальної прямої).

Точне значення концентрації отриманих розчинів порівняння розраховують за формулою:

$$C_i = \frac{m \times V_i}{25 \times 20} = \frac{V_i \times m}{500},$$

де C_i – концентрація отриманого розчину в мг/мл;

m – маса наважки еноксапарину натрію в мг;

V_i – об'єм аликвоти в мл.

Для випробуваного розчину вимірюють кут оптичного обертання і за допомогою калібрувальної прямої визначають концентрацію еноксапарину натрію в випробуваному розчині (мг/мл).

Вміст еноксапарину натрію має бути в межах від 95 до 105 мг/мл.

У результаті проведених досліджень із визначення концентрацій низькомолекулярного гепарину за допомогою поляриметричної методики та біологічним методом контролю отримано такі результати (табл. 2). Біологічним методом значення отримували в МО/мг, перерахунок в мг/г отримували діленням отриманої концентрації низькомолекулярного гепарину в розчині на заявлену активність субстанції.

Таблиця 2. Кількісний вміст фактора анти-Ха для водних розчинів низькомолекулярного гепарину

	Методика поляриметрії Активність фактора анти-Ха			Біологічний метод Активність фактора анти-Ха		
	90	100	110	90	100	110
Вміст розчину, мг/мл	75,110	81,716	91,900	75,25	83,61	91,97
МО/мг				9573	10495	11244

Для порівняння результатів двох методик був розрахований критерій Фішера згідно з ДФУ, який дорівнював 23,2. Отримане значення вище за табличне ($F(99\%; 8; 8) = 6,029$). Отже, при $P_1 = 99\%$ гіпотезу про розходження дисперсій s_1^2 і s_2^2 слід вважати статистично вірогідним.

Наступним кроком було проведення валідації запропонованої методики. Валідацію провели відповідно до монографій Державної фармако-

пеї України ("Валідація аналітичних методик і випробувань"). Проведено валідаційні випробування за тестами: специфічність, робастність, лінійність, точність, правильність, внутрішньолaboratorна точність.

Специфічність. Проводили вимірюванням значень поляризованого світла для розчину низькомолекулярного гепарину та для води. Отримані дані наведено в таблиці 3.

Таблиця 3. Порівняння кута обертання для розчину гепарину і розчинника

Середнє значення кута обертання розчину низькомолекулярного гепарину	2,431
Середнє значення кута обертання води (розчину порівняння)	0,004
Середнє значення кута обертання води (розчину порівняння), %	0,17
Вимоги, %	≤1,02

Розрахована невизначеність пробопідготовки $\Delta_{sv}=0,9534$.

Робастність. Для доведення робастності було проведено однакові досліди при температурах 15, 20 та 25 °С. Отримані результати наведені у таблиці 4.

Як видно з даних таблиці 4, результати, отримані при різних температурах, несуттєво відрізняються між собою. Також за рекомендацією ДФУ

Таблиця 4. Визначення еноксапарину натрію при різних температурах

Температура проби, °С	Введено/знайдено для низькомолекулярного гепарину, %	Різниця введено/знайдено для низькомолекулярного гепарину від 100%
15	97,45	2,55
20	97,74	2,26
25	97,71	2,29

комалекулярного гепарину 80, 100 та 120 % від номінальної. Розраховано концентрацію для кожного розчину ваговим методом, розраховано стандартне відхилення відносної концентрації. За результатами досліджень відносно стандартне відхилення становить 1,28 %.

Лінійність, точність, правильність. Метою даних випробувань було дослідження близькості результатів до прямої лінії. Було зроблено три незалежних розведення та побудовані графіки залежності кута обертання від концентрації. Середнє значення R^2 для трьох вимірювань становить 0,9997.

Вимоги до невизначеності результатів: 3,2%.

Рівноточність RSDj за модифікованим критерієм Бартлетта: процентна точка m (таблична): 11,07, критерій Бартлетта-3,84. Дисперсії відрізняються незначно, вибірки рівноточні. Student(95,1,11)=1,7956. Вимоги до максимального допустимого RSDp: 1,78, розраховане зна-

(2.2.N.2) було проведено дослідження стабільності кута обертання оптичної осі протягом двох годин для випробуваних розчинів гепарину та низькомолекулярного гепарину. Отримані результати показали, що розчини стабільні протягом досліджуваного часу.

Внутрішньолaborаторна точність. У різні дні двома різними аналітиками проаналізовано дев'ять модельних розчинів з концентрацією низь-

чення RSDp: 0,05, отже вимоги до збіжності вимірів витримуються. Student (95, 1, 3) = 2,3534, $S_{d,r}(\%)=0,26727691$, Student (95, 1, 4) = 2,1318.

Таким чином, отримані дані підтверджують, що вимоги до лінійності, точності та правильності вимірів витримуються.

Висновки. 1. У результаті проведених досліджень було запропоновано методику кількісного визначення гепарину та його похідних поляриметричним методом.

1. Методика відрізняється високою швидкістю виконання.

2. Проведено повний об'єм валідаційних досліджень, що підтверджують можливість застосування даної методики, RSD = 0,700455.

Підтверджена кореляційна залежність між результатами визначення кількісного вмісту низькомолекулярного гепарину поляриметричним та біологічним методами аналізу.

Література

1. Д.А. Маслаков Биологическая активность некоторых полисахаридов и их клиническое применение. – Минск, 1977 (615 М314).
2. А.И. Ульянов Современные данные о гепарине и его биохимических свойствах // Успехи современной биологии. – Т. 83.
3. Евтюхин А.И., Соколовская Н.Е., Леоненков В.В., Утешева М.А. Профилактика тромбоза глубоких вен и тромбоемболии легочной артерии у онкологических больных // Современная онкология. – 2001. – № 2.

4. Правосудова С.А., Истомин А.А., Белозерова Т.Ю. Профилактика тромботических осложнений после проведения транскатетерной разночастотной деструкции субстрата аритмии у пациентов с трепетанием предсердий и мерцательной аритмией: гепарин и эноксапарин (Клексан) // Український кардіологічний журнал. – 2001. – № 4. – С. 51-59.
5. ЕФ*, Monograph: Heparin Sodium, Enoxaparin Sodium Revision Bulletins.

РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ ГЕПАРИНОВ ДЛЯ МЕЖДУОПЕРАЦИОННОГО КОНТРОЛЯ

М. И. Борщевська, В. Л. Шевина, И. О. Омельченко

ОАО "Фармак"

Резюме: разработана экспрес-методика количественного определения низкомолекулярного гепарина (эноксапарина натрия) в водном растворе, проведена ее валидация и исследована корреляционная зависимость между результатами количественного определения методами поляриметрии и биологическими.

Ключевые слова: низкомолекулярный гепарин, эноксапарин натрия, поляриметрия, фактор анти-Ха, фактор анти-IIa.

DEVELOPMENT AND VALIDATION OF METHODOLOGY OF QUANTATIVE DETERMINATION OF LOW-MOLECULAR HEPARINS FOR INTERSURGERY CONTROL

M. I. Borshchevska, V. L. Shevina, I. O. Omelchenko

OJSC "Pharmak"

Summary: it was developed the express-methology of quantative determination of low-molecular heparin (sodium enoxeparin) in aqueous solution; it was conducted its validation and was studied corellation dependance between results of quantative determination by polarimetric and biological methods.

Key words: low-molecular heparin, sodium enoxeparin, polarimetria, factor anty-Ha, factor anty-IIa.

Рекомендована д-м біол. наук, проф. І. М. Кліщем

УДК 615.254.7.035

ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ “УРОЛЕСАН”

**©М. Б. Чубка, Л. В. Вронська, Т. А. Грошовий, С. В. Сур, В. Я. Шалата,
О. Г. Смалюх**

*Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського
Корпорація “Артеріум”, Київ
АТ “Галичфарм”, Львів*

Резюме: проведено аналіз складу і фармакологічної активності біологічно активних речовин складових препарату “Уролесан®”. Науково обґрунтовано раціональність його застосування при лікуванні сечокам’яної хвороби та запальних захворювань органів сечовивідної системи. Здійснено прогноз необхідності подальшого вивчення можливості та ефективності застосування “Уролесану” при лікуванні запальних захворювань верхніх дихальних шляхів і передміхурової залози.

Ключові слова: “Уролесан®”, біологічно активні речовини, фармакологічна дія, застосування.

Вступ. Останнім часом в Україні значно зросла кількість захворювань сечовивідної системи. Після запальної патології органів сечовивідної системи сечокам’яна хвороба займає друге місце з-поміж найбільш поширених урологічних захворювань (45 % від всіх урологічних захворювань), причому 1-5 % населення світу хворіє на уrolітіаз [1]. Лікування цих захворювань має комплексний характер – етіотропне, патогенетичне та симптоматичне.

У фармакотерапії захворювань сечовивідної системи важливе місце займають фітопрепарати, яким характерна різностороння фармакологічна дія, що зумовлена наявністю різноманітних груп біологічно активних речовин (БАР) відповідних рослин. Окрім того, важливу перевагою фітопрепаратів перед лікарськими засобами (ЛЗ) синтетичного походження є менш виражені побічні дії, хороша переносимість хворими, що дає можливість використовувати їх як для профілактики, так і для тривалого лікування відповідного захворювання.

Маркетингові дослідження ринку лікарських засобів рослинного походження, які використовують в урологічній практиці, показали, що більшість цих препаратів є імпортованими (Німеччина, Індія, Франція та ін.) і лише близько 35 % – вітчизняного виробництва [2, 3]. З-поміж вітчизняних ЛЗ, що застосовують в урології для лікування сечокам’яної хвороби, особливу увагу привертає оригінальний комплексний фітопрепарат “Уролесан®” виробництва АТ “Галичфарм”, ВАТ “Київмедпрепарат” корпорації “Артеріум”. “Уролесан®” є комплексним препаратом рослинного походження, який містить олію ялиці сибірської, олію м’яти перцевої, екстракт трави материнки звичайної, екстракт плодів моркви

дикої, екстракт шишок хмелю. Серед використаних у рецептурі препарату активних фармацевтичних інгредієнтів є маловивчені, недостатньо досліджені та нечасто застосовувані офіційною медициною, зокрема олія ялиці сибірської, плоди моркви дикої.

Завданням нашої роботи було проведення аналізу взаємозв’язку складу біологічно активних речовин препарату та їх фармакологічної активності для наукового обґрунтування раціональності його застосування при лікуванні сечокам’яної хвороби та запальних захворювань органів сечовивідної системи.

Методи дослідження. Об’єктом дослідження була інформація щодо складу і біологічної активності БАР та досвіду застосування плодів моркви дикої, трави материнки, шишок хмелю та олій ялиці і м’яти. Використані загальні методи аналізу даних літератури і логічного аналізу в ланцюзі „склад – структура – активність”, а також комп’ютерний прогноз фармакологічної активності хімічних речовин згідно з програмою PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) [4]. Програма дозволяє прогнозувати, з певним ступенем ймовірності, відповідно до наявності MNA (Multilevel Neighbourhoods of Atoms) дескрипторів у структурі БАР, притаманність їй певних видів біологічної активності.

Результати й обговорення. На сьогодні ЛЗ “Уролесан®” випускається виробником у трьох лікарських формах: рідина, сироп та капсули, кожна з яких має свої переваги [5]. Основним показом до застосування ЛЗ “Уролесан®” є сечокам’яна хвороба, інфекції сечовивідних шляхів та нирок, дискінезія жовчних шляхів [6, 7]. Різнобічна фармакологічна дія препара-

ту зумовлена різноманітним складом біологічно активних речовин відповідних активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) [8-12], що входять до складу цього фітопрепарату (табл. 1).

Таблиця 1. Хімічний склад активних фармацевтичних інгредієнтів лікарського засобу “Уролесан®”

Лікарська рослинна сировина	Основні групи біологічно активних речовин
Шишки хмелю (<i>Strobuli Humuli lupuli</i>)	- ефірна олія (сполуки моно- і сесквітерпенового ряду – мірцен, мірценол, гумулен, фарнезен, ліналоол, гераніол, α -пінен, β -пінен тощо); - органічні кислоти (хмелева, валеріанова, ізовалеріанова, хлорогенова, пеларгонова, капріонова, каприлова та ін.); - флавоноїди (представники халконів, флавонів, ізофлавонів, флавонолів, флаванолів, флаванонів, антоціанідинів: кверцетин, рутин, гіперозид, кемпферол, мірицетин та ін.); - вітаміни (В ₁ , В ₃ , В ₆ , РР, С, Н); - гірка речовина лупулін (складається з двох хмелевих кислот – хумулон, лупулон); - алкалоїд гумулін
Трава материнки звичайної (<i>Herba Origani vulgaris</i>)	- ефірна олія (тимол, карвакрол, геранілацетат лімонен, мірцен, α -пінен, β -пінен, камфен, 3-карен, 4-карен, α -бурбунен та ін.); - флавонові сполуки; - дубильні речовини; - вітаміни
Плоди моркви дикої (<i>Fructus Dauci carotae</i>)	- ефірна олія (гераніол, каротол, даукол, геранілацетат, α -пінен, β -пінен, 3-карен, 4-карен, γ -терпінен, міоцен, цитраль, дауцен, β -каріофілен, азарон тощо); - кумарини (кумарин, умбеліферон, скополетин, ескулетин, пеucedанін, псорален, бергаптен, ксантотоксин); - флавоноїди (похідні лютеоліну, апігеніну, діосметину, кверцетину тощо); - жирна олія (містить пальмітинову, петрозелінову, олеїнову, лінолеву, пеларгонову та інші жирні кислоти); - алкалоїди; - органічні кислоти
Олія ялиці сибірської (<i>Oleum Abies sibiricae</i>)	ефірна олія (ментол, борнеол, борнілацетат)
Олія м'яти перцевої (<i>Oleum Menthae piperitae</i>)	ефірна олія (ментол, лімонен, цинеол, ментон, ментофуран, ізоментон, ментилацетат, ізопулегол, рулегон, карвон, α -пінен)

Із літературних джерел відомо, що нейротропна дія шишок хмелю зумовлена наявністю в них 2-метил-3-бутен-2-олу, лупулолу [13], антисептична, антибактеріальна активності пов'язані з вмістом гіркот, ефірних олій [13], а флавоноїди та вітаміни забезпечують противиразкову, гіпосенсибілізувальну та капіляррозміцнювальну дію [13, 14].

V.E. Buckwold, C.L. Miranda, J.F. Stevens et al. встановили, що завдяки наявності ксантогумолу та інших ізопренільованих флавоноїдів у шишках хмелю, ЛЗ на їх основі проявляють протівірусну, протизапальну та антиоксидантну активність [13].

БАР плодів моркви дикої зумовлюють спазмолітичні, діуретичні, протизапальні, антимікробні, літолітичні властивості, зокрема, спазмолітичну активність пов'язують з вмістом кумаринів, ефірна олія проявляє протимікробну та протівірусну дію [15].

Траву материнки звичайної головним чином використовують як ефіроолійну сировину з ха-

актерними антибактеріальними, протизапальними, жовчогінними властивостями [9].

Терапевтична активність олії ялиці сибірської та м'яти перцевої характеризується протизапальною, місцево анестезувальною, знеболювальною, сечогінною, жовчогінною дією [16]. Ці речовини нормалізують тонус гладкої мускулатури верхніх сечових шляхів, стимулюють нирковий кровообіг, здатні утворювати захисний колоїд в сечі.

Така комбінація БАР складових компонентів препарату спричиняє виведення сечових та жовчних конкрементів, проявляє спазмолітичну, діуретичну, протизапальну, антибактеріальну і антидискінетичну дію [5].

Окрім логічного аналізу даних літератури щодо БАР АФІ ЛЗ “Уролесан®” та їх фармакологічної дії, для обґрунтування його складу ми проаналізували результати комп'ютерного прогнозування фармакологічної активності окремих представників різних класів його БАР [4]. У таблиці 2

наведено результати прогнозування фармакологічної активності БАР лікарського засобу "Уролесан®" як оцінка ймовірності наявності (P_a)

різних видів активності з $P_a > 0,5$. Чим вище значення індексу P_a , тим вища ймовірність виявити дану активність в експерименті.

Таблиця 2. Результати прогнозу фармакологічної активності біологічно активних речовин лікарського засобу "Уролесан®"

БАР	Індекс активності, P_a	БАР	Індекс активності, P_a
1	2	3	4
Спазмолітична активність			
α -пінен	0,577	ментол	0,654
β -пінен	0,668	тимол	0,607*
камфора	0,612	карвакрол	0,563
камфен	0,552	умбеліферон	0,921
кумарин	0,977; 0,897*; 0,530**	ескулетин	0,927; 0,833*
борнеол	0,572	пеucedанін	0,927; 0,837*
ксантотоксин	0,875; 0,687*		
Протизапальна активність			
ментон	0,532	кемпферол	0,973
ментол	0,915	мірицетин	0,967
апігенін	0,966	умбеліферон	0,935
гераніол	0,734	лупулон	0,635
даукол	0,659	ескулетин	0,958
тимол	0,930	пеucedанін	0,958
карвакрол	0,949	ксантотоксин	0,654
лютеолін	0,965	1,8-цінеол	0,505
кверцетин	0,506		
Антибактеріальна активність			
лімонен	0,550	карвакрол	0,741
тимол	0,767	ескулетин	0,508
ментол	0,708	пеucedанін	0,508
Жовчогінна активність			
лютеолін	0,694	ескулетин	0,694
умбеліферон	0,699	пеucedанін	0,694
Антидискінетична (antidyskinetic) активність			
ментол	0,583	гмулен	0,547
каротол	0,607	3-карен	0,806
даукол	0,563	умбеліферон	0,517
тимол	0,699	ескулетин	0,608
кумарин	0,587	пеucedанін	0,608
карвакрол	0,710		
Противірусна активність			
апігенін	0,545	лютеолін	0,556; 0,514
кумарин	0,674	кемпферол	0,601
ментол	0,637-0,577	мірицетин	0,610
гераніол	0,663	умбеліферон	0,591
тимол	0,602	ескулетин	0,595; 0,526
карвакрол	0,582; 0,545	пеucedанін	0,595; 0,526
мірцен	0,676	ксантотоксин	0,534
борнілацетат	0,740		
Противірибкова активність			
ментол	0,752	каротол	0,593
тимол	0,863	даукол	0,536
гераніол	0,769	мірцен	0,573

1	2	3	4
Протипухлинна активність			
кемпферол	0,751; 0,628; 0,559; 0,557; 0,519; 0,504	каротол	0,789; 0,783; 0,783; 0,762; 0,739; 0,692; 0,686; 0,665; 0,650; 0,584
умбеліферон	0,720; 0,669; 0,556	даукол	0,771; 0,643; 0,584
мірицетин	0,743; 0,609; 0,556; 0,544	пеуцеданін	0,699; 0,674; 0,554
тимол	0,671	карвакрол	0,721
гумулен	0,725; 0,667; 0,551; 0,594; 0,521	мірцен	0,723; 0,534; 0,519; 0,529; 0,523
гумулон	0,692	ксантоксин	0,866
апігенін	0,805; 0,589; 0,615; 0,592	ескулетин	0,699; 0,674; 0,554
кумарин	0,748; 0,711	борнілацетат	0,802
гераніол	0,629; 0,513	α -бурбунен	0,713
лютеолін	0,806; 0,658; 0,567; 0,563; 0,550; 0,532; 0,564	4-карен	0,791; 0,714; 0,702
Антиметастатична активність			
тимол	0,676	гумулон	0,912
кумарин	0,914	лупулон	0,918
гераніол	0,663	борнілацетат	0,703
каротол	0,806	умбеліферон	0,895
даукол	0,766	ескулетин	0,898
карвакрол	0,676	пеуцеданін	0,898
мірцен	0,686	ксантоксин	0,832
гумулен	0,805		
Активність до лікування психосексуальної дисфункції			
тимол	0,550	лютеолін	0,684
кумарин	0,510	умбеліферон	0,611
ментол	0,890	ескулетин	0,659
карвакрол	0,550	пеуцеданін	0,659
Активність до лікування аденоматозних процесів та поліпозу (Adenomatous polyposis treatment)			
каротол	0,599	γ -терпінен	0,720
даукол	0,714	борнілацетат	0,782
гумулен	0,606	α -бурбунен	0,803

Примітка: індекси активності P_a для речовин, позначених: * – як сечових спазмолітиків; ** – спазмолітична дія, подібна до папаверину.

Дані таблиці 2 показують, що завдяки багатоманітному комплексу БАР “Уролесан” має широкий спектр фармакологічної активності. Насамперед, слід виділити протизапальну, спазмолітичну, жовчогінну, антибактеріальну активність, завдяки яким він є ефективним засобом при лікуванні та профілактиці сечокам’яної хвороби. Разом з тим, завдяки його БАР, “Уролесану” притаманні протигрибкова, протівірусна, протипухлинна (до різних видів раку), антиметастатична активності, а також є висока ймовірність ефективності його застосування при лікуванні психосексуальної дисфункції та запальних процесів передміхурової залози. Підтвердженням цих теоретичних посылань і прогнозів є, на даний час ще поодинокі, але вже опубліковані результати досліджень, проведені М. В. Макаренко та ін. [17], які доводять доцільність та безпечність використання “Уролесану®” вагітними

для лікування безсимптомної бактеріурії, латентної форми пієлонефриту. Встановлена також ефективність препарату при лікуванні хронічного простатиту [18], хронічного гастриту із секреторною недостатністю [19]. Цікавими є дослідження із вивчення впливу Уролесану® на бронхолегеневу систему. Так, П. Р. Герич [20] встановив високу ефективність препарату при його використанні в комплексній терапії неалергічної бронхіальної астми. Дослідженнями, проведеними С. Я. Орнат та ін. [21], доведена його ефективність при лікуванні хронічного обструктивного бронхіту.

Висновки. 1. На підставі даних літератури щодо складу БАР шишок хмелю, трави материнки звичайної, плодів моркви дикої, олії ялиці сибірської та олії м’яти перцевої та визначеної, за допомогою комп’ютерного прогнозування, їх фармакологічної активності теоретично обґрун-

товано притаманну “Уролесану®” спазмолітичну, протизапальну, протимікробну і жовчогінну дії.

2. Теоретично обґрунтовані види фармакологічної активності “Уролесану®” доводять раціональність та ефективність його використання для лікування сечокам'яної хвороби та запальних захворювань органів сечовивідної системи, що і підтверджено практикою клінічного застосування препарату.

3. Теоретично показано, що у складі препарату є значна кількість БАР з антибактеріальною,

протівірусною і протизапальною активністю, що робить його перспективним для застосування у практиці лікування бронхолегеневих захворювань неалергічного походження.

4. Наявність у складі препарату широкого спектра речовин з протизапальною, спазмолітичною, протипухлинною і антиметастатичною активністю спонукає до вивчення можливості застосування “Уролесану®” у терапії запальних захворювань передміхурової залози.

Література

1. Саричев Л. П. Досвід використання фітопрепаратів у комплексному лікуванні хворих на сечокам'яну хворобу / Л. П. Саричев // Здоров'я України. – 2008. – № 20. – С. 57-59.
2. <http://disser.com.ua/content/354518.html>
3. Чубка М. Б. Маркетингові дослідження ринку ЛЗ, що сприяють розчиненню сечових конкрементів та спазмолітиків, що діють на сечові шляхи / М. Б. Чубка, Л. В. Вронська, Т. А. Грошовий // Фармацевтичний часопис. – 2009. – № 1. – С. 70-72.
4. Филимонов Д. А. Прогноз спектра биологической активности органических соединений / Д. А. Филимонов, В. В. Поройков // Российский химический журнал. – 2006. – Т. 1, № 2. – С. 66-75.
5. Компендиум 2007 – лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. – К.: МОРИОН, 2007. – 2270 с.
6. Гресько І. В. Комплексне лікування хронічного пієлонефриту з використанням уролесану, біотичних доз хлориду кобальта та норваску: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук. / І. В. Гресько. – Івано-Франківськ, 1997. – 21 с.
7. Возіанов С. О. Патогенетичне обґрунтування застосування препарату Уролесан® у комплексному лікуванні хворих на сечокам'яну хворобу / С. О. Возіанов, Ю. В. Бухалов, О. О. Шевчук // Медицина сьогодні. – 2005. – № 5. – С. 7-8.
8. Мамчур Ф.І. Фітотерапія в урології. – 3-є вид. перероб. і доп. – К.: Здоров'я, 1991. – 144 с.
9. Лікарські рослини: Енциклопедичний довідник / Відп. ред. А.М. Гродзінський. – К.: Голов. ред. УРЕ, 1989. – 544 с.
10. Зузук Б. Хмель вьющийся (син. хмель обыкновенный). Humulus lupulus L. / Б. Зузук, Р. Куцик // Провизор. – 2004. – № 13. – С. 57-63.
11. Морковь дикая, морковь обыкновенная / Б. Зузук, Р. Куцик, И. Гресько [и др.] // Провизор. – 2005. – № 10. – С. 37-41.
12. Сур С. В. Состав эфирных масел лекарственных растений / С. В. Сур // Растительные ресурсы. – 1993. – № 1. – С. 98-117.
13. Зузук Б. Хмель вьющийся (син. хмель обыкновенный). Humulus lupulus L. / Б. Зузук, Р. Куцик // Провизор. – 2004. – № 14. – С. 55-62.
14. Исследование состава шишек хмеля / О. А. Горюшко, В. П. Пахомов, И. А. Самылина [и др.] // Фармация. – 2000. – № 4. – С. 48-50.
15. Морковь дикая, морковь обыкновенная / Б. Зузук, Р. Куцик, И. Гресько [и др.] // Провизор. – 2005. – № 11. – С. 30-33.
16. Чекман І. С. Клініко-фармакологічні особливості вітчизняного комбінованого препарату – уролесан / І. С. Чекман, Є. М. Нейко // Галицький лікарський вісник. – 2004. – Т. 11, № 3. – С. 102-103.
17. Применение Уролесана у беременных с инфекцией мочевых путей / М. В. Макаренко, Д. А. Говсеев, В. Б. Панайтиди [та ін.] // Репродуктивное здоровье женщин. – 2002. – № 1. – С. 26-28.
18. Терещенко Н. К. Применение Уролесана в комплексном лечении хронического простатита / Н. К. Терещенко // Здоровье мужчины. – 2002. – № 1. – С. 39-42.
19. Сарапук О. Р. Ефективність «Уролесану» при лікуванні хронічного гастриту із секреторною недостатністю / О. Р. Сарапук, В. В. Дзвонковська, В. Є. Нейко // Український бальнеологічний журнал. – 2002. – № 1. – С. 28-31.
20. Герич П. Р. Уролесан у комплексному лікуванні алергічної бронхіальної астми / П. Р. Герич // Архів клінічної медицини. – 2003. – № 2. – С. 56-57.
21. Активність системи сурфактанту легень у хворих на хронічний обструктивний бронхіт у процесі базового лікування з використанням уролесану / С. Я. Орнат, М. М. Островський, А. Б. Зубань [та ін.] // Архів клінічної медицини. – 2002. – № 1. – С. 58-60.

ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА “УРОЛЕСАН®”

М. Б. Чубка, Л. В. Вронска, Т. А. Грошовый, С. В. Сур, В. Я. Шалата, О.Г. Смалюх

*Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского
Корпорация Артериум, Киев
АО “Галичфарм”, Львов*

Резюме: проведен анализ состава и фармакологической активности биологически активных веществ составляющих препарата “Уролесан®”. Научно обоснована рациональность его применения при лечении мочекаменной болезни и воспалительных заболеваний органов мочевыделительной системы. Осуществлен прогноз необходимости дальнейшего изучения возможности и эффективности применения Уролесана при лечении воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей и предстательной железы.

Ключевые слова: “Уролесан”, биологически активные вещества, фармакологическое действие, применение.

FOUNDATION OF THE USE OF THE PREPARATION “UROLESAN®”

M. B. Chubka, L. V. Vronska, T. A. Hroshovyi, S. V. Sur, V. Ya. Shalata, O. H. Smaliuh

*Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky
Corporation “Arterium”, Kyiv
JSC “Halychpharm”, Lviv*

Summary: The analysis of the composition and pharmacological activity of drug “Urolesan®” biologically active substances have been spended. It has been scientifically proved the rationality of its use in treating kidney stone disease and inflammatory diseases of the urinary system. It has been conducted the forecast of the need for further exploring the possibility and efficiency of Urolesan at the treatment of inflammatory diseases of the upper respiratory tract and prostate.

Key words: Urolesan, biologically active substances, pharmacological action, application.

ІНФОРМАЦІЙНО-РЕКЛАМНІ ЗАСОБИ ПРИ ПРОСУВАННІ ВЕТЕРИНАРНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ РИНОК

© І. В. Бушуєва, Т. П. Зарічна, Н. М. Червоненко

Запорізький державний медичний університет

Резюме: просування лікарських засобів на ринку ветеринарних препаратів здійснюється за допомогою системи маркетингових комунікацій, яка охоплює діяльність фармацевтичного підприємства, спрямовану на інформування, переконання і нагадування споживачам про свої препарати, стимулювання їх збуту і створення позитивного іміджу підприємства в очах громадськості.

Ключові слова: реклама ветеринарних препаратів, організація виставок та ярмарок лікарських засобів, прийоми і методи рекламної діяльності.

Вступ. Реклама є найдієвішим інструментом у спробах підприємства донести інформацію до своїх потенційних та дійсних споживачів, привернути увагу на послуги та товари, які пропонують, створити позитивний імідж для самого підприємства та вказати на його суспільну користь. Рекламу можна сприймати як процес передачі різними засобами, як правило, платної інформації про товари, послуги, ідеї, які пропонують рекламодавці. Процес передачі інформації може бути здійснений у рамках рекламної діяльності, яка визначається як «специфічна галузь комунікації між рекламодавцями і потенційними споживачами». Всі ці показники належать певною мірою і до створення реклами ветеринарних лікарських засобів.

Методи дослідження. Об'єктом дослідження обрано систему просування ветеринарних лікарських засобів на сучасному фармацевтичному ринку України.

Результати й обговорення. Просування лікарських засобів на ринку ветеринарних препаратів здійснюється за допомогою системи маркетингових комунікацій, яка охоплює діяльність фармацевтичного підприємства, спрямовану на інформування, переконання і нагадування споживачам про свої препарати, стимулювання їх збуту і створення позитивного іміджу підприємства в очах громадськості.

До складу системи маркетингових комунікацій входить 4 основні елементи: реклама, «Паблік рилейшнз», персональний продаж і стимулювання збуту. Реклама – це будь-яка платна неособиста форма розповсюдження інформації про фірму та її лікарські засоби.

Головна мета реклами – формування попиту на товар і стимулювання його збуту. Реклама ветеринарних лікарських засобів найчастіше здійснюється у спеціалізованих журналах: «Зоо-

медвет», «Ветеринарна практика», «VET ZOO», «Ветеринарія України» та ін. Також має місце реклама ветеринарних препаратів на місці продажу – у спеціалізованих аптеках, які, як правило, функціонують при ветеринарних клініках і ветеринарних лікарнях. З розвитком сучасних технологій на даний час для розміщення реклами широко використовують Інтернет, в якому створені сайти, наприклад: <http://www.zoosite.com.ua/veterinary>, <http://www.usava.org.ua>, <http://www.veterinar.ru>, <http://www.talimed.ru> та інші.

Так, на сайтах Інтернет розмістили інформацію про ветеринарні лікарські засоби такі українські підприємства-виробники: «Продукт», ТОВ (Харків); «Зоолукс» ПП (Буча); «Запорожбиосинтез», ЗАТ (Запоріжжя); «Укрбіопром», ТОВ (Київ); «Детта», ПП (Київ); «Укрзооветпромстач», ВАТ НВО (Київ); «Інвек», ТОВ (Запоріжжя), «Фауна Компанія» (Дніпропетровськ), «ПЛЮС», ТОВ (Київ); «Ганоль», (Кіровоград), «УКРПОЛЬВЕТ», ТОВ (Київ), ТОВ НВО «Бровафарма» (Бровари) і т.п.

Разом з інформацією про ветеринарні препарати з Інтернету можна отримати відомості про підприємство-виробника, асортимент товарів, які випускаються, його юридичну адресу, телефон, електронну адресу та інше.

До переваг Інтернет-реклами слід віднести можливість працювати з цільовою аудиторією, вірогідність зворотного зв'язку, глобальний характер (можливість одночасно спілкуватися з потенційними партнерами і споживачами не тільки на внутрішньому, але і на зовнішньому ринках), дешевизна, оперативність, мінімальна трудомісткість при підготовці рекламних матеріалів [2, 5, 6, 7].

Основним недоліком Інтернет-реклами є те, що поволі зростає кількість контактів, відносно вузьке коло споживачів реклами, недостатня конфіденційність електронної пошти.

Однією з складових маркетингових комунікацій є особисті контакти – візит представника підприємства до потенційних покупців (працівників спеціалізованих ветеринарних аптек, ветеринарних лікарів), а також переговори з представниками потенційних покупців на виставках і ярмарках. Під час цих контактів надається друкарська реклама (каталоги, проспекти, буклети, анотації), присвячена товарам підприємства, а також зразки ветеринарних препаратів.

Особисті контакти характеризуються: особистим характером; безпосереднім живим спілкуванням у формі діалогу, який спонукає до зворотного зв'язку; найбільшою вартістю серед всіх засобів просування [1, 3, 4, 7, 8, 9, 10].

Систему медичного представництва мають такі виробники ветеринарних препаратів, як: Bayer, Intervet, Jovet, Merial, KRKA, Pfizer Агро-сервіс, Агрофарм, Апи-сан, Артеріум, Біофарм, Біоцентр Ветзвероцентр, Нарвак, Ніта-фарм, Фармасофт, Хелвет, Умакс, Екохимтек та ін.

Роботу представників підприємств-виробників ветеринарних препаратів організовують за такими принципами:

1) територіальний – найпростіший спосіб побудови роботи. За певною територією закріплюють представника на правах виняткового обслуговування;

2) товарний – спеціалізація представників за певними групами лікарських засобів;

3) споживчий – спеціалізація роботи представників за окремими клієнтами (оптова ланка, ветеринарні аптеки, ветеринарні клініки та інші).

Діяльність медичних представників має певні негативні моменти:

– часто представники користуються можливістю перебільшити якісні характеристики ветеринарних препаратів своєї фірми і знизити критерії препаратів конкурентів, унаслідок чого клієнт може отримати не зовсім об'єктивну інформацію;

– формується негативне ставлення до представників, які звертаються до потенційних покупців ветеринарних препаратів без визначеної

системи, у будь-який час впродовж робочого дня; – часто враження про фірму та ветеринарні препарати, які вона пропонує, складається відповідно до особистих вражень про її представника, і якщо останній справляє негативне враження, то фірмі з таким співробітником буде нелегко досягти успіху.

У системі маркетингових комунікацій істотна роль відводиться виставкам. Їх діяльність пов'язана з практичним маркетингом, де визначається вивчення ринку, аналіз потреб покупців, знаходження оптимальної ціни, регулювання руху товару.

Найчастіше виставки організовують в рамках проведення різних конференцій, симпозіумів, міжнародних форумів.

Так, були організовані спеціалізовані виставки вітчизняних і зарубіжних біологічних і фармацевтичних ветеринарних препаратів, кормів і кормових добавок, інструментів і устаткування на II Міжнародній науково-практичній ветеринарній конференції (м. Одеса).

Аналогічні виставки були організовані під час проведення VI Міжнародній науково-практичній конференції «Хірургія, ендоскопія та офтальмологія у ветеринарній практиці» (Київ), VII Міжнародній конференції «Україна Комбікорм-2009» (Львів) та ін.

Участь в спеціалізованих виставках забезпечує формування іміджу підприємства – виробника ветеринарних препаратів, громадської думки про нього, а також можливості за короткий термін набуття масових контактів з потенційними споживачами.

Ефективність участі у спеціалізованій виставці ветеринарних препаратів можна оцінити за аналогічною схемою ефективності реклами.

Висновки. Основними засобами просування ветеринарних препаратів на фармацевтичний ринок є реклама і, перш за все, в галузевих журналах і на місці продажу, в Інтернеті, особисті контакти (система медпредставництва), організація спеціалізованих виставок ветеринарних препаратів, як правило, в рамках проведення конференцій симпозіумів та інших форумів.

Література

1. Афанасьєва О. Разработка деятельности предприятия торговли / О. Афанасьєва // Маркетинг. – 2005. – №1. – С. 91-96.
2. Жолудь Е. Влияние информационных технологий на формирование новых СМИ / Е. Жолудь. – СПб., 1999. – 300 с.
3. Журналистика и журналистское образование нового столетия: теория и практика: материалы Пехтелевских чтений. – Казань, 2001. – 100 с.
4. Загуменнов А. Как раскрутить web-сайт / А. Загуменнов. – М. : ДМК Пресс, 2001. – 270 с.
5. Засурский Я. Система средств массовой информации

6. Засурский Я. Система средств массовой информации России / Я. Засурский. – М. : Аспект Пресс, 2001. – 259 с.
7. Кибержурналистика в Казани : проблемы становления / под общ. ред. Е. Дорошук, В. Сыченкова. – Казань, 2000. – 70 с.
8. Кунаев А.И. Конкуренция в розничной торговле : учеб. пособие. – М. : Изд-во МКУ, 1994 – 54с.
9. Леонтьев В. Новейшая энциклопедия Интернет / В. Леонтьев. – М. : ОЛМА-ПРЕСС, 2002. – 607 с.
10. Носик А. СМИ русского интернета: теория и практика / А. Носик, С. Кузнецов. – М. : Галерея, 2001. – 100 с.
11. Рэддик Р., Кинг Э. Журналистика в стиле он-лайн / Р. Реддик, Э. Кинг. – М.: Вагриус, 1999. – 400 с.

ИНФОРМАЦИОННО-РЕКЛАМНЫЕ СРЕДСТВА ПРИ ПРОДВИЖЕНИИ ВЕТЕРИНАРНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ РЫНОК

И. В. Бушуева, Т. П. Зарична, Н. М. Червоненко

Запорожский государственный медицинский университет

Резюме: продвижение лекарственных средств на рынке ветеринарных препаратов осуществляется с помощью системы маркетинговых коммуникаций, которая охватывает деятельность фармацевтического предприятия, направленную на информирование, убеждение и напоминание потребителям о своих препаратах, стимулирование их сбыта и создание положительного имиджа предприятия в глазах общественности.

Ключевые слова: реклама ветеринарных препаратов, организация выставок и ярмарок лекарственных средств, приемы и методы рекламной деятельности.

INFORMATIONAL AND ADVERTISING MEANS AT PROMOTION OF VETERINARY MEDICAMENTS ON PHARMACEUTIC MARKET

I. V. Bushuyeva, T. P. Zarichna, N. M. Chervonenko

Zaporizhian State Medical Unaversity

Summary: promotion of medical preperation on the market of veterinary medicaments is carried out by means of system of marketing communications which covers the activity of the pharmaceutical enterprise, directed on the informing, belief and a reminding to consumers about preparations, stimulation of their selling and creation of positive image of the enterprise in opinion of the public.

Key words: advertising of veterinary preparations, organizatioin of expositions and fairs of medicaments, modes and methods of advertising activity.

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

УДК 614.274: 615. 213]. 001. 36

ОПРАЦЮВАННЯ ТА АПРОБАЦІЯ ЕЛЕМЕНТІВ МОНІТОРИНГУ МЕТОДОЛОГІЇ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ДОПОМОГИ ХВОРИМ НА ЕПІЛЕПСІЮ

© Я. О. Гриньків, Б. Л. Парновський, У. Я. Янишин

Львівський національний медичний університет

Резюме: запропоновано багатоаспектну методику аналізу факторів, які формують фармацевтичну та медичну допомогу хворим на епілепсію, а також їх інтеграцію.

Ключові слова: системний аналіз, епілепсія, проблемні питання, протиепілептичні препарати, фармацевтична допомога.

Вступ. Проблематика спеціалізації фармацевтичної допомоги в Україні була узагальнена в 80-ті роки минулого сторіччя. Зокрема, в нашій державі вперше були створені спеціалізовані аптеки: центральна районна, центральна міська, матері та дитини, офтальмологічні, геріатричні,

для хворих з дерматозами, оскільки їх фармакотерапія вимагала широкого використання екстемпорально виготовлених ліків [3]. На сьогодні спеціалізовані аптеки функціонують при великих клініках – терапевтичного, кардіологічного профілю.

Спеціалізація фармацевтичної допомоги (ФД) при поширених захворюваннях була предметом численних досліджень (педіатрична, ендокринологічна, урологічна практика тощо) [5, 2, 4].

Фармацевтична проблематика допомоги хворим на епілепсію в охороні здоров'я України вимагає системних досліджень через негативну динаміку захворюваності та поширення, широкий асортимент лікарських засобів (ЛЗ) специфічну дію як класичних, так і нових при відсутності інформаційного забезпечення про їх порівняльні властивості [3].

Одначе уніфікована методика аналізу стану спеціалізованої фармацевтичної допомоги в єдності з медичною допомогою практично відсутня.

Мета дослідження – опрацювання уніфікованого алгоритму моніторингу рівня інтеграції та складових спеціалізації медичної та фармацевтичної допомоги з її апробацією на прикладі допомоги хворим на епілепсію.

Методи дослідження: системний аналіз; статистика; інформатика (вивчення потреби в інформації).

Результати й обговорення. Першим етапом дослідження стану фармацевтичної допомоги, на наш погляд, закономірним є одержання даних про стан та динаміку арсеналу лікарських засобів (ЛЗ) специфічної дії. При цьому об'єктами дослідження мають бути відповідні рекомендації ВООЗ, стандарти лікування та протоколи, національні (державні) переліки та формуляри, дані доказової медицини та фармації, експертні публікації, підручники, посібники, довідники, фахові публікації тощо.

Ми проаналізували такі документи: “Стандарти допомоги при епілепсії міжнародної проти-епілептичної ліги”, ILAE, 2004 р. (16 субстанцій), Британський національний формуляр (15 субстанцій), який вважався еталоном при створенні державного формуляра лікарських засобів в Україні, Британський національний формуляр для дітей (17 субстанцій), Державний формуляр лікарських засобів (9 субстанцій), Довідник лікарських засобів (2009 р.) (Нормативно-директивні документи МОЗ України) (9 субстанцій), Компендіум 2009 р. (8 субстанцій), Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 86 від 27.02.2006 р. “Про внесення змін до Переліку лікарських засобів вітчизняного та іноземного виробництва, які можуть закуповувати заклади охорони здоров'я, що повністю або частково фінансуються з державного та місцевих бюджетів” (12 субстанцій), Національний перелік основних лікарських засобів і виробів медичного призначення (2009р.) (5 субстанцій).

У результаті проведеного дослідження отримано інформацію про те, які препарати зареєстро-

вані в Україні (12 субстанцій), які з них найчастіше використовують для заводського виготовлення ПЕП (“Карбамазепін”, “Вальпроати”, “Ламотриджин”), які країни-виробники є лідерами із виготовлення ПЕП (Україна, Німеччина, Польща, Індія).

З'ясовано, що в Україні номенклатура лікарських засобів на основі карбамазепіну нараховує 16 найменувань, з них 75 % від загальної кількості – ЛЗ іноземного походження і лише 25% – вітчизняного [3].

В Україні за одержаними нами даними зі спеціалізованих медичних закладів, що надають допомогу хворим на епілепсію (Львівська, Чернівецька, Хмельницька області) практичний арсенал включає такі субстанції: “Карбамазепіни”, “Вальпроати”, “Ламотриджини”, “Топіраматини”, “Фенобарбітал”. При цьому одні лікарі надають перевагу, наприклад, “Конвульсофіну”, “Фінлепсину”, “Епімілу” тощо, інші ж використовують частіше “Карбапін”, “Вальпроком”, “Топамакс” тощо.

Другий етап. Вивчення джерел інформації про фармакотерапію в обраному напрямку медицини (конкретні захворювання, препарати, їх властивості, за даними доказової медицини, матеріалами та рекомендаціями ВООЗ, МОЗ України, знаних науково-дослідних, науково-практичних, методичних, наукових шкіл, окремих експертів.

Зокрема, в галузі фармакотерапії епілепсії існують численні підручники, посібники із неврології, в яких описано лікування епілепсії [7]. Є також численні статті як загалом про лікування епілепсії [11], так і публікації про ефективність окремих препаратів [8], їх взаємодію, побічну дію тощо [6,12].

Таким чином, методичний підхід даного етапу дослідження полягає у виділенні різноманітних джерел інформації про ПЕП, які генерують дані безпосередньо про такі препарати, їхню динаміку, фармакотерапію з акцентуванням уваги на питаннях взаємодії ПЕП між собою та з іншими препаратами.

Третій етап. Вивчення даних офіційної статистики та літератури про стан та динаміку захворюваності з її прогнозуванням; наявність методології, центрів відповідного вивчення споживання ЛЗ специфічної дії та планування потреби в них.

Епілепсія та епілептичні синдроми є одними з найпоширеніших захворювань нервової системи. Поширення епілепсії в загальній популяції більшості країн Європи складає 5-10 випадків на 1000 населення, тоді як в Україні від недуги страждають у середньому 7–12 осіб на 1 000 населення. Згідно з даними більшості епідеміологічних досліджень, які були проведені в нашій країні та за кордоном, на сьогодні спостерігається зростання питомої частки епілепсії в загальній структурі захворювань нервової системи від 0,5 до 0,8–1,2%. Поширення епілепсії в

1995 році складала 42,2 на 100 тис. населення, за наступний час спостерігали поступове зростання цього показника до 64,5 на 100 тис. населення в 2004 році, практично в 1,5 раза. Динаміка захворюваності на епілепсію також виявила поступове зростання цього показника від 4,5 на 100 тис. населення в 1994 році до 6,8 на 100 тис. населення у 2004 році. Поширення епілепсії в Україні в 2005 році знижувалася і складала 60,6 на 100 тис. населення, а захворюваність – 6,6 на 100 тис. населення. Усього в 2005 році в нашій країні було зареєстровано приблизно 23 тис. хворих на генералізовану та парціальну епілепсію, у тому числі з діагнозом, встановленим вперше в житті, – 2 тис. 519 пацієнтів. Найбільш високі показники поширення та захворюваності на епілепсію були відмічені у Волинській, Закарпатській та Черкаській областях; найменші показники – у Львівській та Тернопільській областях [1].

Четвертий етап полягає у вивченні системи надання спеціалізованої медичної допомоги (МД) для епілептичних хворих в стаціонарних та амбулаторних умовах з виділенням проблемних питань, їх практичної діяльності, які мають безпосереднє відношення до забезпечення лікарськими засобами.

На даний час в Україні наданням допомоги хворим на епілепсію займаються як психіатри (як це було в радянські часи), так і невропатологи (як це повинно бути). У медичних закладах розвинених країн світу спеціалізовану медичну допомогу хворим на епілепсію надають невропатологи; відповідно до МКХ-10 (міжнародна класифікація хвороб) епілепсія належить до неврологічних захворювань – G-40.

Зокрема, нами було виділено такі проблемні питання: наявність інформаційного забезпечення серед лікарів про препарати, які застосовують для лікування епілепсії, їх властивості; особливості роботи з даною групою пацієнтів та їх родинями, особливості медичного забезпечення хворих на епілепсію необхідними препаратами тощо. Принциповим питанням є наявність лікувально-методичної допомоги таким закладам з боку вищих (територіальних) медичних університетів.

Проблемними питаннями є наявність належного рівня інтеграції медичної та фармацевтичної допомоги (обґрунтування потреби в ЛЗ, їх належного зберігання, своєчасного забезпечення хворих, інформаційного забезпечення лікарів та провізорів про окремі препарати, дози, курси лікування, результати клінічних спостережень за дією препаратів специфічної дії.).

П'ятий етап. Вивчення системи надання спеціалізованої фармацевтичної допомоги.

Аналіз фармацевтичної складової допомоги

хворим на епілепсію починається з визначення питань про наявність спеціалізованих або частково профілізованих аптек (наприклад, з виготовленням екстемпоральних лікарських форм), їх кадрового забезпечення.

Принциповим є питання наявності профілізованого інформаційного забезпечення аптечних працівників, інших спеціалістів фармації в інформації про ЛЗ специфічної дії, їх взаємодію між собою, з іншими лікарськими засобами, фармакокінетику, фармакодинаміку, біоеквівалентність тощо. Інтегрально мова йде про наявність інформаційних матеріалів для фармацевтичної опіки хворим на епілепсію, членам їх родини. В даному напрямку проведені дослідження, які вивчають потребу в інформації про ПЕП серед аптечних працівників. У результаті дослідження з'ясовано, що 92,5 % провізорів потребують спеціалізованого інформаційного забезпечення про ПЕП.

Об'єктом детального аналізу має бути практика визначення потреби в ЛЗ для цієї категорії хворих, формування товарних запасів, безпечнішого постачання, фінансові елементи.

Шостий етап полягає у виділенні питань, які є сферою компетенції одночасно підсистеми медичної та фармацевтичної допомоги і можуть розглядатися як критерії єдності їх надання.

Існують дослідження щодо співпраці між лікувально-профілактичними установами, які надають допомогу дітям зі спеціалізованим аптекою матері та дитини, допомоги хворим на ВІЛ/СНІД. Відсутні дані літератури про відповідну інтеграцію медичної та фармацевтичної допомоги при фармакотерапії хворих на епілепсію.

Зокрема, відповідна співпраця полягає у формуванні належного арсеналу ЛЗ у повному асортименті, який відповідає сучасним вимогам з відповідною системною увагою та взаємодією при плануванні потреби у вказаних препаратах.

З врахуванням одночасно, важкої та важливої специфіки епілепсії, яка полягає у практичному включенні цілої родини хворого до організації процесу належного лікування, принципове значення має забезпечення повної ідентичності інформації від лікаря та від фармацевта про всі аспекти фармакотерапії, способи її застосування, специфічність дії окремих препаратів тощо.

Сьомий етап. Пошук шляхів оптимізації ФД у єдності з МД, зокрема, за рахунок інформатизації процесів управління фармацевтичною допомогою.

Передбачено створення спеціалізованої аптеки для забезпечення хворих на епілепсію у комплексі з ЦРЛ з інформатизацією процесів одержання, зберігання, контролю за відпуском, плануванням індивідуальної потреби.

Висновки. Запропоновано багатоаспектну методику аналізу факторів, які формують фар-

мацевтичну та медичну допомогу хворим на епілепсію, а також їх інтеграцію.

У даному дослідженні також наведено результати певних етапів даної методики, виділено проблемні питання для даної галузі.

Література

1. Волошин П.В. Аналіз поширеності та захворюваності на нервові хвороби в Україні / П.В. Волошин, Т.С. Міщенко, Є.В. Лекомцева. [Електронний ресурс].- Режим доступу: <http://neurology.mif-ua.com/archive/issue-2500/article-2504/>
2. Грем О.Ю. Оптимізація фармацевтичної допомоги хворим на цукровий діабет 2 типу (модель діяльності клінічного провізора): автореф. дис. ... канд. фарм. наук. – Львів, 2007.
3. Гриньків Я.О. Проблеми управління системою надання фармацевтичної допомоги хворим на епілепсію // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2009. – № 5(7). – С. 34-40.
4. Заліська О.М. Оптимізація лікарського забезпечення урологічних хворих у стаціонарі: автореф. дис. ... канд. фарм. наук. – Львів, 1997. – 22с.
5. Майнич Ю.В. Оптимізація лікарського забезпечення дітей з інфекційними захворюваннями: автореф. дис. ... канд. фарм. наук. – Львів, 2009. – 22с.
6. Биалер М. Взаимодействие лекарственных препаратов при лечении эпилепсии / М. Биалер // Журнал неврологии и психиатрии. – 2005. – Т. 105, № 9. – С. 59-60.
7. Булахова Л.О., Саган О.М., Зинченко С.И. Детская

Запропонований методичний підхід може бути застосований для моніторингу процесів надання спеціалізованої фармацевтичної допомоги і в інших галузях медицини.

- психоневрология. – К. : Здоров'я, 2001 – 496 с.
8. Громов С.А. Топамакс в лечении эпилепсии / С.А. Громов, Л.В. Липатова // Журнал неврологии и психиатрии. – 2005. – Т. 105, № 5. – С. 28-31.
9. Специализированная аптека / Б.Л. Парновский, Д.С. Волох, А.В. Знаевская. – К.: "Здоровья", 1988. – 21 с.
10. Толочко В.М. Совершенствование организации лекарственной помощи матерям и детям / В.М. Толочко, О.Г. Омельченко // Фармация. – 1985. – № 3. – С. 62-93.
11. Федин А.И. Лечение эпилепсии [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [http:// www.rlsnet.ru/articles_442.htm](http://www.rlsnet.ru/articles_442.htm).
12. Побічна дія протиепілептичних засобів нового покоління у дорослих пацієнтів / О.І. Ємельянова, М.А. Філоненко, Л.О. Громов // Современные проблемы токсикологии. – 2006. – № 1. – С. 33-36.
13. Юрьев К.Л. Медикаментозное лечение эпилепсии у взрослых пациентов: обзор доказательных клинических рекомендаций / К.Л. Юрьев // Український медичний часопис. – 2004. – № 4 (42). – С. 5-27.
14. Лікування епілепсії [Електронний ресурс].- Режим доступу: <http://www.bsmu.edu.ua/files/division/%D0%9A%.doc>

ОБРАБОТКА И АПРОБАЦИЯ ЭЛЕМЕНТОВ МОНИТОРИНГА МЕТОДОЛОГИИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ ЭПИЛЕПСИЕЙ

Я. О. Гриньків, Б. Л. Парновский, У. Я. Янишин

Львовский национальный медицинский университет

Резюме: предложена многоаспектная методика анализа факторов, формирующих фармацевтическую и медицинскую помощь больным с эпилепсией и их интеграцию.

Ключевые слова: системный анализ, эпилепсия, проблемные вопросы, противозепилептические препараты, фармацевтическая помощь.

WORKING AND APROBATION OF MONITORING ELEMENTS OF METHODOLOGY OF PHARMACEUTICAL CARE IN THE SICK WITH EPILEPSY

Ya. O. Hrynkyv, B. L. Parnovskyi, U. Ya. Yanyshyn

Lviv National Medical University

Summary: there was presented the polyaspestouc methology of factors analysis, that form pharmaceutic and medical care in patients with epilepsy and their integration as well.

Key words: system analysis, epilepsy, problematic question, antiepileptic preparations, pharmaceutic care.

Рекомендована д-м біол. наук, проф. І. М. Кліщем

УДК 615.225.2:547.857.4

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ АМОНІЄВИХ СОЛЕЙ 7- β -ЕТАНОАТ-8-ГІДРОГЕН 3-МЕТИЛКСАНТИНУ НА СИСТЕМНИЙ АРТЕРІАЛЬНИЙ ТИСК

© А. В. Таран, Б. А. Самура

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: проведено дослідження впливу амонієвих солей 7- β -етаноат-8-гідроген 3-метилксантину на системний артеріальний тиск лабораторних тварин. Виявлено, що найвираженішу гіпотензивну дію виявила сполука № 4, яка знижувала артеріальний тиск піддослідних тварин на 25,5 мм рт.ст. і перевищувала препарат порівняння папаверину гідрохлорид.

Ключові слова: амонієві солі 7- β -етаноат-8-гідроген 3-метилксантину, гіпотензивна активність.

Вступ. Важливою проблемою сучасної медицини залишається лікування серцево-судинних захворювань. В Україні перше місце посідає смертність від хвороб серцево-судинної системи [10]. Артеріальна гіпертонія є однією з найпоширеніших хронічних захворювань людини. Згідно з даними ВООЗ, на артеріальну гіпертонію хворіють від 15 до 30 % дорослого населення. З віком поширення цього захворювання збільшується. Високий артеріальний тиск є основним ризик-фактором підвищеної захворюваності та смертності від таких патологій, як інсульт, ішемічна хвороба серця, серцева недостатність та хронічна ниркова недостатність [11, 12, 13]. Проблема своєчасного лікування артеріальної гіпертонії є найважливішою через її значну поширеність та інвалідизацію [1, 6, 7, 15].

Для лікування гіпертензивних станів застосовують комбіновану фармакотерапію, яка включає діуретик гідрохлортіазид і гіпотензивні препарати "Лорсартан", "Валсартан", "Ірбесартан", що одночасно впливають на серцево-судинну систему і видільну функцію нирок [14, 16, 17]. Проте поряд з гіпотензивним ефектом сучасні гіпотензивні препарати можуть викликати небажані побічні реакції, які знижують ефективність лікування гіпертонічної хвороби.

Тому пошук гіпотензивних засобів є актуальним завданням сучасної експериментальної фармакології. Останніми роками велику увагу приділяють синтезу нових похідних ксантину. З метою модифікації молекул ксантину поліпшення їх динамічних властивостей, синтезовані нові сполуки серед 7,8-дизаміщених 3-метилксантину [7, 9].

Дослідження виконане відповідно до основного плану науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету і є фрагментом НДР «Створення нових лікарських препа-

ратів» (№ державної реєстрації 0108U007008).

Мета роботи – вивчення впливу амонієвих солей 7,8-дизаміщених 3-метилксантину на системний артеріальний тиск і функцію дихання у експериментальних тварин.

Методи дослідження. Об'єкти дослідження – 5 амонієвих солей 7- β -етаноат-8-гідроген 3-метилксантину. Структура синтезованих речовин підтверджена за допомогою сучасних фізико-хімічних методів елементного аналізу, УФ-, ІК-, ПМР- і мас-спектрометричних методів дослідження, а чистота синтезованих речовин контролювалася методом тонкошарової хроматографії.

Експерименти проведені у гострих дослідах на кішках масою 2,0 – 2,5 кг в умовах етамінал-натрієвого (50 мг/кг) наркозу. Для попередження зсідання крові проводили внутрішньовенне введення гепарину із розрахунку 1000 ОД/кг маси тварин. Артеріальний тиск реєстрували у загальній сонній артерії за допомогою ртутного манометра Людвіга. Одноразово проводили реєстрацію амплітуди і частоти дихальних рухів, використовуючи капсулу Марєя [2, 7].

Розчини досліджуваних сполук виготовляли в стерильному фізіологічному розчині і вводили в стегнову вену в дозі 0,05 ЛД₅₀. За препарат порівняння було обрано спазмолітичний гіпотензивний препарат папаверину гідрохлорид.

При проведенні експериментальних досліджень тварини знаходилися в стандартних умовах згідно з нормами і принципами Директиви Ради ЄС з питань захисту хребетних тварин, яких використовували для експериментальних та інших наукових цілей [2].

Всі отримані експериментальні дані обробляли з використанням комп'ютерної програми «Microsoft Excel 2000» та за допомогою методів варіаційної статистики із застосуванням коефіцієнта Стюдента. Недостовірними вважали роз-

ходження з контролем при $p > 0,05$ [4].

Результати й обговорення. Експериментальні дані дослідження впливу амонієвих солей 7- β -етаноат-8-гідроген 3-метилксантину представленні в таблиці 1. Встановлено, що серед вивчених сполук більшість речовин після внутрішньовенного введення проявляють помірну гіпотензивну дію. Так, через 5 хв після внутрішньовенного введення піперидинію 3-метилксантиніл-7-етаноат (спол. № 1), в дозі 9,3 мг/кг

спостерігали зниження артеріального тиску на 44 мм рт. ст. (31,7%) та зменшення частоти серцевих скорочень на 15,2% і збільшення вольтажу комплексу QRS на 7,5%. Через 15 хв артеріальний тиск був нижчий від початкового рівня на 39 мм рт. ст. (28,1%) та спостерігали зменшення частоти серцевих скорочень на 10,6%, а через 30 хв артеріальний тиск був нижчий від початкового рівня на 34 мм рт. ст. (24,5%). Гіпотензивний ефект спостерігали протягом 35-45 хвилин.

Таблиця 1. Вплив амонієвих солей 7- β -етаноат-8-гідроген 3-метилксантину і папаверину гідрохлориду на системний артеріальний тиск (n=5)

Сполука	Доза, мг/кг	Артеріальний тиск в мм рт.ст. після введення сполук через ... хвилин							
		Початковий	5	15	30	45	60	75	90
1	9,3	139,0 \pm 4,4	95,0 \pm 5,3*	100,0 \pm 5,9*	115,0 \pm 4,7	139,0 \pm 4,5	139,0 \pm 5,7	140,0 \pm 4,5	140,0 \pm 4,5
2	11,8	138,2 \pm 4,2	103,8 \pm 4,2*	116,9 \pm 5,1	120,5 \pm 5,1	138,0 \pm 3,9	138,0 \pm 4,5	138,0 \pm 6,0	138,0 \pm 4,5
3	14,8	134,9 \pm 6,7	100,0 \pm 6,3*	115,6 \pm 4,7*	128,5 \pm 5,4	135,0 \pm 4,1	134,0 \pm 6,1	136,0 \pm 5,9	136,0 \pm 4,7
4	19,8	142,0 \pm 5,1	90,5 \pm 4,7**	101,5 \pm 5,3*	112,5 \pm 4,3*	123,0 \pm 4,7	130,0 \pm 5,9	138,0 \pm 6,1	142,0 \pm 6,3
5	17,0	138,7 \pm 5,9	98,5 \pm 4,2***	106,3 \pm 4,1*	110,8 \pm 5,1	119,0 \pm 6,4	130,0 \pm 4,9	138,0 \pm 5,4	139,0 \pm 6,1
Папаверину гідрохлорид	10,0	141,2 \pm 6,2	115,2 \pm 5,1	120,0 \pm 4,3	122,0 \pm 5,0	141,0 \pm 4,6	140,8 \pm 4,7	141,0 \pm 5,6	141,0 \pm 4,6

Примітка «*», «**» – достовірність результатів при $p < 0,05$ і $p < 0,01$ відповідно.

Менший гіпотензивний ефект спостерігали після внутрішньовенного введення морфолінію 3-метилксантиніл-7-етаноат (спол. № 2). В дозі 11,8 мг/кг через 5 хв системний артеріальний тиск знизився на 34,4 мм рт. ст. (24,9%). Дана сполука не впливає на частоту і амплітуду дихальних рухів. Гіпотензивний ефект спостерігали протягом 25–30 хвилин.

Короткочасний гіпотензивний ефект спостерігали після внутрішньовенного введення 2'-гідроксиетиламонію 3-метилксантиніл-7-етаноату (спол. № 3). Через 5 хв після внутрішньовенного введення сполуки № 3 в дозі 14,8 мг/кг спостерігали зниження артеріального тиску на 29,9 мм рт. ст. (22,2%), потім артеріальний тиск поступово підвищувався до початкових величин протягом 35–45 хвилин.

Найвираженіший гіпотензивний ефект виявив піперазиній 3-метилксантиніл-7-етаноату (спол. № 4), який через 5 хв після внутрішньовенного введення в дозі 19,8 мг/кг знижував системний артеріальний тиск на 51,5 мм рт. ст. (36,3%; $p <$

0,05) з одночасним збільшенням амплітуди (на 42%; $p < 0,05$) та частоти дихальних рухів (на 24%; $p < 0,05$). Через 15 хв артеріальний тиск залишався нижче початкового рівня на 40,5 мм рт. ст. ($p < 0,05$), а частота і амплітуда дихальних рухів нормалізувались до початкових показників, через 30 і 45 хв артеріальний тиск був нижчий початкового рівня на 29,5 мм рт. ст. і 19 мм рт.ст., відповідно. Потім артеріальний тиск вирівнювався поступово до початкових величин. Гіпотензивний і стимулювальний ефект сполуки № 4, на систему органів дихання спостерігали протягом 80–90 хвилин.

Гіпотензивний ефект спостерігали також після внутрішньовенного введення N,N-ди(β -гідроксиетил)амонію 3-метилксантиніл-7-етаноату (сполука № 5) в дозі 17 мг/кг, системний артеріальний тиск через 5 хв після внутрішньовенного введення знизився на 40,2 мм рт. ст. ($p < 0,05$). На тлі гіпотензивного ефекту спостерігали збільшення амплітуди і зменшення частоти дихальних екскурсій протягом 5 хв, а че-

рез 7–10 хв ймовірного впливу на частоту і амплітуду дихальних екскурсій сполука № 5 не проявляла.

Еталонний препарат порівняння папаверину гідрохлорид викликав зменшення системного артеріального тиску на 26 мм рт. ст. (18,4 %). Гіпотензивний ефект спостерігали протягом 35–45 хвилин.

Аналізуючи результати вивчення впливу амонієвих солей 7- β -етаноат-8-гідроген 3-метилксантину на системний артеріальний тиск лабораторних тварин, необхідно зазначити тенденцію гіпотензивної активності у всіх 8 сполук. Це можна пояснити тим, що досліджувані сполуки є структурними аналогами похідних 3-метилксантину, для яких характерна гіпотензивна дія, що підтверджено експериментальними даними деяких авторів [6].

Таким чином, серед досліджених 5 амонієвих

солей 7- β -етаноат-8-гідроген 3-метилксантину найвираженішу гіпотензивну дію мала сполука № 4 – піперазиній 3-метилксантиніл-7-етаноат, після внутрішньовенного введення якої спостерігали зниження артеріального тиску на 51,5 мм рт. ст. (36,3% $p < 0,05$) з одночасним прискоренням дихальних рухів і частоти серцевих скорочень. Гіпотензивний ефект спостерігали протягом 80-90 хвилин.

Висновки. 1. У результаті проведених досліджень встановлено, що сполука № 4 знижує артеріальний тиск піддослідних тварин на 25,5 мм рт. ст. і перевищувала препарат порівняння папаверину гідрохлорид.

Амонієві солі 7- β -етаноат-8-гідроген 3-метилксантину є перспективною групою органічних сполук для подальшого синтезу та фармакологічного скринінгу з метою створення на їх основі ефективних гіпотензивних препаратів.

Література

1. Волков В.С. Контроль артериальной гипертонии среди населения: состояние проблемы (по результатам эпидемиологического исследования) / В.С. Волков, Д.Ю. Платонов // Кардиология. – 2001. – Т.41, № 9. – С. 22-25.
2. Доклінічні дослідження лікарських засобів / [за ред. О.В. Стефанова]. – К.: Авіцена, 2001. – 528 с..
3. Дрогвоз С. М. Побочное действие лекарств. Учебник-справочник / под ред. С. М. Дрогвоз / С. М. Дрогвоз, А. П. Гудзенко, Я. А. Бутко. – Харьков: СИМ, 2010. – С. 235-244.
4. Киреев И. В. Влияние фуксамета на метаболические процессы при питуитриновой гипертонии / И. В. Киреев // Запорожский медицинский журнал. – 2009. – Т. 11, № 3. – С. 91-96.
5. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. – К.: МОРИОН, 2000. – 320 с.
6. Машковский М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. – [изд. 15-е, перераб., испр. и доп.] – М.: «Издательство Новая волна», 2009. – 1206 с.
7. Сапегина С.Л., Самура Б.А., Киреев И.В. Гипотензивная активность пиперазинозамещенных 3-метилксантина // Оптимизация создания лек. препаратов: сб. тр. науч.-практ. семинара по созданию и апробации новых лек. средств. Т.10. – Белгород, 1999. – С. 210-213.
8. Сернов Л.Н. Элементы экспериментальной фармакологии / Сернов Л.Н., Гацура В.В. – М., 2000.-352 с.
9. Синтез 7,8-дизамещенных производных теофиллина, проявляющих гипотензивную, аналептическую и диуретическую активность / Б.А. Прийменко, Ю.В. Строкин, Д.В. Свентух [и др.] // Запорожский медицинский журнал. – 2004. – Т. 2, № 1. – С. 23-25.
10. Сіренко Ю. М. Артеріальна гіпертензія / Ю. М. Сіренко

ко [2-ге вид., доп.]. – К.: МОРИОН, 2002. – 204 с.

11. Шкапо В.П. Факторы риска у больных артериальной гипертонией в организованной популяции г. Харькова // Материалы науч. тр. республиканской науч.-практ. конф. “Роль первичной и вторичной профилактики основных терапевтических заболеваний в улучшении качества жизни”. – Харьков, 2001. – С. 140.
12. Caffeine attenuates the duration of coronary vasodilation and changes in hemodynamics induced by regadenoson (CVT-3146), a novel adenosine A_{2A} receptor agonist / G. Zhao, E. Messina, X. Xu [et al.] // J. Cardiovas. Pharmacol. 2007. – Vol. 49, № 6 – P. 369–375.
13. Lasserson D.S. Initial management of suspected transient cerebral ischaemia and stroke in primary care: implications of recent research / D.S. Lasserson // Postgrad. Med. J. – 2009. – № 85. – P. 422–427.
14. Malacco E. Antihypertensive efficacy of zofenopril plus hydrochlorothiazide fixed combination for treatment in metabolic syndrome / Malacco E., Omboni S. // Adv. Ther. – 2007. – Vol. 24, № 5. – P. 1006–1015.
15. Neldam S. Results of increasing doses of hydrochlorothiazide in combination with an Angiotensin receptor blocker in patients with uncontrolled hypertension / Neldam S., Edwards C. // J. Clin. Hypertens (Greenwich). – 2008. – Vol.10, №8. – P. 612–618.
16. Ofili E.O. Efficacy and safety of fixed combinations of irbesartan/hydrochlorothiazide in hypertensive women: the inclusive trial / Ofili E.O., Cable G., Neutel J.M. // J. Womens Health. – 2008. – Vol.17, № 6. – P. 931–938.
17. Synergistic effect of theophylline and procaterol on interleukin-5-induced degranulation from human eosinophils / Fujisava Takao, Kato Yoshiko, Terada Akihiko [et al.] // J. Asthma. – 2002. – Vol. 39. – № 1. – P. 21–27.

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ АММОНИЕВЫХ СОЛЕЙ 7- β -ЭТАНОАТ-8-ГИДРОГЕН 3-МЕТИЛКСАНТИНА НА СИСТЕМНОЕ АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ

А. В. Таран, Б. А. Самура

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: проведено исследование влияния аммониевых солей 7- β -этанойт-8-гидроген 3-метилксантина на системное артериальное давление лабораторных животных. Обнаружено, что наиболее выраженное гипотензивное действие проявило соединение № 4, которое снижало артериальное давление подопытных животных на 25,5 мм рт. ст. и превышало препарат сравнения папаверина гидрохлорид.

Ключевые слова: аммониевые соли 7- β -этанойт-8-гидроген 3-метилксантина, гипотензивная активность.

RESEARCH OF INFLUENCE OF AMMONIUM SALTS OF 7- β -ETANOAT-8-GIDROGEN 3-METILKSANTIN ON SYSTEM ARTERIAL TENSION

A. V. Taran, B. A. Samura

National Pharmaceutical University, Kharkiv

Summary: research of influence of ammonium salts of 7- β -etanoat-8-gidrogen 3-metilksantin is conducted on the system arterial tension of laboratory animals. It was discovered that the most expressed hypotension action was shown by substance № 4, which reduced the arterial tension of experimental animals on 25,5 mm of mer. col. and exceeded preparation of comparison of papaverin hydrochlorid.

Key words: ammonium salts of 7- β -etanoat-8-gidrogen 3-metilksantin, hypotension activity.

Рекомендована д-м біол. наук, проф. І. М. Кліщем

УДК 577.121.7:616-055.4:577.24

ДІЯ ІНОКСАРИЛУ НА СТАН ПЕРИФЕРІЙНОЇ КРОВІ ЩУРІВ НА МОДЕЛІ ХРОНІЧНОЇ ГЕМІЧНОЇ ГІПОКСІЇ

© Н. М. Кононенко, Д. В. Гаман, М. В. Рибалкін

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: проведено порівняння дії іноксарилу і мексидолу на стан периферійної крові щурів в умовах хронічної гемічної гіпоксії. Встановлено, що іноксарил активує синтез гемоглобіну, а в окремі терміни впливає на посилення еритропоезу. За дією на кров не поступається мексидолу.

Ключові слова: гемічна гіпоксія, антиоксиданти, кров, іноксарил.

Вступ. Серцево-судинні і цереброваскулярні захворювання найчастіша причина смертності у всьому світі. Вивчення механізмів пошкодження тканин при судинних катастрофах привело до виявлення найбільш значущих патофізіологічних процесів [1].

Найбільш універсальними патологічними станами, що виникають при максимально широкому

спектрі захворювань (будь-які форми дихальної, серцево-судинної недостатності, крововтрата, ішемія мозку і міокарда, порушення мозкового або периферійного кровообігу та ін.) є гіпоксія і неконтрольовані вільнорадикальні реакції [2].

При гіпоксії спостерігають порушення окиснювальних процесів у тканинах, що виникає при недостатньому надходженні кисню або пору-

шенні його утилізації в процесі біологічного окиснення (киснева недостатність, голодування); порушення функціонування цитоплазматичних і ендоплазматичних мембран, які можуть проявлятися у вигляді зниження величини потенціалу спокою клітинної мембрани; зміни функціонування транспортних систем; порушення їх проникності [3].

Фармакотерапія серцево-судинних і цереброваскулярних захворювань практикує використання цілого комплексу препаратів різної спрямованості дії. Насамперед, до них належать антигіпоксанти і антиоксиданти, вазоактивні засоби, ноотропи та ін. [4]. Особливий інтерес становить розробка і впровадження в клінічну практику препаратів, які, з одного боку, діють на різні ланки патогенезу гіпоксії та ішемії тканин, а, з іншого боку – дозволяють скоротити традиційно тривалі терміни терапії і виключити поліпрагмазію [5]. За даними літератури, антигіпоксичні властивості будь-якої сполуки пов'язані з її можливістю запобігати грубим гематологічним змінам або нівелювати їх.

Мета роботи – вивчення впливу нового похідного α -ариламідо- α -(2-оксоіндолініліден-3)-оцтової кислоти, з умовною назвою іноксарил, на периферійну кров щурів в умовах хронічної гемічної гіпоксії.

Методи дослідження. Експеримент виконано на 40 нелінійних білих щурах обох статей масою (200 ± 10) г. Модель хронічної гемічної гіпоксії відтворювали за модифікованою нами методикою О. Е. Макушкіної [6]. Тваринам у першу і третю добу досліду підшкірно вводили натрію нітрит в дозі 50 мг/кг маси тіла. Досліджувану сполуку в дозі 10% ЛД₅₀ (ЛД₅₀=3166,7 мг/кг) тварини отримували один раз на добу внутрішньошлунково у вигляді водної суспензії з додаванням твіну-80. Рефренс-препарат – мексидол вводили внутрішньошлунково в дозі 100 мг/кг. Тварини контрольної групи отримували суміш дистильованої води і твіну-80.

Кров для дослідження брали з яремної вени на 3-тю, 5-ту, 7-ту та 10-ту добу досліду. Кількість еритроцитів, лейкоцитів визначали меланжерним методом з подальшим підрахунком у камері Горяєва [7], формулу білої крові – шляхом мікроскопії «мазка» крові на склі [8], швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) – мікрометодом Панченкова [9], гемоглобін (Hb) – колориметричним методом у гемометрі ГС-2 [10].

Результати й обговорення. Встановлено, що на першу добу експерименту у тварин з хронічною гемічною гіпоксією достовірних змін у периферійній крові не виявлено порівняно з інтактними тваринами (табл. 1).

Таблиця 1. Картина периферійної крові на першу добу хронічної гемічної гіпоксії ($\bar{x} \pm Sx$, $p > 0,05$)

Показник крові	Умови досліду	
	хронічна гемічна гіпоксія	інтактні
еритроцити	7,55±0,41	7,5±0,4
НЬ	142,00±3,0	144,00±3,05
кольоровий показник	0,80±0,09	0,81±0,07
лейкоцити	11,93±0,65	11,8±0,6
еозинофіли	1,05±0,2	1,0±0,3
нейтрофіли	25,8±1,0	26,0±1,0
паличкояд.	8,1±0,6	8,0±0,5
сегментояд.	18,0±0,5	18,0±0,5
лімфоцити	68,7±0,95	69,0±0,9
моноцити	3,03±0,3	3,0±0,4
ШОЕ	2,71±0,25	2,7±0,3

На 3-тю добу у тварин контрольної групи достовірно збільшилася кількість еритроцитів, лейкоцитів, концентрація гемоглобіну, ШОЕ порівняно з відповідними показниками щурів інтактної групи (табл. 2), при цьому різниці у формулі білої крові виявити не вдалося.

Під впливом іноксарилу вміст гемоглобіну в крові щурів підвищувався, але не перевищував аналогічний показник у тварин контрольної групи та щурів, які отримували мексидол. Решта показників мала схожу динаміку, яка практично не відрізнялася між групами.

На 5-ту добу розвитку патологічного процесу у щурів, які не отримували лікування, на тлі еритроцитозу, відбувалася нормалізація основних гематологічних показників.

Аналогічні зміни спостерігали під впливом мексидолу. Разом з тим введення іноксарилу сприяло підвищенню рівня гемоглобіну та еритроцитів, що достовірно перевищувало відповідні показники контрольних тварин та щурів, які отримували мексидол. При цьому статистично достовірної різниці в показниках білої крові не виявлено.

Таблиця 2. Картина периферійної крові щурів при хронічній гемічній гіпоксії

Умови досліджу	Показник крові									
	еритроцити, 10 ¹² /л	Hb, г/л	КП	лейкоцити, 10 ⁹ /л	Еозинофіли	нейтрофіли		лімфоцити	моноцити	ШОЕ, мм/год
						паличкочод.	сегментод.			
3-тя доба										
іноксарил	8,0±0,3 */**	150±3,0 */**	0,80±0,1	13,4±0,5 */**	1,1±0,3	8,1±0,4	19,9±1,5	68,9±0,9	3,0±0,4	3,8±0,2 */**
мексидол	8,4±0,3 */**	158±3,0 */**	0,81±0,1	13,4±0,5 */**	0,9±0,3	7,9±0,5	17,8±0,5	68,8±0,9	2,9±0,4	4,1±0,1 **
контроль	8,7±0,2 **	166±0,7 **	0,8±0,1	13,1±0,3 **	1,3±0,3	7,8±0,5	18,6±0,5	68,0±0,8	3,1±0,4	3,9±0,2 **
інтактні	7,5±0,4	144±3,1	0,81±0,1	11,8±0,6	1,0±0,3	8,0±0,5	18,0±0,5	69,0±0,9	3,0±0,4	2,7±0,3
5-та доба										
іноксарил	9,6±0,3 */**	168±4,0 */**	0,80±0,1	11,6±0,5	1,1±0,3	8,1±0,4	19,9±0,5	68,9±0,9	3,0±0,4	2,7±0,5
мексидол	8,9±0,3	153±3,0	0,81±0,1	11,4±0,5	0,9±0,3	7,9±0,5	17,8±0,5	68,8±0,9	2,9±0,4	2,9±0,4
контроль	8,7±0,2	156±0,7	0,8±0,1	12,1±0,3	1,3±0,3	7,8±0,5	18,6±0,5	68,0±0,8	3,1±0,4	2,7±0,3
інтактні	7,5±0,4	144±3,1	0,81±0,1	11,8±0,6	1,0±0,3	8,0±0,5	18,0±0,5	69,0±0,9	3,0±0,4	2,6±0,3
7-ма доба										
іноксарил	10,9±0,3	170±4,0 */**	0,80±0,1	11,6±0,5	1,1±0,3	8,1±0,4	19,9±1,5	68,9±0,9	3,0±0,4	2,6±0,1
мексидол	8,6±0,3	153±3,0 */**	0,81±0,1	11,4±0,5	0,9±0,3	7,9±0,5	17,8±0,5	68,8±0,9	2,9±0,4	2,8±0,4
контроль	7,7±0,2	142±0,7 **	0,8±0,1	13,1±0,3	1,3±0,3	7,8±0,5	18,6±0,5	68,0±0,8	3,1±0,4	2,9±0,5
інтактні	7,5±0,4	144±3,1	0,81±0,1	11,8±0,6	1,0±0,3	8,0±0,5	18,0±0,5	69,0±0,9	3,0±0,4	2,6±0,2
10-та доба										
іноксарил	11,5±0,3	168±4,0 */**	0,80±0,1	11,6±0,5	1,1±0,3	8,1±0,4	19,9±1,5	68,9±0,9	3,0±0,4	2,6±0,1
мексидол	8,7±0,3	150±2,0 */**	0,81±0,1	11,4±0,5	0,9±0,3	7,9±0,5	17,8±0,5	68,8±0,9	2,9±0,4	2,8±0,4
контроль	7,6±0,2	144±0,7	0,8±0,1	13,1±0,3	1,3±0,3	7,8±0,5	18,6±0,5	68,0±0,8	3,1±0,4	2,9±0,5
інтактні	7,5±0,4	142±1,8	0,81±0,1	11,8±0,6	1,0±0,3	8,0±0,5	18,0±0,5	69,0±0,9	3,0±0,4	2,6±0,2

Примітки: *p<0,05 – відносно контролю; ** p<0,05 – відносно інтактних тварин.

На 7-му добу ми спостерігали тенденція до зниження гемоглобіну в крові щурів контрольної групи, тоді як решта показників коливалася в межах норми.

Концентрація гемоглобіну під впливом іноксарилу залишалася підвищеною порівняно з показниками щурів контрольної, інтактної груп і тварин, які отримували мексидол.

На 10-ту добу експерименту нами встановлено зменшення рівня гемоглобіну в крові тварин, яким не вводили фармакологічні засоби. Одночасно під впливом іноксарилу концентрація ге-

моглобіну залишалася на високих цифрах, що перевищувало відповідні показники тварин, які отримували мексидол.

Крім того, введення щурам іноксарилу в пізні терміни патологічного процесу приводило до посилення еритропоезу.

Висновки. Іноксарил в умовах хронічної гемічній гіпоксії активізує синтез гемоглобіну, а у віддалені терміни патологічного процесу (7-10-та доба) підсилює еритропоез, що перевищує дію мексидолу.

Література

1. Методи клінічних та експериментальних досліджень в медицині; / [Беркало Л. В., Бобович О. В., Боброва Н. О. та ін.] / За ред. І.П. Кайдашева. – Полтава, 2003. – 320 с.
2. Механизмы развития острой гипоксии и пути ее

фармакологической коррекции / [Евсеева М. А., Евсеев А. В., Вдвигцев В. А., Шабанов П. Д.] // Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапии. – 2008. – № 6 (1). – С. 2–24.

3. Зарубина И. В. Нейронаука. Нейропротекторные эффекты антигипоксанта антизола и триметазидина при острой гипоксии и ишемии мозга / [И. В. Зарубина, П. Д. Шабанов] // Междунар. научно-практич. журнал. – № 1. – 2005. – С. 8–11.
4. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям в лабораторной диагностике / В. С. Камышников. – М.: «МЕДпресс-информ», 2004. – 920 с.
5. Камышников В. С. Клинические лабораторные тесты от А до Я и их диагностические профили: справочное пособие / [В. С. Камышников]. – Минск: Беларусь, 2005. – 176 с.
6. Кушкун А. А. Руководство по лабораторным методам диагностики / [А. А. Кушкун] – М.: ГЭОТАР-Медиа», 2007. – 800 с.
7. Сопоставление антигипоксических и антиоксидантных свойств производных аминотиола и тиазининдола [Лукк Н. В., Зубина И. В., Шабанов П. Д.] // Эксперим. и клинич. фармакол. – 2009. – Т.72, № 4. – С. 36–42.
8. Макушкина Э.О. Защитно-адаптационные функции белков крыс при гемической гипоксии, вызванной хроническим поступлением нитрита натрия: автореф. дис.... канд. наук. / Э. О. Макушкина. – Фрунзе, 1979. – 24 с.
9. Аминотиоловые антигипоксанта при травматическом отеке мозга / Новиков В. Е., Понамарева Н. И., Шабанов П. Д. // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – Смоленск – Спб.: ЛВИ – Спб, 2008. – Т 6, № 3. – С. 3–56.
10. Фармакологические корректоры гипоксии / [Шабанов П.Д., Зарубин И.В., Новиков В.Е., Циган Е.Н.]; под. ред. А. Б. Делевикина. – Спб.: Н.-Л., 2010.

ДЕЙСТВИЕ ИНОКСАРИЛА НА СОСТОЯНИЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ КРЫС НА МОДЕЛИ ХРОНИЧЕСКОЙ ГЕМИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ

Н. Н. Кононенко, Д. В. Гаман, Н. В. Рыбалкин

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: проведено сравнение воздействия иноксарила и мексидола на состояние периферической крови крыс в условиях хронической гемической гипоксии. Установлено, что иноксарил активизирует синтез гемоглобина, а в отдельные сроки влияет на усиление эритропоэза. По своему воздействию на кровь не уступает мексидолу.

Ключевые слова: гемическая гипоксия, антиоксиданты, кровь, иноксарил.

INFLUENCE OF INOXARILE ON A PERIPHERAL BLOOD STATE OF RATS ON THE MODEL OF A CHRONIC HEMIC HYPOXIA

N. M. Kononenko, D. V. Hama, M. V. Rybalkin

National University of Pharmacy

Summary: the comparison of influence of inoxarile and mexidole of a sodium on a state of peripheral blood of rats in the conditions of chronic hemic hypoxia was carried out. It was set, that inoxarile labilizes synthesis of a hemoglobin and assists an amplification to an erythropoiesis in the remote period. Its influence on blood does not yield of a mexidole.

Key words: hemic hypoxia, antihypoxation, blood, inoxarile.

Рекомендована д-м біол. наук, проф. І. М. Кліщем

УДК 615.015.11:547.7.9

УЧАСТЬ ХОЛЕЦИСТОКІНІНЕРГІЧНОЇ СИСТЕМИ У МЕХАНІЗМІ АНОРЕКСИГЕННОЇ ДІЇ ЦИС-3-АРИЛІДЕН(ГЕТАРИЛІДЕН)-1,4-БЕНЗДІАЗЕПІН-2-ОНІВ

© А. А. Казакова, В. В. Годован

Одеський національний медичний університет

Резюме: як відомо, у процесах регуляції харчової поведінки бере участь рецепторна система холецистокініну (ССК). Проведені дослідження щодо вивчення одного з можливих механізмів анорексигенної дії сполук ряду цис-3-ариліден(гетариліден)-1,4-бенздіазепін-2-онів свідчать про те, що зниження апетиту щурів на тлі їх введення відтворюється за участю ССК-рецепторів, а саме підтипу ССК₂. Аналіз отриманих експериментальних даних про спектр нейрофармакологічної активності зазначених сполук дає підстави зробити висновок, що зазначені сполуки одночасно є лігандами обох підтипів ССК-рецепторів, різняться направленістю взаємодії з ними.

Ключові слова: похідні цис-3-ариліден(гетариліден)-1,4-бенздіазепін-2-онів, холецистокінінові рецептори, механізми анорексигенної дії.

Вступ. Регуляція харчової поведінки завжди привертала увагу фармакологів і клініцистів, однак останнім часом цей напрям досліджень набув особливої актуальності через проблему ожиріння, яка з кожним роком стає все гострішою. За даними літератури, за останні 20 років кількість людей, які страждають від надлишкової маси, зросло в 2,5-3 рази [6].

Як відомо, у керуванні харчовою поведінкою бере участь велика кількість гіпоталамічних пептидів, однак особливе місце серед них посідає гормон холецистокінін (ССК) [3]. Застосування природного пептиду ССК-8 як терапевтичного засобу обмежене через його низьку селективність та значну молекулярну масу [1]. Ці обставини зумовили створення численних хімічних модифікацій природного пептиду та його ендогенних фрагментів. Пошук високоактивних і селективних антагоністів і агоністів рецепторів холецистокініну як потенційних лікарських засобів для лікування хворих на різні захворювання центральної нервової і шлунково-кишкової системи відбувається, головним чином, за двома напрямками. По-перше, це модифікація природного пептиду, по-друге, – розробка не-пептидних селективних лігандів ССК₁- і ССК₂-рецепторів.

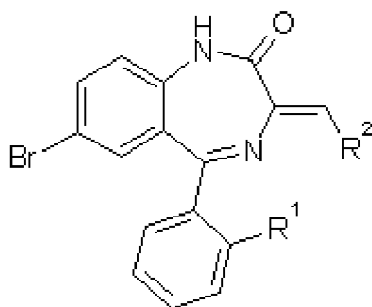
У цьому аспекті зростає інтерес до класу похідних 1,4-бенздіазепінового ряду. Раніше було показано, що похідні 3-заміщених 1,4-бенздіазепінів є лігандами бенздіазепінових рецепторів [4], але спектр їх нейрофармакологічної активності свідчить про можливу взаємодію також з іншими медіаторними системами у ЦНС. Відомо, що агоністи бенздіазепінових (БД) рецепторів (хлордіазепоксид, діазепам, флуразе-

пам і лоразепам) усувають центральні (тривогу, пригнічення харчової поведінки) і периферійні (посилення евакуації вмісту шлунка, виділення жовчі, панкреатичного соку) ефекти ССК-8. В електрофізіологічних дослідженнях продемонстровано, що дуже низькі дози агоністів БД-рецепторів (лоразепам, флуразепам, діазепам) блокують порушення пірамідальних клітин гіпокампу, викликані ССК-8 [1]. Серед нових похідних 3-аніліно-5-феніл-1,3-дигідро-2Н-1,4-бенздіазепін-2-онів були знайдені сполуки, які проявляють високий афінитет до обох підтипів холецистокінінових рецепторів ССК₁ та ССК₂ [4]. Розроблено ряд нових ахіральних 1,3,4-бензтріазепінів, аналогів 1,4-бенздіазепінів, які є антагоністами ССК₂-рецепторів і одночасно мають високу селективність до ССК₁-рецепторів [11].

Тому метою даної роботи було встановлення можливого холецистокінінергічного механізму анорексигенної дії нових цис-3-ариліден(гетариліден) похідних 1,4-бенздіазепінів.

Методи дослідження. Досліди проводили згідно з біоетичними вимогами на 36 щурах-самцях лінії Вістар масою 180-200 г, розведених у віварію Одеського національного медичного університету. Тварин утримували в звичайних умовах на стандартному харчовому раціоні.

Відповідно до методики «Анорексія» [10] проведено вивчення участі ССК-ергічної системи у механізмі анорексигенної дії похідних цис-3-ариліден(гетариліден)-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-онів наступної структури (рис. 1), синтезованих у Фізико-хімічному інституті ім. О. В. Богатського НАН України. Спочатку, протягом 2-х тижнів, у щурів виробляли навик приймання рідкої їжі. Потім у відібраних групах (n=6) тварин



- 1) R¹=Cl, R² = 4-OCH₃-C₆H₄;
2) R¹=Cl, R² = 3-Cl-C₆H₄;

Рис. 1. Структурна формула похідних цис-3-ариліден(гетариліден)-1,4-бенздіазепінів.

внутрішньоочеревинно вводили фізіологічний розчин натрію хлориду за день до досліду. Через 30 хв після ін'єкції тварин поміщали в камеру з рідкою їжею і реєстрували кожні 30 хв протягом 3-х год кількість споживаної їжі у кубічних сантиметрах. Контрольна група тварин повинна була споживати в середньому за 30 хв 7-8 см³. Наступного дня після 2-х год харчової депривації контрольної і дослідних груп тварин внутрішньоочеревинно вводили фізіологічний розчин і сполуки в суспензії з Twin-80 дозою 2 мг/кг. Через 30 хв після введення сполук 1–10 щурів допускали до їжі і фіксували кількість споживаної їжі (см³) протягом 3 год кожні 30 хв. Потім всі показники за кожним щуром підраховували і порівнювали з контрольним значенням.

Для встановлення ролі холецистокінінової системи в механізмі анорексигенної дії даного ряду сполук як фармакологічний аналізатор був

використаний проглумід. Проглумід (мілід) – неселективний антагоніст ССК-рецепторів, який знижує моторику шлунково-кишкового тракту та зменшує виділення шлункового соку [1], на сьогодні використовується для лікування хворих на виразкову хворобу шлунка і дванадцятипалої кишки. При поєднаному введенні фармакологічного аналізатора та досліджуваної сполуки спочатку вводився її розчин, потім – внутрішньоочеревинно розчин проглуміду дозою 10 мг/кг.

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою програми Microsoft Excel за методом обчислення середнього арифметичного та його рівня значимості за критерієм достовірності Ст'юдента [5].

Результати й обговорення. Раніше нами було показано, що в ряду 7-бром-5-арил-3-ариліден(гетараліден)-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-онів є сполуки, які у низьких дозах (2 мг/кг) мають анорексигенну активність, яка виражається в зниженні кількості спожитої рідкої їжі та зниженні апетиту у щурів. Як було встановлено, найвиразнішу анорексигенну активність у даному ряду проявляє сполука 2, що має у своїй структурі атом Cl в м-положенні, яка у 5 разів знижує кількість споживаної їжі протягом 3-х год порівняно з контрольною групою.

При поєднаному введенні неселективного антагоніста ССК-рецепторів проглуміду дозою 10 мг/кг та найбільш активної сполуки 2 дозою 2 мг/кг об'єм спожитої рідкої їжі зменшився на 96 % порівняно з контрольною групою (рис. 2). Сам проглумід дозою 10 мг/кг на 79 % відносно контролю знижував об'єм узятної рідкої їжі за методом «Анорексія».

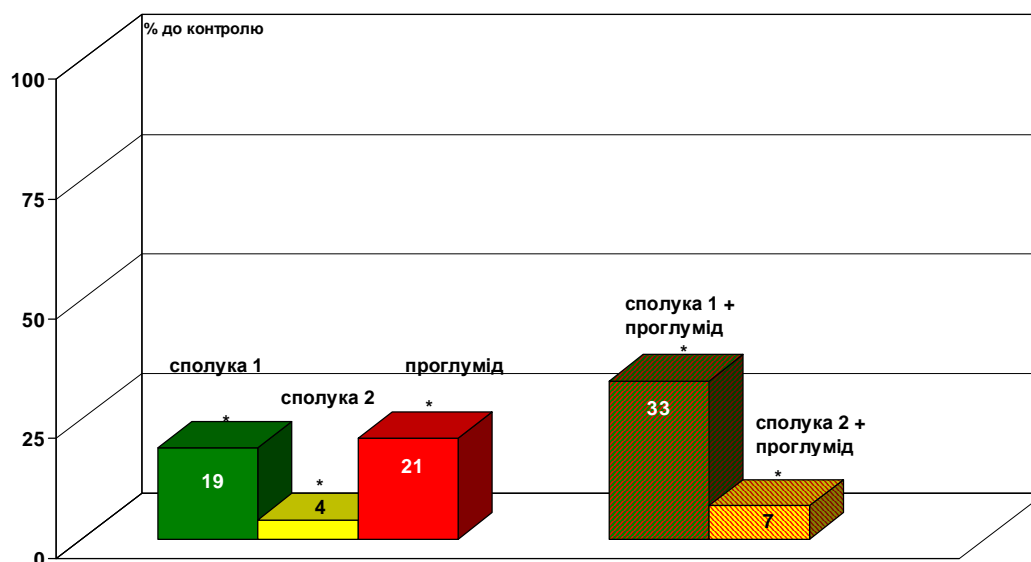


Рис. 2. Анорексигенна активність сполук 1, 2 (2 мг/кг) і проглуміду (10 мг/кг) при окремому та поєднаному введенні БАР з проглумідом (% споживання рідкої їжі щурами в дослідних групах відносно контролю) * – достовірність відносно контролю (P<0,05).

При поєднаному введенні проглуміду дозою 10 мг/кг та сполуки 1, яка також характеризується високою анорексигенною активністю, спостерігалось зниження апетиту щурів на 93 % порівняно з контрольною групою тварин.

Слід зазначити, що позитивна динаміка зі зни-

ження апетиту щурів у дослідних групах спостерігалась протягом усього часу (180 хв) проведення експерименту (рис. 3).

Отримані експериментальні дані дають можливість вперше встановити, що у механізмі анорексигенної дії досліджуваних сполук класу

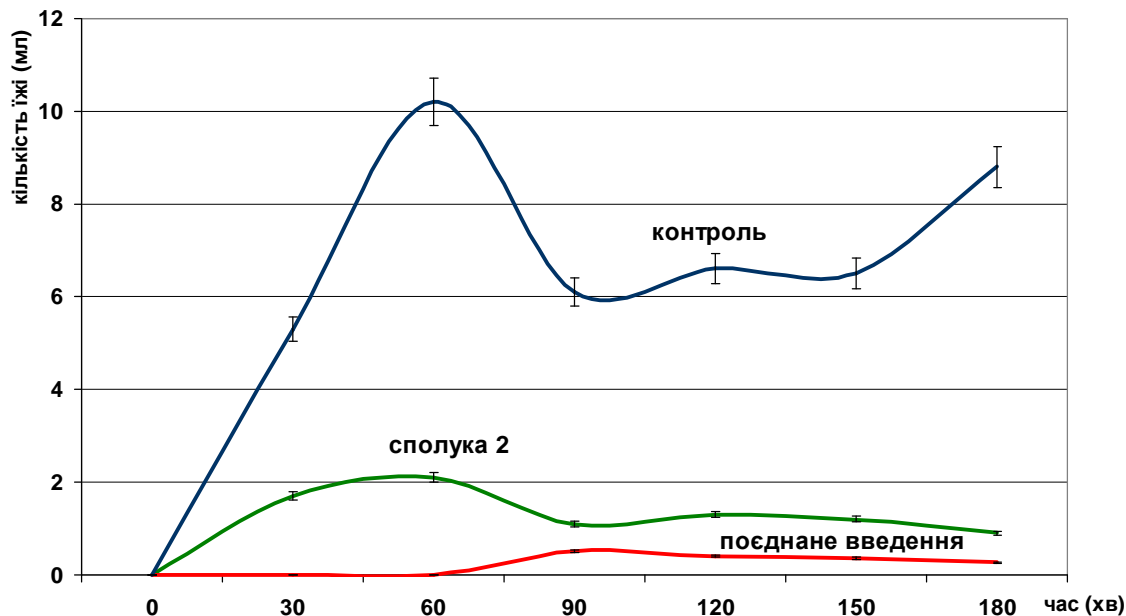


Рис. 3. Динаміка споживання рідкої їжі щурами протягом 180 хв при введенні сполуки 2 та при її поєднаному введенні з проглумідом (достовірність відносно контролю при $P < 0,05$).

3-заміщених 1,4-бенздіазепінів бере участь холецистокінінергічна система. Враховуючи попередні дослідження, отримані результати про високу особисту анорексигенну активність даних речовин, а також синергічний ефект у зниженні апетиту з блокаторм ССК-рецепторів проглумідом, можливо зробити висновок про те, що похідні 7-бром-5-арил-3-ариліден(гетераліден)-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-онів є прямими антагоністами периферійних ССК₂-рецепторів, які безпосередньо беруть участь у процесах регуляції харчової поведінки [8].

Як відомо, існуючи два підтипи ССК-рецепторів, локалізовані як у центральній нервовій системі – ССК₁, так на периферії (у шлунку) – ССК₂. Дані літератури останніх років свідчать про те, що сполуки класу 1,4-бенздіазепінів здатні зв'язуватися з обома підтипами ССК-рецепторів, одночасно блокуючи один підтип та активуючи інший [9]. В експериментальних дослідженнях агоністи центральних ССК₁-рецепторів проявляють високу антидепресивну активність, інкубують відчуття насичення, а також поліпшують когнітивні функції. В свою чергу, антагоністи ССК₁-рецепторів негативно впливають на пам'

ять та здатність до навчання, індукують панічні напади, сприяють розвитку депресивних станів [7, 12]. Аналіз отриманих нами раніше дані щодо вивчення спектра нейрофармакологічної активності похідних у зазначеному ряду (підвищення рухової активності, висока антидепресивна активність, позитивний вплив на когнітивні функції та зниження апетиту) дає змогу зробити припущення, що досліджені сполуки є одночасно агоністами центральних ССК₁- та антагоністами периферійних ССК₂-рецепторів.

Висновки. 1. Вперше встановлено участь холецистокінінергічної системи у механізмі регуляції харчової поведінки щурів сполук ряду 7-бром-5-арил-3-ариліден(гетариліден)-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-онів.

2. Аналіз отриманих експериментальних даних дає можливість вперше показати, що досліджені сполуки класу 3-заміщених-1,4-бенздіазепінів є антагоністами ССК₂-рецепторів.

3. Вивчений нейрофармакологічний профіль зазначеного ряду сполук свідчить про те, що дані речовини одночасно є лігандами як центральних ССК₁-, так і периферійних ССК₂-рецепторів, різняться направленістю взаємодії з ними.

Література

1. Лиганды холецистокининовых рецепторов как потенциальные терапевтические средства / С. А. Андронати, Т. Л. Карасева, В. С. Битенский, К. С. Андронати // Вісник психічного здоров'я. – 2002. – № 1–2. – С. 39–51.
2. Молекулярные мишени новых производных 1,4-бензодиазепин-2-она, влияющих на аппетит животных / С. Ю. Макан, Н. А. Ткачук, В. М. Корхов [и др.] // Хим.-фарм. журн. – 2005. – Т. 39, № 6. – С. 19–21.
3. Проскурякова Т. Б. Роль холецистокининовой системы в регуляции состояния тревоги / Т. Б. Проскурякова // Росс. психиатрич. журн. – 2000. – Т. 1, № 1. – С. 61–65.
4. Синтез и фармакологические свойства производных 3-амино-1,2-дигидро-3Н-1,4-бензодиазепин-2-она / К. С. Андронати, Т. Л. Карасева, К. А. Костенко, С. А. Андронати // Хим.-фарм. журн. – 2002. – Т. 36, № 7. – С. 34–37.
5. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. – 2-е издание, перераб. и доп. / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко. – К. : Морион, 2001. – 408 с.
6. Зайчик А. Ш. Основы патохимии / А. Ш. Зайчик, Л. П. Чурилов. – СПб. : ЭЛБИ-СПб, 2001. – Т. 2. – С. 184–187.
7. Behavioral profile of CCK₂-receptor-deficient mice / V. Daug, A. Sebret, F. Beslot [et al.] // europsychopharmacology. – 2001. – № 25(5). – P. 690–698.
8. CCK₁- and CCK₂-receptors are expressed on pancreatic stellate cells and induce collagen production / M. J. Berna, O. Seiz, J. F. Nast [et al.] // J. Biol. Chem. – 2010. – № 283(46). – P. 157–169.
9. Novel achiral 1,3,4-benzotriazepine analogues of 1,4-benzodiazepine-based CCK₂ antagonists that display high selectivity over CCK₁ receptors. / M. Iain McDonald, Carol Austine, Ildiko M. Buck [et al.] // J. Med. Chem. – 2006. – № 49. – P. 2253–2261.
10. Modification of receptor selectivity and functional activity in cholecystokinin peptide ligands / M. Dezube, E.E. Sugg, L.S. Birkermo [et al.] // J. Med.Chem. – 1995. – Vol. 38. – P. 3384–3390.
11. Synthesis of Substituted 3-anilino-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepine-2-ones and their evaluation as cholecystokinin-ligands / Offel M., Lattmann P., Singh H. [et al.] // Arch. Pharm. Chem. Life Sci. – 2006. – № 339. – P. 163–173.
12. Gipinar M.A. The physiology of learning and memory: role of peptides and stress / M. A. Gipinar, B. C. Yegen // Curr. Protein. Pept. Sci. – 2004, №5(6). – P. 457–473.

УЧАСТИЕ ХОЛЕЦИСТОКИНИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ В МЕХАНИЗМЕ АНОРЕКСИГЕННОГО ДЕЙСТВИЯ ЦИС-3-АРИЛИДЕН(ГЕТАРИЛИДЕН)- 1,4-БЕНЗДИАЗЕПИН-2-ОНОВ

А. А. Казакова, В. В. Годован

Одесский национальный медицинский университет

Резюме: как известно, в процессах регуляции пищевого поведения принимает участие рецепторная система холецистокинина (ССК). Проведенные исследования по изучению одного из возможных механизмов анорексигенного действия соединений ряда цис-3-арилиден(гетарилиден)-1,4-бензодиазепин-2-онов свидетельствуют о том, что снижение аппетита крыс на фоне их введения происходит при участии ССК-рецепторов, а именно подтипа ССК₂. Анализ полученных экспериментальных данных о спектре нейрофармакологической активности изученных соединений дает основания сделать вывод, что соединения данного ряда являются одновременно лигандами обоих подтипов ССК-рецепторов, различаясь направленностью взаимодействия с ними.

Ключевые слова: производные цис-3-арилиден(гетарилиден)-1,4-бензодиазепин-2-онов, холецистокининовые рецепторы, механизмы анорексигенного действия.

ACCEPTION OF CCK-RECEPTOR SYSTEM IN ANOREXIC MECHANISM OF CIS-3-ARILIDENE (GETARILIDEN) - 1,4-BENZODIAZEPINE-2-ONES

A. A. Kazakova, V. V. Hordon

Odessa National Medical University

Summary: as known the CCK-receptors takes part in the processes of adjusting of food behaviour. Conducted experiment on the study of one of possible mechanisms of anorexic action derivatives novel cis-3-ariliden(hetariliden)-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepine-2-ones testify that decline of rats appetite at their introduction takes part CCK-receptors, namely CCK₂. The analysis of the experimental data about the spectrum of pharmacology activity noted derivatives grounds to draw conclusion that, these derivatives are simultaneously the ligands of both CCK-receptors, differentiating in fastening direction.

Key words: derivatives of cis-3-ariliden(hetariliden)-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepine-2-ones, cholecystokinin-receptors, mechanisms of anorexic action.

Рекомендована д-м фармац. наук, проф. Т. А. Грошовим

УДК 61(071)+371.24+379.341+379.362.2

БОЛОНСЬКИЙ ПРОЦЕС І ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ ОСВІТИ

©**Я. П. Нагірний**

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Резюме: проведено дослідження європейського досвіду оцінки якості освіти та підходів до оцінки навчальних закладів. Встановлено, що відповідно до потреб суспільства та у зв'язку із втіленням основних засад Болонського процесу слід трансформувати поняття якості освіти з характеристики рівня знань випускника до характеристики його професійної компетентності.

Ключові слова: Болонський процес, якість освіти, рівень знань, професійна компетентність.

Вступ. Болонський процес – це реалістичний загальноєвропейський проект, спрямований на підвищення ефективності національних освітніх систем, посилення їх взаємозв'язку з безпосередніми потребами суспільства і збільшенням внеску вищої освіти в економічний та інноваційний розвиток. Крім того, Болонський процес створює нове за своїми характеристиками і можливостями середовище загальноєвропейського спілкування, забезпечуючи нові перспективи для діалогу і співробітництва в широкому розумінні [1].

Тенденції до зростання глобалізації, інтернаціоналізації капіталу, суспільних і соціально-економічних відносин, тотальна інформатизація усіх сфер людського життя, вступ до СОТ, приєднання до Болонського процесу визначають напрямки розвитку освіти в Україні. Навчальні заклади повинні бути готові прийняти міжнародні правила або брати участь у їх формуванні, а також навчитися здійснювати свою діяльність в умовах жорсткої конкуренції на внутрішньому та міжнародному ринках освітніх послуг і праці, орієнтуватись на інноваційні технології та випередження вимог споживачів [2].

Сьогодні очевидно, що наше майбутнє буде багато в чому визначатися рівнем і якістю освіти та професійної підготовки сучасної молоді людини, її світоглядною позицією, бажанням і умінням брати активну участь у перетворенні світу [3].

Метою нашої роботи є пошук і аналіз базових принципів і положень побудови системи забезпечення якості освіти, з огляду на сучасні тенденції і підходи до трактування поняття “якість освіти”.

Методи дослідження. Об'єкт дослідження – інформація щодо якості освіти, систем оцінки якості освіти, підходів до формування систем якості освіти та принципів управління якістю. Використані загальні методи аналізу даних літератури і логічного аналізу.

Результати й обговорення. Разом з іншими країнами Європейського співтовариства Україна стала на шлях вироблення єдиного розуміння якості освіти, спільного для всіх країн. Це необхідно для створення єдиного освітнього простору, підвищення мобільності викладачів, студентів і випускників ВНЗ, що є необхідним для зближення позицій європейських країн в економічній, соціальній і культурній сферах [3].

Як же трактують якість освіти або як її розуміють? Стандарти ISO серії 9000 дають таке означення якості: якість – це сукупність характеристик об'єкта, які стосуються його здатності задовольняти встановлені і передбачувані потреби [4]. Формуючи таким чином поняття якості освіти, бачимо, що під якістю освіти слід розуміти здатність отриманого рівня знань задовольняти встановлені і передбачувані потреби як безпосередніх учасників освітнього процесу – фахівців-випускників, так і їхніх потенційних працедавців. З іншого боку, якість – це ступінь відповідності продукції, системи або процесу встановленим вимогам, тобто знову, трактуючи це поняття до освітнього процесу: якість освіти визначатиметься ступенем відповідності отриманих випускниками знань встановленим вимогам. Таким чином, під якістю освіти слід розуміти інтегральну характеристику системи освіти, яка відображає ступінь відповідності реальних отримуваних освітніх результатів/досягнень нормативним вимогам, соціальним і особистісним очікуванням.

Хто і як встановлює вимоги до якості освіти у Європі?

Європейські країни мають свої традиції та значний досвід у створенні систем оцінки якості освіти (Великобританія, Нідерланди, Франція). Різноманітні моделі відрізняються за цілями, підходами, методами і результатами оцінки [5]. Інші країни лише розпочали формування таких систем (Німеччина, Данія, Італія) під впливом

Болонського процесу. Якщо в одних країнах головною метою оцінки якості є вдосконалення, покращення навчального процесу (Франція, Великобританія, Нідерланди, інші Скандинавські країни), то в інших метою може бути сприяння міжнародному визнанню навчальних програм (Німеччина) або інформування суспільства про гідні уваги освітні заклади (Естонія), порівняння з іншими закладами освіти і програмами (Великобританія, Латвія), встановлення акредитаційного статусу (Східноєвропейські країни, в тому числі Росія, Україна) [6].

Підходи до оцінювання в країнах Європи також відрізняються: можлива оцінка закладу в цілому (інституціональна оцінка), яка існує, наприклад, у Франції; або оцінка якості окремих навчальних програм (спеціалізована оцінка), яка введена у більшості країн Західної і Центральної Європи; можлива також оцінка якості окремих навчальних дисциплін або напрямків діяльності навчального закладу. Відповідно і системи оцінки склались у різних формах: акредитація, аудит, зовнішнє оцінювання, бенчмаркінг (процес визначення, розуміння і адаптації вже існуючих прикладів ефективного функціонування закладу/компанії з метою покращення власної діяльності, він включає два процеси: оцінювання і зіставлення, порівняння).

Результати процедур оцінки якості представляють у вигляді звітів (як конфіденційних, так і доступних для широко кола загалу), рекомендацій для навчальних закладів із вдосконалення, конфіденційних суджень і ранжування (рейтингів) навчальних закладів і програм. Наслідки рішень, які приймають за результатами оцінки, можуть впливати на зміни фінансування закладу, підтвердження (зміну) статусу, формування іміджу навчального закладу.

Україна уже кілька років поспіль активно впроваджує основні положення Болонської угоди, такі, як багаторівнева освіта, кредитно-модульна система оцінки, модернізація фінансування, державна система підтримки якості освіти, визнання кваліфікації та періодів навчання, вузівська система забезпечення якості підготовки фахівців тощо. Серед даних першочергових напрямків слід виділити забезпечення якості освіти.

Основу забезпечення якості освіти у Болонській угоді складає система акредитації освітніх закладів та освітніх програм. Для формування системи забезпечення якості освіти, відповідно до рекомендацій Європейської сітки забезпечення якості у вищій освіті (ENQA), необхідно зосередитись на таких позиціях:

– надання важливої ролі внутрішній процедурі забезпечення якості;

– використання загальної системи стандартів якості навчання;

– створення європейського реєстру надійних агентств контролю якості;

– забезпечення ВНЗ правом вибору акредитаційних агентств, включених у реєстр;

– прийняття положення про те, що оцінки, представлені агентствами, які включені до реєстру, можуть бути використані при прийнятті рішень про ліцензування, фінансування і т.д.

Виходячи з цього, якість освіти має бути забезпечена на трьох рівнях:

- на рівні держави – акредитація;
- на рівні суспільства – зовнішня експертиза;
- на рівні освітньої установи – зовнішня і внутрішня експертизи.

Таким чином, можна говорити, що якість підготовки спеціалістів в умовах сучасного вищого навчального закладу визначається рядом зовнішніх і внутрішніх факторів, серед яких:

- вимоги Болонської угоди до якості освіти;
- атестаційні та акредитаційні вимоги;
- конкуренція ВНЗ на ринку освітніх послуг і конкуренція на ринку праці;
- вимоги споживачів освітніх послуг;
- застосування систем менеджменту якості в галузі освіти;
- політика держави щодо широкого запровадження ринкових механізмів в освіті;
- зростаючі вимоги персоналу ВНЗ до якості організації освітнього процесу.

Таким чином, Болонський процес сьогодні задає головні тенденції розвитку освітніх систем у Європі, ставлячи багато важких і не лише для України, але й для кожної з країн, які підписали декларацію. Отже, суспільство, освітянська спільнота мають відійти від тенденції лише контролю якості освіти на завершальному етапі власне навчального процесу і розробити/віднайти способи, методи і методики, прийоми, процедури у системі, власне забезпечення якості освіти. Створення і функціонування такої системи забезпечать отримання гарантованої та очікуваної високої якості на кінцевому етапі.

Що слід розуміти під системою забезпечення якості освіти? Забезпечення якості – всеохоплююче поняття, яке включає всі аспекти, які кожен зокрема або в цілому впливають на якість. Це сукупність організаційних заходів, застосовуваних з метою гарантії відповідності якості освіти її призначенню. У цій системі ніяк не обійтись без застосування засобів і методів загального менеджменту якості – TQM (“Total Quality Management”) стосовно сфери освіти, насамперед, з точки зору надання послуг і якості результатів освітньої та наукової діяльності [7]. Головною проблемою на сьогодні для навчального

закладу є формування системи управління якістю освіти, якщо вона буде сформована, то сформованою виявиться, власне, і система забезпечення якості освіти. Напевно, неперевершеною за ефективністю є система управління процесом, що описується циклом Демінга: Plan – Do – Check – Act. Методологія PDCA – це найпростіший алгоритм дій із управління процесом та досягнення його цілей. Цикл управління починається з планування (Plan) – визначення цілей і процесів, необхідних для досягнення цілей, планування робіт із досягнення цілей процесу і задоволення споживача, планування виділення і розподілу необхідних ресурсів, визначення контрольних точок, оцінка ризиків, вибір/відбір методик моніторингу і вимірів, опис алгоритму дій, документація, навчання виконавців. Наступним етапом є виконання/здійснення (Do) процесів із запланованих параметрів, його моніторинг під час виконання. Далі етап вимірювання/перевірки (Check): оцінка власних показників або характеристик результату процесу, аналіз тенденцій, ідентифікація невідповідностей, пошук причин існуючих і потенційних проблем, формування звітів, навчання. Останній етап одного циклу – покращення/вдосконалення (Act) – прийняття заходів із усунення причин відхилень від запланованого результату, впровадження корегуючих (Corrective Action) та запобіжних дій (Preventive Action) з метою покращення, зміни у плануванні і розподілі ресурсів.

Цей механізм управління якістю, а отже, побудови системи забезпечення якості є універсальним і дозволить запропонувати механізм вибудовування системи управління якістю освіти. На нашу думку, виходячи з позицій загального менеджменту якості та методології PDCA, система управління якістю освіти повинна охопити процеси: збір інформації від потенційних соціальних замовників, формування соціального замовлення, визначення місії навчального закладу, критична оцінка вибраного варіанту і його співвідношення з наявними можливостями, вибір типу управління (на процес чи на результат), встановлення і чітке визначення/ок-

реслення параметрів оцінки результатів освіти, діагностика особистості студента, прогнозування результативності отримання знань тими, хто навчаються, порівняння очікуваних/бажаних результатів з вже наявними результатами і режимом життєдіяльності навчального закладу, порівняння отриманих результатів освіти з поставленими цілями, визначення/характеристика якості освіти, зіставлення якості освіти поставленим цілям.

Для чого необхідна така система?

– Щоб краще розуміти процес.

– Щоб бути впевненим, що постійно забезпечується очікувана якість.

– Щоб визначитись з ділянками для неперервного вдосконалення і покращення.

Що будемо мати у результаті?

Якість професійної освіти як соціальне замовлення визначається через вимоги до випускника. Сьогодні традиційна характеристика освіти – рівень отриманих знань – трансформується в інший результат освіти – компетентність у сфері професійної діяльності, стійку мотивацію до навчання впродовж усього життя. Параметрами міжнародних оцінок якості освіти, відповідно до вимог суспільства, є компетентність, мотивація до неперервної освіти і професійного росту, які складають характеристику сучасного культурного типу особистості.

Висновки. З метою забезпечення соціального очікування підвищення якості вищої освіти вищим навчальним закладам необхідно трансформувати оцінку рівня отриманих знань як характеристику якості освіти у професійну компетентність випускника і відповідність як нормативним вимогам та очікуванням (соціальним, особистісним). В основу побудови системи забезпечення якості освіти слід покласти базисні принципи системи менеджменту якості (орієнтація на споживача, лідерство керівництва, залучення всіх співробітників до покращення/вдосконалення, процесний підхід до управління, системний підхід до менеджменту, постійне вдосконалення, прийняття рішень, які базуються на фактах і даних тощо) і методологію управління PDCA.

Література

1. Пикалюк В. Болонський процес через п'ять років після старту: на що сподівалися і що маємо / В. Пикалюк // Ваше здоров'я. – 2010. – № 17. – С. 10.
2. Журавський В. Основні завдання вищої школи щодо реалізації в Україні принципів і завдань Болонського процесу / В. Журавський // Вища школа. – 2004. – № 1. – С. 42-44.
3. Кісіль М. В. Оцінка якості вищої освіти / М. В. Кісіль // Вища освіта України. – 2005. – № 4 (14). – С. 31-36.

4. Ребрин Ю. И. Управление качеством: учебн. пособие [для студ. высш. уч. зав.] / Ю. И. Ребрин. – Таганрог: изд-во ГРТУ, 2004. – 371 с.
5. Организация, уровни и квалификации образования в зарубежных странах : [справ.-метод. пос. / под ред. Филиппова В. М.]. – М.: Центр сравнительной образовательной политики, 2004. – 361 с.
6. Пузанков Д. В. Совершенствование деятельности образовательных учреждений с позиций менеджмен-

та качества / Д. В. Пузанков, С. А. Степанов // Вопросы образования. – 2004. – № 4. – С. 42-63.
7. Репин В. В. Процессный подход к управлению. Мо-

делирование бизнес-процессов / В. В. Репин, В. Г. Елиферов. – М.: РИА “Стандарты и качество”, 2008. – 408 с.

БОЛОНСКИЙ ПРОЦЕСС И ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА ОБРАЗОВАНИЯ

Я. П. Нагирный

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

Резюме: проведено исследование европейского опыта оценки качества образования и подходов к оценке учебных заведений. Установлено, что в соответствии с потребностями общества и, в связи с воплощением основных принципов Болонского процесса, следует трансформировать понятие качества образования с характеристики уровня знаний выпускника к характеристике его профессиональной компетентности.

Ключевые слова: Болонский процесс, качество образования, уровень знаний, профессиональная компетентность.

BOLOGNA PROCESS AND QUALITY EDUCATION ASSURANCE

Ya. P. Nahirnyi

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Summary: a study of European experience in assessing the quality of education and approaches to education, was conducted It was determined that in accordance with the needs of society and, in connection with the embodiment of basic principles of the Bologna process should transform the concept of quality education characteristics of the graduate-level knowledge to descriptions of his professional competence.

Key words: Bologna process, quality of education, knowledge, professional competence.

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

УДК 615.256.3

АНАЛІЗ НОВИХ МЕТОДИК КОНТРАЦЕПЦІЇ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНА ОПІКА ПРИ ЇХ ВИКОРИСТАННІ

©К. І. Пушак

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Резюме: вивчено нові напрямки і методики контрацепції в Україні та світі. Проведено аналіз інформації про контрацептиви, включені до Національного переліку основних лікарських засобів України та Державного формуляра України.

Ключові слова: планування сім'ї, раціональна контрацепція, контрацептиви.

Вступ. Проблема планування сім'ї є багатоаспектною, оскільки базується на традиціях, культурі з урахуванням релігійних особливостей, економічного фактора. До гормональної жіночої контрацепції двозначне ставлення. Існує думка, що через сповільнення зростання населення європейських економічно розвинених країн вона не доцільна. Проти контрацептивів виступають релігії світу. Щоб зіставити рівень корисні і шкоди необхідно констатувати, що в Україні у 2009 році було проведено 180 тис. абортів, в результаті чого загинули 4 жінки. На наш погляд, вирішувати питання про застосування контрацепції повинна індивідуально кожна жінка, кожна сім'я. Завдання провізорів – допомогти їм у цьому.

Мета роботи – підбити підсумки проведених досліджень про контрацептиви, виявити найбільш перспективні сучасні напрямки контрацепції, а також здійснити аналіз Національного переліку основних лікарських засобів і виробів медичного призначення України та Державного формуляра України щодо наявності контрацептивів.

Вважаємо за доцільне ввести поняття “раціональна контрацепція” – правильне і своєчасне застосування оптимального контрацептиву (найменш вартісного, з еквівалентною активністю) з повною та достовірною інформацією щодо його використання.

Методи дослідження: системний аналіз, фармацевтична інформатика.

Результати й обговорення. У результаті проведених нами досліджень засобів контрацепції у 2005–2008 рр. вивчено стан сегменту контрацептивів вітчизняного ринку [8]. Ретельно досліджували гормональні контрацептиви. Встановлено, що усі 37 зареєстровані станом на 2008 р. в Україні гормональні контрацептиви іноземного виробництва, з них 64,8 % постачають

з Німеччини та Угорщини. Превалюють лікарські форми для перорального застосування (89,2%).

Систематизовано і вивчено доказові дані про контрацептиви шляхом аналізу релевантних систематичних оглядів бази Кокрана про ці препарати за 1997–2007 рр.

Проведено фармакоеконімічний аналіз гормональних контрацептивів, результати якого дають можливість вибрати оптимальний препарат за показником вартість/ефективність.

Опрацьовано і впроваджено у практику закладів охорони здоров'я України, а також Міжнародного Україно-американського проекту з покращення планування сім'ї та репродуктивного здоров'я в Україні “Разом до здоров'я” (2006 – 2011 рр.) комп'ютерну базу даних “Інформаційне забезпечення та моніторинг застосування лікарських засобів – гормональних контрацептивів” (Авторське право № 16092 від 31.03.2006 р. МОН України).

Для виявлення стану і перспектив лікарського забезпечення населення контрацептивами нами проведено аналіз Національного переліку основних лікарських засобів України [6] та Державного формуляра України, а саме “Формулярного довідника із використання лікарських засобів у акушерстві, гінекології” [5]. До Національного переліку входить 4 гормональні контрацептиви, а саме: депо-провера, мікрогінон, постінон, ескапел (міжнародні непатентовані назви діючих речовин: етинілестрадіол, левоноргестрел, норетістерон, медроксипрогестерон). До Державного формуляра України включені 34 контрацептиви: комбіновані препарати для перорального застосування – 25 препаратів (ліндинет 20, ліндинет 30, логест, тристин, новінет, регулон, марвелон, три-мерсі, жанін, джаз, ярина, мікрогінон, мінізістон, ригевідон, три-регол, овосепт, тризістон, триквілар, ригевідон²¹⁺⁷, три-регол²¹⁺⁷, сілест, белара, діане-35,

джинет-35, хлое); трансдермальні системи (евра); гестагенні препарати (екслютон, депо-провера); засоби для невідкладної контрацепції (постінор, ескапел); внутрішньоматкові системи (мірена); сперміцидні засоби (еротекс, фарматекс, декаметоксин).

Таким чином, 91 % контрацептивів (31 препарат), що входять до Державного формуляра України, – гормональні. Тобто, лікарське забезпечення планування сім'ї на державному рівні в основному складається з гормональної контрацепції, ефективність і безпечність якої перевірена численними клінічними дослідженнями.

Наступний етап наших досліджень стосується аналізу сучасних контрацептивів фармацевтичного ринку України.

У 2009 році в Україні зареєстровано принципово новий комбінований контрацептив для перорального застосування – клайра (Bayer Schering Pharma, Німеччина) [1]. Препарат містить естрогенний компонент – естрадіолу валерат, на відміну від усіх інших оральних контрацептивів (містять етинілестрадіол). Естрадіолу валерат – речовина природного походження, яка має позитивні характеристики: знижує рівень атерогенних фракцій ліпідів крові, попереджує розвиток серцево-судинних захворювань і остеопорозу, усуває вегето-судинні та психоемоційні розлади. Тому ця лікарська речовина широко використовується у препаратах замісної гормонотерапії для лікування клімактеричних розладів у жінок [8]. Гестагенним компонентом препарату є діеногест – гестаген 3-го покоління. Ще однією особливістю контрацептиву клайра є його багатофазність. Препарат призначений для використання у подовженому режимі – 26 із 28 днів циклу застосовуються активні (гормоновмісні) таблетки.

Загалом приймання комбінованих контрацептивів у різних режимах (циклічному, подовженому, безперервному) є новим напрямом сучасної контрацепції. *Циклічний* режим передбачає застосування активних таблеток протягом 21 дня, потім – перерва 7 днів або приймання таблеток плацебо; *подовжений* – застосування активних таблеток протягом 24 днів (препарат джаз), 26 (препарат клайра), 42 / 63 днів (застосування двох / трьох упаковок комбінованого контрацептиву), потім – перерва або вживання таблеток плацебо; *безперервний* – застосування активних таблеток впродовж тривалого часу (до року). За даними доказової медицини, немає суттєвих відмінностей у показниках ефективності, безпечності, комплаєнтності та клінічних ефектах при пролонгованих (подовженому і безперервному) і циклічному режимах контрацепції [15]. У Керівництві з викорис-

тання гормональної контрацепції безперервної та подовженої дії Товариства акушерів і гінекологів Канади вказано, що короткотермінова безпечність пролонгованих режимів подібна до такої при циклічному режимі [9].

Новими гестагенними контрацептивами, зареєстрованими в Україні у 2009 р., є препарати-аналоги на основі дезогестрелу (гестаген 3-го покоління) – чарозетта (Organon, Нідерланди) і лактинет (Richter Gedeon, Угорщина) [2, 11]. Це особливо важливо з огляду на те, що асортимент цих контрацептивів невеликий, зокрема у лікарських формах для перорального застосування (екслютон); в інших лікарських формах – два препарати (депо-провера, мірена). Необхідно вказати, що гестагенні контрацептиви характеризуються ширшими показами до застосування порівняно з комбінованими препаратами [17].

Дослідження невідкладної (екстреної) контрацепції стосуються її різновидів, можливості частого застосування та побічних ефектів. У Методичних рекомендаціях з використання екстреної контрацепції США (2004) представлені препарати на основі левоноргестрелу – у дозі 0,75 мг (постінор) та 1,5 мг (ескапел), – і комбіновані естроген-гестагенні препарати (метод Юзпе) [10]. На даний час у світі застосовують також селективні модулятори прогестеронових рецепторів (уліпристалу ацетат – препарат Ella™, Watson Pharmaceuticals Inc., США), антипрогестагенні препарати (міфепристон – препарат гінепристон, Обнінська хім.-фарм. комп., РФ), а також посткоїтальне введення внутрішньоматкового контрацептиву [14, 16]. “Золотим стандартом” невідкладної контрацепції є левоноргестрел (входить у Зразковий перелік ВООЗ основних лікарських засобів). Перевагу надають левоноргестрелу у дозі 1,5 мг (ескапел) [4, 7]. За дослідженнями, ініційованими ВООЗ (H. Hertzzen et al., 2002), метод Юзпе рекомендовано використовувати за умови відсутності препаратів левоноргестрелу [4]. Доцільно при фармацевтичній опіці жінок у випадку невідкладної контрацепції надавати інформацію про засоби для систематичного застосування (гормональні, сперміцидні, бар'єрні, внутрішньоматкові).

Слід зазначити, що у медичній практиці країн світу використовують комбіновані контрацептиви для систематичного застосування у лікарській формі для ін'єкцій: Cyclofem, Mesigyna [12].

Якою буде контрацепція у XXI столітті? Новітні засоби описані в огляді “As the world grows: contraception in the 21st century” [13]. У світі актуальні такі препарати: *Seasonale* (в медичній практиці з 2003 р.), *Seasonique* (2006 р.), *Lybrel* (2007 р.). Вказані контрацептиви комбіновані,

містять етинілестрадіол і левоноргестрел, призначені для застосування у пролонгованих режимах. *Implanon* (2006 р.) – однокапсульний підшкірний імплантат, що містить етоногестрел.

Т.В. Лещева (2009) досліджувала вплив гормональної та внутрішньоматкової контрацепції на репродуктивне здоров'я жінок [3]. Встановлено, що гормональна контрацепція у загальному викликає менше побічних ефектів. Запальні ускладнення внутрішньоматкової контрацепції та їх ступінь, зокрема негативний вплив на перебіг вагітності та пологи у майбутньому, пов'язані з тривалістю її використання. Застосування гормональної контрацепції зумовлювало здебільшого соматичні ускладнення – збільшення маси тіла, диспептичні розлади, порушення з боку вегетативної нервової системи.

Таким чином, на сьогодні основними напрямками розвитку контрацепції є удосконалення існуючих методів і створення нових. Найбільш досліджуваним методом контрацепції є гормональний. Слід підкреслити, що фармацевтична опіка жінок при відпуску контрацептивів є важливою складовою раціональної контрацепції.

Висновки. 1. Раціональною контрацепцією

є правильне і своєчасне застосування оптимального контрацептиву з повною та достовірною інформацією щодо його використання.

2. У результаті аналізу контрацептивів вітчизняного фармацевтичного ринку встановлено, що до Національного переліку основних лікарських засобів України (2009) входить 4 гормональні контрацептиви, до Державного формуляра України (2010) – 31.

3. На основі вивчення сучасних тенденцій фармацевтичного ринку контрацептивів в Україні встановлено, що за 2009 – 2010 рр. з'явилися принципово нові засоби контрацепції: комбіновані багатофазні (клайра), гестагенні 3-го покоління (чарозетта, лактинет). На світовому фармацевтичному ринку активно використовуються комбіновані контрацептиви у лікарській формі для ін'єкцій (*Cyclofem*, *Mesigyna*), препарати для пролонгованого застосування (*Seasonale*, *Seasonique*, *Lybrel*), впроваджуються нові засоби невідкладної контрацепції (*Ella™*).

4. Встановлено, що пролонговані режими контрацепції є такими ж безпечними при короткотерміновій оцінці, як і циклічний режим.

Література

1. Клайра. Довідник лікарських засобів / Державний фармакологічний центр України. МОЗ України : [Електронний ресурс]. – Режим доступу до інформації : <http://www.dcinfo/>.
2. Лактинет. Довідник лікарських засобів / Державний фармакологічний центр України. МОЗ України : [Електронний ресурс]. – Режим доступу до інформації : <http://www.dcinfo/>.
3. Лещева Т.В. Репродуктивне здоров'я жінок при різних методах контрацепції: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук : спец. 14.01.01 "Акушерство та гінекологія" / Т. В. Лещева. – К., 2009. – 36 с.
4. Мельник Ю.Н. Медицинские аспекты применения метода экстренной контрацепции / Ю. Н. Мельник // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2009. – № 10 (27). – С. 32-35.
5. Наказ МОЗ України № 8 від 14.01.2009 р. "Про затвердження Формулярного довідника із використання лікарських засобів у акушерстві, гінекології" : [Електронний ресурс]. – Режим доступу до інформації : <http://zakon.nau.ua/doc/>.
6. Національний перелік основних лікарських засобів, затверджений Постановою КМ України № 333 від 25.03.2009 р. : [Електронний ресурс]. – Режим доступу до інформації : <http://zakon1.rada.gov.ua/>.
7. Процепко А.А. Экстренная контрацепция – альтернатива аборту / А. А. Процепко, А. В. Полторац // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2009. – № 6-7 (23-24). – С. 32-41.
8. Пушак К.І. Фармакоеконімічні дослідження лікарських засобів для запобігання вагітності та лікування

- кліматеричних розладів у жінок: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармацевт. наук : спец. 15.00.01 "Технологія ліків та організація фармацевтичної справи" / К. І. Пушак. – Львів, 2008. – 21 с.
9. Руководство по применению гормональной контрацепции непрерывного и пролонгированного действия / A. Black, M. Mirosh, E. Weir [et al.] // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2008. – № 6-8 (15-17). – С. 7-20.
10. Таблетки экстренной контрацепции: метод. реком. по медицинским аспектам и практическому применению / Международный консорциум по экстренной контрацепции, Вашингтон. – США, 2004. – 32 с.
11. Чарозетта. Довідник лікарських засобів / Державний фармакологічний центр України. МОЗ України : [Електронний ресурс]. – Режим доступу до інформації : <http://www.dcinfo/>.
12. Шатковська А.С. Медичні аспекти застосування комбінованих оральних контрацептивів / А. С. Шатковська, О. Г. Шиманська // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2009. – № 2. – С. 5-8.
13. As the world grows: contraception in the 21st century / R.J. Aitken, M.A. Baker, G.F. Doncel [et al.] // The Journal of Clinical Investigation. – April, 2008. – Vol. 118, №4 : [Електронний ресурс]. – Режим доступу до інформації : <http://www.jci.org/>.
14. Black K.I. Экстренная контрацепция: достижения и проблемы (лекция) / Kirsten I. Black // Therapia. – 2009. – № 9 (39). – С. 18-25.
15. Continuous or extended cycle versus cyclic use of combined oral contraceptives for contraception / A. B. Edelman, M. F. Gallo, J. T. Jensen [et al.] // Cochrane

Database of Systematic Reviews 2005, Issue 3. [Електронний ресурс]. – Режим доступу до інформації : <http://www.cochrane.org/>.

16. FDA одобряет средство экстренной контрацепции ella™ // Еженедельник «Аптека». – 2010. – № 753 (32)

: [Електронний ресурс]. – Режим доступу до інформації : <http://www.apteka.ua/>.

17. Hatcher R. A. Contraceptive Technology. Eighteenth Revised Edition / [R. A. Hatcher, J. Trussell, F. Stewart, et al.]. – New York, Ardent Media Inc., 2004. – 837 p.

АНАЛИЗ НОВЫХ МЕТОДИК КОНТРАЦЕПЦИИ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ОПЕКА ПРИ ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИИ

Е. И. Пушак

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Резюме: изучены новые направления и методики применения лекарственных средств для предупреждения беременности в Украине и в мире. Проведен анализ информации о контрацептивах, включенных в Национальный перечень основных лекарственных средств Украины и Государственный формуляр Украины.

Ключевые слова: планирование семьи, рациональная контрацепция, контрацептивы.

THE ANALYSIS AND PHARMACEUTICAL CARE OF NEW CONTRACEPTIVE METHODOLOGIES

К. I. Pushak

Lviv National Medical University by Danylo Halytskyi

Summary: there were studied the new directions and methodologies of contraceptives using in Ukraine and in the world. The analysis of information about contraceptives in the National list of essential medicines of Ukraine and State formulary of medicines of Ukraine was carried out.

Key words: family planning, rational contraception, contraceptives.

Рекомендована д-м фармац. наук, проф. П. Д. Пашнєвим

УДК 615.453.6.014/07

СУЧАСНИЙ СТАН СТВОРЕННЯ, ВИРОБНИЦТВА ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ТАБЛЕТОВАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

© В. П. Марценюк, Н. М. Белей, С. М. Гурєєва, Т. А. Грошовий

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського
ВАТ «Фармак», Київ

Резюме: у статті наведено узагальнення і фізико-технічний опис технологічних стадій подрібнення, просіювання та змішування, що є первинними у виробництві таблетованих лікарських препаратів. Подано результати літературного огляду сучасного промислового і лабораторного обладнання, яке використовується для проведення даних стадій.

Ключові слова: технологічні стадії, процес просіювання, подрібнення, змішування, обладнання, машини, частинки лікарських і допоміжних речовин.

Повідомлення 5. Характеристика процесів подрібнення, просіювання та змішування як технологічних стадій у виробництві таблеток

Технологічні стадії подрібнення, просіювання та змішування є первинними у виробництві таблетованих лікарських препаратів. І хоча теоретичні основи вказаних процесів на сьогодні вже досить ґрунтовно сформульовані для промисловості взагалі [3, 4], їх фізико-технічний опис у фармації ще потребує свого узагальнення.

Подрібнення матеріалу. Незважаючи на те, що частинки потрібних розмірів можна одержувати шляхом їх керованого осадження, кристалізацією або сушінням пульверизованого розчину, все ж в більшості випадків їх отримують шляхом подрібнення матеріалу на спеціальних машинах під впливом механічної дії [20, 35].

Подрібнення є складним процесом з точки зору характеру, величини і напрямку сил, під дією яких матеріал руйнується, а також кількісного обліку результатів руйнування. При подрібненні збільшується питома поверхня речовин, їх вільна поверхнева енергія. Це дозволяє підвищити швидкість хімічних і дифузійних процесів, а в деяких випадках посилити фармакологічну активність речовин. Також всмоктування лікарських речовин в організмі, їх абсорбція та елімінація залежать від їх розчинності, яка, в свою чергу, покращується при зменшенні розміру частинок [26].

Подрібнення може бути як допоміжним процесом при виробництві різних лікарських препаратів та їх форм для забезпечення швидкого розчинення, екстракції, сушіння тощо, так і основною технологічною стадією для одержання товарного продукту із певним розміром частинок [17, 33].

Точність дозування при виробництві лікарських препаратів є основним показником якості, безпечності та ефективності фармацевтичного продукту, які найбільшою мірою залежать від однорідності змішування. Цей процес теж покращується при подрібненні матеріалу, оскільки при цьому зростає кількість частинок речовин, що змішуються, і, відповідно, збільшується ймовірність їх рівномірного розподілу в загальній масі [19, 23].

Для зменшення розміру частинок під впливом механічної дії використовують апарати і машини різного типу і конструкції. Існує ряд факторів, які слід враховувати при виборі обладнання для подрібнення. Деякі з них пов'язані із специфікаціями потрібного продукту, такими, як розподіл розміру частинок, та додатково з фізико-хімічними властивостями матеріалу, такими, як форма частинок і фракційний склад. Також інші фактори, пов'язані з вимогами виробництва (ємність подрібнювача, потрібна швидкість виробництва), повинні бути збалансовані для коректного вибору подрібнювальних машин [5, 321].

Все обладнання для подрібнення складається з трьох основних елементів: завантажувальний бункер, відсік розмелювання та його робочі частини, приймач подрібненого продукту. Єдиним винятком з цієї схеми є кульові млини для малотоннажного виробництва, які не мають засобів для безперервного завантаження та вилучення розмеленого продукту [18].

Багато сучасних млинів сьогодні також обладнують центрифугами для класифікації частинок за розмірами для того, щоб недостатньо подрібнені частинки можна було б відокремити і повторно пропустити через систему розмелювання.

Одними з найпоширеніших машин, які використовують для подрібнення у промисловому

виробництві таблетованих лікарських препаратів, є барабанні млини, які складаються з суцільного циліндра, що обертається на своїй поздовжній осі. 30 – 50 % від загального об'єму барабана займають кульки. Матеріал подрібнюється під дією ударів при зіткненні частинок із сталевими кульками або гальками і терті між ними. Спільним для кульових млинів є те, що вони містять кулі різних діаметрів. Більші кульки діють на грубіші частинки матеріалу, тоді як менші – сприяють формуванню продукту правильної форми, заповнюючи простір між великими кульками [24].

Кульовий млин може використовуватися для сухого і мокрого способів подрібнення. Наприклад, кульовий млин виробництва компанії Paul O. Abbe Inc (США) [45].

Фірма Netzsch Fine Particle Technology випускає для фармацевтичної промисловості кульові млини з мішалкою, в яких можна отримати мікронні, субмікронні і наночастинки. Це обладнання дозволяє зводити контамінацію до мінімуму, воно легко стерилізується, оскільки виконано з врахуванням вимог GMP [14].

Млини на рідинній енергії характеризуються тим, що в них перемелювання здійснюється шляхом тертя і зіткнення частинок між собою, які генеруються рідиною і повітрям. При їх використанні можна зменшити розмір частинок до 1 – 20 μm . Млин на рідинній енергії JET-O-MIZER™ виробництва компанії Fluid Energy Processing & Equipment Company, США, подрібнює частинки до 1.0 - 45 μm [38].

Такі млини складаються з порожнистої камери-тороїда, в яку струменем впорскується рідина з високошвидкісним повітрям під високим тиском через форсунки, розташовані знизу. Це створює зони турбулентності, в яких збираються тверді частинки. Висока кінетична енергія повітря спричиняє зіткнення частинок з моментами, достатніми для того, щоб відбувалися переломи. Внаслідок турбулентності відбувається подрібнення в силу зіткнень і тертя. При зменшенні швидкості подачі сировини розмір частинок також зменшується [16].

Молотковий млин складається з жорсткого металевого корпусу – шафи, в якому розміщені чотири або більше молотків, прикріплених до валу. При радіальному обертанні валу молотки гойдаються із кутовою швидкістю, яка створює рівень натягу аж до 80 с. Головним механізмом подрібнення, яке здійснюється в молоткових млинах, є зіткнення, які генеруються молотками. При цьому в більшості частинок утворюються тріщини і переломи [39].

При використанні молоткового млина можна отримати порошкоподібну масу з вузьким роз-

поділом розміру частинок. Відсіювання частинок з млина здійснюється через сито, яке пропускає лише достатньо перемелені частинки. Залежно від призначення, молотки можуть мати рівну поверхню, бути загостреними на передньому краї, або мати форму ступні [9].

Молотковий млин має практичне значення при отриманні частинок з розмірами, які лежать в діапазоні 20 – 40 μm . Дане устаткування є легким в користуванні та має високий рівень гнучкості (швидкість та сито можна швидко змінити, що дозволяє експериментувати при отриманні частинок потрібних розмірів), легко очищується, працює як замкнута система, захищаючи оператора від порошу і потенційних ризиків вибуху. Серед машин для подрібнення у фармацевтичній промисловості використовується молотковий млин компанії Stedman, США [46]. Фірмою Frewitt розроблено молотковий млин MGH-12, в якому можна проводити поряд із подрібненням процес грануляції. Нове обладнання відповідає вимогам GMP [21]. Особливістю ударного (молоткового млина) MFH є двосторонній ротор «ніж-молоток», який встановлюється потрібною стороною під час зборки. Ріжуча сторона застосовується для волокнистих продуктів, ударна – для твердих і кристалічних [39].

Ріжучий млин складається з корпусу, на внутрішній стінці якого прикріплені стаціонарні ножі. В середині корпусу встановлений горизонтальний ротор, на якому теж є ножі. При обертанні ротора матеріал для подрібнення потрапляє між двома рядами ножів, між якими встановлюється просвіт в декілька міліметрів. Зменшення розміру частинок відбувається внаслідок різання, зсуву, а також шляхом перелому частинок. Так само, як в молотковому млині, в основі ріжучого млина розміщується сито для затримання частинок матеріалу, які не досягли потрібних розмірів [34, 22]. На ринку обладнання для фармацевтичної промисловості відомий ріжучий млин CONDUX CS-Z виробництва компанії Netzsch, Німеччина [44].

Технологічні підходи до просіювання порошоків. Класифікація частинок подрібненого матеріалу за розмірами є засобом відбору бажаної фракції та вилучення замалих або завеликих частинок від загальної порошкоподібної маси. Аналіз розмірів є аналітичним інструментом, за допомогою якого ці операції можуть бути оцінені та проконтрольовані.

З метою класифікації відносно великих матеріалів використовуються сита і полотна, грубі перфоровані пластини. Однак у фармацевтичному виробництві здійснюється просіювання значно менших частинок. Полотна виготовляються у формі тканих отворів. Дрібні сита такого типу

надзвичайно крихкі і тому незручні у використанні [13].

Продуктивність і якість просіювання залежать від багатьох факторів: форми і розміру сита, товщини шару матеріалу на ситі (чим він більший, тим менша поверхня стикання матеріалу з поверхнею сита і менша продуктивність процесу просіювання), від вологості матеріалу (недостатньо висушений матеріал збивається в грудочки і не проходить крізь отвори сита, а пересушений матеріал і сітка сита електростатично заряджаються і при цьому, залежно від зарядів, або забиваються отвори сита, або частинки матеріалу розлітаються, відштовхуючись від однойменно зарядженої сітки), швидкості і характеру руху матеріалу на ситі – чи встигає матеріал стикатися з поверхнею сита і просіюватися [1].

Устаткування для розділення сипучих матеріалів на фракції. У фармацевції при виробництві готових лікарських засобів вихідна сировина або напівпродукти застосовуються у вигляді пудри, тонких порошоків або суміші частинок певного розміру. Зернистість матеріалу визначається технологічним регламентом. Чим менший розмір частинок, тим легше досягнути однорідності продукту [33].

При подрібненні твердих матеріалів рідко вдається відразу отримати продукт із вмістом частинок заданих розмірів – і тому з нього доводиться поступово відбирати потрібні фракції [12].

У виробництві таблетованих лікарських форм однорідність частинок за розмірами і формою є особливо важливим показником, оскільки це дає можливість покращити умови таблетування, зовнішній вигляд таблеток, однорідність їх маси і вмісту [2].

У хіміко-фармацевтичній промисловості використовують три способи розділення сипучих матеріалів на фракції:

1) механічна класифікація – розділення сипучих матеріалів на ситах;

2) гідравлічна класифікація – розділення суміші твердих частинок на фракції базується на різній швидкості осідання частинок у воді;

3) повітряна класифікація (сепарація) – розділення суміші твердих частинок на фракції залежно від швидкості осідання частинок в повітрі.

Розділення частинок за розмірами в машинах для просіювання відбувається при русі матеріалу на ситі, яке в даному випадку є робочою поверхнею [1].

У хіміко-фармацевтичній промисловості в більшості випадків використовуються машини з коливальним та вібраційним принципом дії.

У вібраційному ситі основною передумовою якісного розділення є рівномірний розподіл матеріалу для просіювання по всій робочій по-

верхні, а також безперервна його подача. Завантажування матеріалу, збудник коливальних тканин і кут розміщення сита повинні бути узгоджені один з одним, залежно від властивостей матеріалу, що просіюється [3].

На відміну від класичного способу розділення (за рахунок вібрації всієї ситової рами), у коливальному ситі вібує тільки ситова тканина. В результаті швидкого прискорення її руху коливальне сито забезпечує високу продуктивність і підвищену точність розділення. Для видалення просіяних частинок підключають пристрій для відсмоктування (особливо при високій заданій точності розділення). Збирають окремо фракції з частинками різних розмірів. Відома модель обертально-вібраційного сита ВС-2 [30].

У повітряному лабіринтовому сепараторі для класифікації частинок за розмірами застосовується примусовий повітряний потік. У робочій камері сепаратора розташовані зигзагоподібні перегородки, які створюють лабіринтові канали, в яких потік повітря, що нагнітається через патрубок, примусово змінює напрям руху. При цьому частинки, залежно від маси, вдаряючись в перегородки, затримуються, класифікуються за розміром: крупні частинки падають в нижню частину камери і виводяться через один патрубок, частинки з малою масою не затримуються в камері, а виносяться через верхній патрубок, вловлюються і збираються в бункер [29].

У повітряному спіральному сепараторі при обертанні ротора, на якому прикріплені спіральні лопаті, в машину через забірний отвір засмоктується повітря, що разом з ротором передає матеріалу, який подається, обертальний рух. Частинки з великою масою відцентровою силою відкидаються до периферії робочої камери і шнеком виводяться в збірник. Частинки з малою масою захоплюються повітряним потоком в центральний отвір ротора і через щілини між лопатями викидаються разом з повітрям через патрубок [30].

Фірмою Frewitt випускається промислове обладнання для подрібнення, в якому поряд із подрібнюючими елементами вмонтовані сепаратори для забезпечення одержання фракції з однорідним розміром частинок. До них належать роторні сепаратори, які використовуються для деагломерації порошокподібних продуктів, схильних до злипання. Вони є основним елементом високопродуктивних млинів з ротором у вигляді просіюючого барабана. Також осцилюючі млини, які оснащені системою з обертальним і коливальним рухом ротора, оснащені системою для просіювання. Вони забезпечують одержання тонкої фракції з вузьким діапазоном розміру частинок і низький рівень теплового стресу субстанції [39].

Характеристика процесу змішування порошкових речовин. Perry і Chilton визначили змішування як операцію «в якій два або більше інгредієнтів, відокремлені або грубо перемішані, обробляються так, що кожна частинка кожного інгредієнта знаходиться, наскільки це можливо, близько до частинки кожного з інших інгредієнтів» [7]. Термін «блендінг» є синонімом до змішування, а «сегрегація» і «деміксінг» – антонімами. Змішування є базовим кроком більшості послідовних процесів. Воно виконується з метою забезпечення однорідності складу таким чином, щоб зразки, вибрані із загального матеріалу, представляли повний склад суміші, а також для збільшення тривалості фізичних і хімічних реакцій, таких, як розпад, в яких природну дифузію доповнює агітація [13].

Змішування може бути класифіковане як позитивне, негативне або ж нейтральне. *Позитивне змішування* застосовується до систем, які для заданого часу повинні спонтанно і повністю перемішатися, як, наприклад, два гази або ж взаєморозчинні рідини.

Негативне змішування демонструється суспензіями твердих тіл у рідині.

Нейтральне змішування має місце, коли не відбувається ні змішування, ні розмішування, незалежно від того, що на систему діє інша система або сили. Прикладами є змішування твердих речовин з твердими речовинами, або ж твердих речовин з рідинами, коли концентрація твердих речовин є високою.

При виборі типу і конструкції змішувача необхідно враховувати об'єм, форму і тип ротора, умови процесу, такі, як ступінь агітації, потрібні час і енергія для змішування [11].

При виготовленні лікарських форм найважливішою вимогою до їх якості є однорідність вмісту лікарської речовини, яка залежить від адекватної операції змішування на певній стадії виробництва. Даний процес включає відносно зміщення частинок – молекул або малих кристалів – до тих пір, поки не настане стан максимального безпорядку і буде досягнуто повністю випадкове впорядкування. У такій суміші ймовірність знайти один тип частинки в довільній точці суміші дорівнює частці цього типу частинок у суміші [13].

Виробництво дуже дрібних порошоків складне і часто призводить до сильної агрегації, тим самим руйнуючи об'єкти, що утворюються внаслідок подрібнення під час процесу змішування.

У випадку, коли вміст активного компонента є дуже малий, сухе змішування твердих речовин може не дати адекватного розподілення одного компонента в іншому. В такому разі застосовуються інші методи, як, наприклад, розпилювання розчину одного компонента на інший [37].

Рандомізація частинок відносним переміщенням однієї відносно іншої досягається такими механізмами: конвективне змішування (перенесення груп сусідніх частинок з одного місця в масі до іншого), дифузійне змішування (проникнення частинок через поверхню), зсувне змішування (встановлення площин ковзання всередині маси). Усі вони мають певною мірою місце під час змішування, хоча їх частка відрізняється залежно від типу обладнання, яке використовується. До того ж, при певних операціях змішування відбувається руйнування частинок матеріалу інтенсивними силами зсуву, розсіюванням індивідуальних частинок ударами та іншими процесами, зазвичай пов'язаними із зменшенням розміру [28].

У сучасних змішувачах проходить обертання несиметричних поверхонь або несиметричне обертання симетричних поверхонь, часто з раптовою зміною навантажень руху. Навіть тоді сегрегація все ще може відбуватися після довгого періоду перемішування [15].

Якісне змішування порошкоподібних компонентів у виробництві порошоків, таблеток і драже є складним технічним завданням, оскільки вміст діючих речовин незначний відносно загальної маси лікарського засобу. Якість отриманої суміші залежить від великої кількості змінних фізико-хімічних і технологічних властивостей окремих компонентів: гранулометричного складу, насипної щільності, вологості, плинності, кута природного відкосу, адгезії та інших параметрів [13].

В основному в хіміко-фармацевтичній промисловості використовуються типові змішувачі для хімічної, гумотехнічної і харчової промисловості. Змішувачі, які використовуються для одержання маси для таблетування, можна класифікувати за характером перебігу процесу змішування (періодичний або неперервний процес), за характером процесу змішування (конвективного або дифузійного), за конструктивною ознакою (черв'ячно-лопатевої, барабанні змішувачі з обертальним корпусом), за способом розвантаження (з ручним або механізованим), за принципом дії (гравітаційні, відцентрові) [29]. На сьогодні обладнання для змішування представлено різними виробниками, серед них СММ-200 (Україна), СГК-200 (Маріупольський завод технологічного обладнання, Україна), СМК-50 (Фастівський завод хімічного машинобудування, Україна), MS-2 («Полілекс», Польща), НУ-300 («Спофа», Чехія), Т-200 (WAB, Швейцарія), КМ-70 («Кукусай», Японія), МК-400 (Німеччина) [17, 25].

Особливу групу у виробництві таблеток складають апарати, в яких, окрім змішування, виконується ряд подальших технологічних операцій процесу одержання маси для таблетування: гранулювання, сушіння, опудрення [40].

Змішувачі періодичного типу можуть мати різну конструкцію:

1. Обертання всього корпусу міксеру без жодних змішувачих елементів.
2. Обертання всього корпусу міксеру з обертальним сильнозрізувальним ножом.
3. Стаціонарний корпус з обертальним змішувачим ножом.
4. Високошвидкісне гранулювання (стаціонарний корпус з обертальним змішувачим ножом або високошвидкісним підхоплюючим ножом).
5. Повітряний змішувач – стаціонарний корпус, що використовує рух повітря як змішувачий елемент (гранулятор на рідинній основі, сушарка на рідинній основі) [13].

До змішувачів безперервної (тривалої) дії відносять “зігзаг”.

У вітчизняній хіміко-фармацевтичній промисловості найбільшого поширення набули змішувачі періодичної дії, які залежно від типу робочого органа поділяються на барабанні з корпусом, що обертається, черв'ячно-лопатеві, стрічкові, змішувачі псевдозрідженого шару, змішувачі відцентрової дії з обертальним конусом і усереднювачі [28].

Стрічковий змішувач складається з напівкруглої ємності, в якій розміщений подібний на стрічку вал – спіраль, який може бути неперервним або розривним. При обертанні валу відбувається змішування за рахунок конвекції або зсуву. Цим забезпечується швидка великомасштабна дисперсія. Деколи можуть використовуватися два набори стрічок, що повинні вести матеріал в протилежних напрямках. В даному апараті можуть бути виготовлені суміші з високою гомогенністю внаслідок тривалого змішування навіть тоді, коли компоненти відрізняються за розміром частинок, формою, щільністю, або ж існує тенденція до агрегації [6].

Барабанні змішувачі працюють головним чином через механізм дифузії. Їх використовують для вільноплинних та гранульованих матеріалів. При їх обертанні відбувається переміщення матеріалу у всіх площинах, що необхідно для швидкого загального змішування. Бувають корпуси різних геометричних форм, в яких можуть бути встановлені внутрішні дроселі та піднімаючі леза [36].

Простий барабанний змішувач складається з напівкруглої ємності, в якій обертається ротор, на якому вмонтовані під різними кутами лопаті, що піднімають і розподіляють матеріал. Відбувається конвективне та зсувне змішування та певне дрібномасштабне дифузійне змішування [23].

Барабанні змішувачі з корпусом, що обертається, відносять до найпоширеніших на даний час в хіміко-фармацевтичній промисловості. Вони

застосовуються для змішування сухих і вологих сипучих порошоків [27]. Складаються з барабану, що обертається на чотирьох роликів опорах, усередині якого закріплені лопаті, які забезпечують переміщення і перемішування сипучих матеріалів, завантажених в барабан. В останніх моделях змішувачів цього типу завантаження і вивантаження барабана здійснюється з допомогою шнека. До переваг барабанних змішувачів можна віднести: простоту пристрою, можливість змішування компонентів без стирання і руйнування форми зерна, а до недоліків – погана якість і тривалий цикл змішування, що триває годинами, і великі питомі енергетичні затрати. Потужність, що затрачається на перемішування сухих порошокоподібних матеріалів в барабанних змішувачах, залежить від форми і геометричних розмірів корпусу, швидкості його обертання і ступеня заповнення матеріалом, фізико-механічних властивостей суміші [4].

Черв'ячно-лопатеві змішувачі. В них можна змішувати зволожені порошоків маси і сухі сипучі матеріали. Такі машини мають один або два змішувальних елементи роторного типу.

Один з них – двороторний змішувач з відкидним коритом, який складається з корита і двох Z-подібних роторів, що обертаються в протилежні сторони з різними кутовими швидкостями. Порошкоподібні матеріали завантажують в корито змішувача через технологічні люки або безпосередньо через кришку, а вивантажують при перекиданні корита. Для охолодження або нагрівання матеріалу, що перемішується, корито змішувача оточено сорочкою [37].

Для змішування сухих і зволених порошокоподібних і гранульованих матеріалів використовуються також стрічкові змішувачі. За своїм принципом дії і конструкцією вони аналогічні до вищеописаних, але дещо відрізняються деякими конструкціями ротора. Корпус має вигляд циліндричного барабана.

Недоліком даних змішувачів є значна кількість ущільнень і так звані «мертві» зони, в яких перемішування порошоків майже не відбувається. Серед змішувачів даного типу відомий стрічковий блендер компанії Ambica Boiler & Fabricators, Індія [43].

При приготуванні мас для таблетування нерідко застосовують відцентрові змішувачі, в яких основним робочим органом є конус, що обертається. На корпусі встановлена ємкість змішувача. Привід обертає робочий орган – конусний ротор, в нижній частині якого є два діаметрально розміщені вікна. Конус охоплюється рамною мішалкою, встановленою на одній осі з ним. Мішалка обертається приводом, встановленого на кришці корпусу. Матеріал для под-

рібнення завантажується через люк. Після перемішування готова суміш вивантажується через лоток з шибром. При перемішуванні маса, що знаходиться в конусі, при значній його окружній швидкості приймає форму параболоїда обертання і, пересипаючись через краї конуса, потрапляє в простір між ним і корпусом. При цьому матеріал, що перемішується, перетинає зону, через яку проходять лопаті рамної мішалки. Нові порції матеріалу через вікна поступають всередину конуса. Робота рамної мішалки сприяє цьому процесу [42].

Для лабораторного використання спеціально розроблено V-змішувач P-K Blend Master® компанії Harsco Industrial Patterson-Kelley, США. До 2009 року компанія була лідером із випуску V-блендерів промислового вжитку [45]. На ринку обладнання для фармацевтичної промисловості представлено двоконусний блендер компанії Ambica Boiler & Fabricators, Індія [43].

На заводах використовуються змішувачі конічної форми моделі MS (Польща) і HV (Чехія) – так звані усереднювачі, або вертикальні гомогенізатори. В них шнек приводиться у планетарне обертання від електродвигуна. Нижній кінець валу шнека закріплений в шарнірній опорі. При обертанні шнека навколо своєї осі створюється циркуляційний замкнутий контур руху матеріалу. Всередині корпусу усереднювача у зоні шнека матеріал рухається вгору, а в решті частини бункера – вниз [27].

Планетарне обертання шнека навколо осі бункера значно прискорює процес змішування компонентів, так як при цьому створюються додаткові зони обміну між матеріалом, що знаходиться між витками шнека і рештою матеріалу в бункері. Витки шнека, піднявши матеріал на деяку висоту, повертають його потім в основну масу суміші, що сприяє прискореному перерозподілу частинок у всьому об'ємі бункера. Готову суміш вивантажують через клапанну коробку [32].

Установка СММ-200 для змішування порошкподібних речовин розроблена Маріупольським заводом технологічного устаткування. За принципом дії вона подібна до змішувача Т-200

«Турбула» швейцарської фірми WAB. У ній матеріал набуває одночасно обертального руху відносно двох взаємно перпендикулярних осей. В результаті частинки порошку описують складну просторову траєкторію. При такому русі частота зіткнень і проникнення частинок у загальну масу матеріалу є дуже великими. Завантаження і розвантаження здійснюється завдяки застосуванню пневмотранспортера або спеціальних завантажувально-розвантажувальних бункерів. Крім того, використання двох поперемино працюючих ємностей з єдиним механічним приводом дозволяє проводити процес змішування практично безперервно. Обертання ємностей поперемино, тобто при обертанні однієї – інша знаходиться під завантаженням або вивантаженням [13].

Протягом останнього часу в хіміко-фармацевтичній промисловості отримали застосування безперервно діючі змішувачі, в яких подача компонентів і вихід готової суміші здійснюються одночасно, без зупинки машини. В цьому випадку подача компонентів в змішувач здійснюється дискретно, а вихід готової суміші в гранулятор – безперервно. Якість змішування при такому безперервному процесі визначається для даного змішувача синхронною роботою дозаторів з високою точністю дозування і швидкістю обертання двох перемішувальних шнеків, або часом перебування маси в робочій зоні апарату [8].

Органічний зв'язок процесу змішування з наступними процесами – гранулювання і сушіння – дозволяє за допомогою основних технологічних властивостей маси отримувати оптимальні режими для всього циклу роботи. У фармацевтичній промисловості використовують безперервний змішувач GCM компанії Gericke, Швейцарія [40].

Отже, в роботі представлено сучасні погляди на фізико-технічні основи процесів подрібнення, просіювання та змішування, а також відповідне технологічне устаткування, яке використовується у фармацевтичній промисловості, а також при створенні та виробництві таблетованих лікарських препаратів.

Література

1. Бродский Ю. А. / Технологическое вибрационное оборудование для фармацевтической промышленности / Ю. А. Бродский, М. И. Одинокий // Хим.-фармац. журнал – 1999. – Т.33, № 7. – С. 44-48.
2. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х. : РІПЕГ, 2001. – 556 с.
3. Технологія ліків промислового виробництва: підруч. для студ. вищ. фармац. навч. закл. III-IV рівнів акре-

дитації / [В.І. Чуєшов, Л.М. Хохлова, О.О. Ляпунова та ін.]; під ред. В.І. Чуєшова. – Х.: Вид-во НФаУ, Золоті сторінки, 2003. – 720 с.

4. Аппараты для смешения сыпучих материалов / [Ю.И. Макаров]; – М: Машиностроение, 1973. – 216 с.

5. Bahl Deepak. / Amorphization of indomethacin by Co-grinding with neusilin US2: Amorphization kinetics, physical stability and mechanism / Bahl Deepak, Bogner R. H. // Pharm. Res. – 2006. – V. 23, № 10. – P. 2317–2325.

6. Carstensen J. T. / Blending validation of low drug content dosage forms. / J. T. Carstensen, M. Dali, M. Pudipeddi // *Pharm. Dev. and Technol.* – 1996. – V.1, № 1. – P. 113–114.
7. 13. *Chemical Engineers Handbook.* / [R. H. Perry, C. H. Chilton]; – New York: McGraw-Hill, 1973.
8. Chester. A.W. / Mixing dynamics in catalyst impregnation in double-cone blenders. / A. W. Chester, J. A. Kowalski, M. E. Coles, E. L. Muegge // *Powder Technol.* – 1999. – № 102. – P. 85–94.
9. Choi Woo Sik / Amorphous ultrafine particle preparation for improvement of bioavailability of insoluble drugs: grinding characteristics of fine grinding mills / Choi Woo Sik, Kim Hyun Il, Kwak Seong Shin, Chung Hang Young // *Int. J. Miner. Process.* – 2004. – V.74. – P. 165 – 172.
10. Daryl W. / All stainless steel. / W. Daryl // *Chemical Plants Process.* – 2002. – V.35, № 3. – P. 32–33.
11. El Hagrasy Arwa S. / Evaluation of risk and benefit in the implementation of near-infrared spectroscopy for monitoring of lubricant mixing / El Hagrasy Arwa S., Chang Shih-Ying, Kiang San. // *Pharm. Dev. and Technol.* – 2006. – V.11, № 3. – P. 303–312.
12. Elizabeth S. / Milling of Active Pharmaceutical Ingredients. Micron-size drug particles: common and novel micronization techniques / Elizabeth S. Fisher Merck, Rasenack, N. Muller, B.W. // *Pharm. Dev. Tech.* – 2004. – V.1, № 9. – P. 1–13.
13. *Encyclopedia of pharmaceutical technology. Third Edition. Volume 1-6.* / [James Swarbrick]. – New York – London: Pharmaceu Tech, Inc. Informa Healthcare USA, Inc. Informa Healthcare is an Informa business, 2007. – 4128 p.
14. Fine grinding pharmaceutical materials with agitator bead mills. // *Environmental Protection and Biotechnology: 28 International Exhibition-Congress on Chemical Engineering, 15-19 May, 2006.*: – Frankfurt and Main : AICHEMA 2006. – P.90.
15. Fordern Mischen Zerkleinern. / Frewitt Fabrique de Machines / Fordern Mischen Zerkleinern // *Pharma Int.* – 1999. – P. 61-62.
16. Fukunaka Tadashi. / Funtai kogakkaishi / Fukunaka Tadashi, Tom Jean W. // *Pharm. Res* – 2003. – Vol. 40, № 9. – P. 655-663.
17. Gohel M. / Improvement of nimesulide dissolution by a co-grinding method using surfactants. / Gohel M. C., Patel L. D. // *Pharm. and Pharmacol. Commun.* – 2000. – Vol. 6, № 10. – P. 433–440.
18. Heng J.Y. / The effects of milling on the surface properties of form I paracetamol crystals. / J. Y. Y. Heng, F. Thielmann, D. R. Williams // *Pharm. Res.* – 2006. – Vol. 23, № 8. – P. 1918–1927.
19. Heng P. W. S. / Ultrafine grinding using a fluidized bed opposed jet mill: effects of process parameters on the size distribution of milled particles. / Heng P. W. S., Chan L. W., Lee C. C. // *STP pharma sci.* – 2000. – Vol. 10, № 6. – P. 445–451.
20. Jayasankar Adivaraha. / Cocrystal formation during cogrinding and storage is mediated by amorphous phase. / Jayasankar Adivaraha, Somwangtharaj Anongnat, Shao Zezhi J., Rodriguez-Hornedo Nair. // *Pharm. Res.* – 2006. – Vol. 23, № 10. – P. 2381–2392.
21. Kwan C. C. Analysis of the milling rate of pharmaceutical powders using the Distinct Element Method (DEM). / Kwan Chih Chi, Mio Hiroshi, Chen Yong Qi, Ding Yu Long. // *Chem. Eng. Sci.* – 2005. – V. 60, № 5. – P. 1441–1448.
22. Kwan C. C. Development of a novel approach towards predicting the milling behaviour of pharmaceutical powders. / C. C. Kwan, Y. Q. Chen, Y. L. Ding, D. G. Papadopoulos. // *Eur. J. Pharm. Sci.* – 2004. – Vol. 4-5, № 23. – P. 327–336.
23. Michaelis Jacqueline. Entwicklung eines NaSSzerkleinerungsprozesses für partikulare Materialien im Submikron-Bereich. / Michaelis Jacqueline, Mikonsaari Irma, Muller Ingrid, Teipel Ulrich // *Pharm. Ind.* – 2006. – Vol. 68, № 3. – P. 350–356.
24. Miranda. S. Universal mill: Grinding versatility in an economical package. / S. Miranda // *Powder and Bulk Eng.* – 2002. – № 14. – P. 22–27.
25. Moakher. M. Experimentally validated computations of flow, mixing and segregation of noncohesive grains in 3D tumbling blenders. / M. Moakher, T. Shinbrot, F.J. Muzzio / *Powder Technology.* – 2000. – № 109. – P. 58–71.
26. Mura P. Investigation of the effects of grinding and co-grinding on physicochemical properties of glisentide / Mura P., Cirri M., Faucci M. T., Gines-Dorado J. M. // *J. Pharm. and Biomed. Anal.* – 2002. – V.30, № 2. – P. 227–237.
27. Muzzio. An improved powder-sampling tool / F. J. Muzzio, M. Roddy, D. Brone, A. W. Alexander // *Pharm. Tech.* – 1999. – № 23. – P. 92–110.
28. Palmieri Giovanni Filippo. Evaluation of the mixing effectiveness of a new powder mixer / Palmieri Giovanni Filippo, Lovato Debora, Marchitto Leo, Zanchetta Aldo. // *Drug Dev. and Ind. Pharm.* – 1998. – V. 24, № 1. – P. 81–88.
29. *Pharmaceutical dosage forms. tablets. Second edition, revised and expanded* [Lieberman, L. Lachman, J. B. Schwartz] – Marcel: Dekker, Inc., 1990.
30. *Pharmaceutical manufacturing handbook. Production and Processes* / [C. G. Shayne]; – Wiley-Interscience, 2008. – 1370 p.
31. *Pharmaceutical Process Engineering* / [A. J. Hickey, D. Ganderton]; – Marcel: Dekker, Inc., 2001. – 267 p.
32. *Pharmaceutics the science of dosage form design. Second edition.* / [M. E. Aulton, Churchill.] – Livingstone, 2002. – 680 p.
33. Piyarom Sujimon. Effects of grinding and humidification on the transformation of conglomerate to racemic compound in optically active drugs. / Piyarom Sujimon, Yonemochi Etsuo, Oguchi Toshio, Yamamoto Keiji. // *J. Pharm. and Pharmacol.* – 1997. – V. 49, № 4. – P. 384–389.
34. Stevenson. B. / Preventing disaster: analyzing your plant's dust explosion risks / Stevenson B. // *Powder and Bulk Eng.* – 2001. – V.1, № 15. – P.19–27.
35. Taylor. L. J. / Predictive milling of pharmaceutical materials using nanoindentation of single crystals / L. J. Taylor, D. G. Papadopoulos, P. J. Dunn, Bentham. A.C. // *Org. Proc. Res Dev.* – 2004. – № 8. – P. 674–679.
36. Troy Shinbrot F. J. Mixing and Segregation in Tumbling Blenders / Troy Shinbrot F. J., Muzzio. // *Powder*

Technology. – 2000. – № 108. – P. 55 – 70.

37. Venables Helena J. Powder mixing / Venables Helena J., Wells J. I. // Drug Dev. and Ind. Pharm. – 2001. – V.27, № 7. – P. 599–612.

38. <http://www.fluidenergype.com>

39. <http://www.frewitt-russia.com>

40. <http://www.gericke.net>

41. <http://www.harscopk.com>

42. <http://www.heiusa.com/equipment/pd/1-patterson-kelley-60-cubic-foot-capacity-v-blender.php>

43. <http://www.indiamart.com/ambicaboiler/process-equipment.html>

44. <http://www.netzsch-grinding.com>

45. <http://www.pauloabbe.com>

46. <http://www.stedman-machine.com>

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ СОЗДАНИЯ, ПРОИЗВОДСТВА И ИССЛЕДОВАНИЕ ТАБЛЕТИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

В. П. Марценюк, Н. М. Белей, С. М. Гуреева, Т. А. Грошовый

*Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского
ОАО «Фармак», Киев*

Резюме: в статье представлено обобщение и физико-техническое описание технологических стадий измельчения, просеивания и смешивания, что являются первичными в производстве таблетированных лекарственных препаратов. Представлены результаты литературного обзора современного промышленного и лабораторного оборудования, используемого для проведения данных стадий.

Ключевые слова: технологические стадии, процесс измельчения, просеивания, смешивания, оборудование, машины, частицы лекарственных и вспомогательных веществ.

MODERN STATE OF CREATION OF PRODUCTION AND RESEARCH OF TABLET MEDICAMENTS

V. P. Martsenyuk, N. N. Beley, S. M. Hureyeva, T. A. Hroshovy

*Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky
OJSC "Pharmak", Kyiv*

Summary: the synthesis and physical-technical description of the technological stages of grinding, sifting and mixing, which are primary in the production of tablet drugs are listed in the article. Results of literature review of modern industrial and laboratory equipment used for these stages are presented.

Key words: technological stage, the process of grinding, sifting, blending, equipment, machines, particles of drugs and excipients.

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

УДК 615.322: 547.58: 543.544

ПОШУК ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ОСНОВІ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ, ЩО МІСТИТЬ КИСЛОТУ ХЛОРОГЕНОВУ

© О. А. Мельник, Л. М. Унгурян

Одеський національний медичний університет

Резюме: наведено результати аналізу патентних, літературних та електронних джерел інформації щодо лікарської рослинної сировини, що містить кислоту хлорогенову, та приклади створення лікарських засобів на її основі.

Ключові слова: кислота хлорогенова, лікарська рослинна сировина, лікарські засоби.

Причина виникнення найнебезпечніших захворювань людини криється у накопиченні вільних радикалів в організмі. Дія вільних радикалів (пероксидного радикала, пероксиду водню, гідроксил радикалу та ін.) викликає пошкодження стінок судин, мембран, окислення ліпідів, що призводить до серйозних патологічних змін, серцево-судинних і онкологічних захворювань, передчасного старіння [2, 3, 11, 23].

Агентами, які протидіють вільним радикалам, є легкоокислювальні речовини – антиоксиданти. Шкідливий вплив на організм вільних радикалів можна послабити шляхом постійного приймання лікарських рослинних препаратів, продуктів харчування, які мають високу антиоксидантну активність, захищаючи, таким чином, клітинні структури від пошкодження [1, 2].

За механізмом дії всі лікарські препарати з антиоксидантною властивістю розділяють на первинні, що перешкоджають утворенню нових вільних радикалів (за рахунок ферментної природи) і вторинні, здатні захоплювати вже створені радикали, тобто працюють за принципом «пастки» (scavengers) [25,28]. На даний час, незважаючи на свою перспективність, прямі антиоксиданти рідко використовуються в клінічній практиці внаслідок швидкої інактивзації ферментами, великої молекулярної маси і нездатності проникати через гематоенцефалічний бар'єр, високого ризику розвитку побічних ефектів [1,42]. Тому найбільш широке застосування в практичній медицині знайшли антиоксиданти з непрямым механізмом дії [9]. Єдиної класифікації непрямих антиоксидантів на сьогодні не існує. Проте, незважаючи на великий перелік препаратів [30] з антиоксидантними механізмами дії, жоден з них не можна розглядати як «універсальний» антиоксидант внаслідок вузького спектра клініко-фармакологічних ефектів, наявності достатньої кількості побічних ефектів [7, 42].

Виходячи з цього, проблема реалізації стратегії ефективного пошуку та створення препаратів на основі лікарської рослинної сировини залишається пріоритетним напрямом фармацевтичної науки [8,9,29]. Такі препарати мають певні переваги перед синтетичними аналогами (менш токсичні та майже позбавлені побічних ефектів). Протягом останніх років у світі розпочали дослідження з пошуку сировини, що містить природні антиоксиданти [8, 25, 26]. Наведено аналіз літературних даних, що стосується властивостей і вилучення кислоти хлорогенової (ХГК) (3-кофеіл-D-хінна кислота) [12, 13, 23], яка має виражену фізіологічну активність і є природним антиоксидантом [2, 8, 31].

Кислота хлорогенова ($C_{16}H_{18}O_9$), складний ефір кавової (3,4-діоксикоричної) кислоти з одним із стереоізомерів кислоти хінної. Безбарвні кристали з $t_{пл}$ 206-210 °С, добре розчиняються у воді і спирті. Лужні розчини кислоти хлорогенової на повітрі зеленіють (звідси назва) [17]. ХГК виявлена в різних рослинах [8, 13, 20, 23, 27, 32, 33], особливо в кавових зернах і в кавовому шламі, де її кількість зазвичай складає близько 8% [4, 26, 37]. Вона присутня в листі стевії (*Stevia rebaudiana* Bertoni), кульбабі (*Taraxacum officinale* Wigg.), чорниці (*Vaccinium arctostaphylos* L), журавлині (*Oxycoccus*), черешні (*Prunus avium*), грушах (*Pyrus communis* L.) у високих концентраціях [8,27,35]. Нові наукові публікації свідчать про виявлення цієї сполуки в одному з представників род. *Caprifoliaceae* – *Sambucus ebulus* L., на території Туреччини. У вельми помітних кількостях, часто в суміші з ізомерною їй кислотою ізохлорогеновою, міститься в насінні соняшнику (*Heliantus annuus*). Наявність кислоти хлорогенової властива деяким видам насіння *Asteraceae* [13,25,27]. Ймовірно, ХГК бере участь у регулюванні дозрівання плодів, впливаючи на дихання плодів як інгібітор окисного фосфорилювання. Засновник наукової школи з фізіології

і біохімії рослин академік В. І. Палладін дав назву поліфенолам, які беруть участь у процесі дихання, дихальними хромогенами, які утворюються при їх окисленні відповідні хінони-дихальними пігментами [23]. Одним з таких хромогенів є ХГК. Вона токсична для деяких патогенних мікроорганізмів, що викликають хвороби рослин (парша картоплі, вілт і т.п.). У ряді рослин (наприклад, у рисі) біосинтез хлорогенової кислоти збільшується у відповідь на мікробну інфекцію [25, 26]. Тобто, на основі багаторічних дослідів прийшли до висновку, що фенольні сполуки утворюються двоюким чином [40].

Для визначення ХГК у біологічних об'єктах найбільш точним методом вважається високо-ефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ), оскільки спектрофотометричний метод придатний тільки для чистих розчинів ХГК або при відсутності кислоти кавової. Останню можна визначити за допомогою хроматографії у тонкому шарі (ТШХ) [5, 24, 34]. У таблетках ХГК визначають методом ВЕРХ [33, 49].

Останнім часом ХГК привертає все більше уваги науковців. Це пов'язано з виявленням помітного гальмуючого ефекту кислоти на глюкозо-6-фосфатази печінки [15,16,21,22] і в зв'язку з цим, можливості застосування кислоти хлорогенової та її аналогів як гіпоглікемічних засобів [44,45]. Цукровий діабет на сьогодні – це найгостріша проблема у світі. Як відомо, в патогенезі цукрового діабету 2 типу значне місце займають вільнорадикальні реакції, ушкодження біомембран, дисбіотичні явища, порушення метаболізму [36]. Конкурентне і оборотне інгібування глюкозо-6-фосфатази під впливом ХГК та її аналогів уперше було показано Arion et al. [39]. Експериментальні дані досліджень сучасних наукових робіт вказують на те, що ХГК як лікувально-профілактичний засіб знижує рівень гіперглікемії та активності протеаз [16, 21, 22, 34, 36]. Вона має виражений інгібуючий ефект відносно таких ферментів, як аргіназа і ксантиноксидаза – головного генератора супероксидних аніон-радикалів у живому організмі [36]. Отже, можна зробити висновок, що ХГК впливає на всі ланки патогенезу цукрового діабету 2 типу. Показано, що ХГК сприяє зниженню рівня тригліцеридів у печінці [29], проявляє чітку тенденцію до нормалізації стану пероксидації ліпідів, зниження рівня NO [4,7].

На сьогодні оксидативний стрес розглядають як головний чинник патогенезу нейродегенеративної патології, в тому числі хвороби Альцгеймера [11, 31]. Аналогічний ефект підтверджений і в іншій роботі, яка вказує на використання фенольних антиоксидантів для лікування цієї патології [40]. Властивості кислоти хлороге-

нової сприяють покращенню стану при серцево-судинних захворюваннях [6, 14], використовуються для лікування артеріальної гіпертензії [44, 46]. А також виявлені антивірусна активність [36,43] ферментативно окислених форм ХГК відносно вірусу герпесу типів I і II [10,24], антибактеріальні [12,40,48] і протигрибкові ефекти, при відносно низькій токсичності і побічних ефектах, а також низкою властивостей, які не мають протимікробні препарати [16,38,40], а саме стимулювання і укріплення імунної системи людини [41], лікування і профілактика онкологічних захворювань [47]. За результатами дослідів ХГК має порівняно низьку біодоступність відносно кислоти кавової. Це підтверджують досліді *in vitro* та *in vivo* [39,40,50]. Вивчення біологічної доступності кислоти хлорогенової і кислоти кавової у людини показало, що після прийому 1г кислоти хлорогенової або 0,5 г кавової кислоти в тонкому кишечнику всмоктується приблизно 33% ХГК і майже вся кавова кислота (95±4%). При цьому виводиться з сечею 11% кавової кислоти, тоді як ХГК у сечі визначаються тільки сліди. Автор пояснює це інтенсивністю метаболізму цієї сполуки в організмі людини [28].

Потенційне використання пропонується у виробництві ліків, харчових продуктів, харчових добавок та косметичних засобів. ХГК продається під торговою назвою Svetol [44] в Норвегії як харчова добавка до активних інгредієнтів кави, жувальної гумки Мінц (ООО «Цинцин», КНР), сприяє зниженню маси тіла. З огляду на літературні джерела відомо, що ХГК як основна діюча речовина запропонована лише у складі біологічно активних препаратів: капсули «Кофеберрі» (виробник «FutureCeuticals», захищено міжнародним патентом №WO2004/098303); таблеток БАД «Уральська очанка» (виробник ФГУП «НПО «Мікроген» МЗ РФ); таблеток БАД «Глюкобіол» (виробник Yves Ponroy, Франція). У патентах пропонується: соєвий соус з ХГК (екстракт кавових зернят) для лікування гіпертензії [46]; фармацевтичний композиції для лікування і профілактики захворювань, пов'язаних з порушенням антиоксидантного захисту органів і тканин, виконаної у вигляді таблетки такої, що містить екстракт зеленої ягоди кави [37]. Французькі вчені розробили препарат, що містить 8-20 % поліфенолів ХГК, як активний інгредієнт має спиртовий екстракт з насіння соняшнику (*Helianthus annuus*, Asteraceae) отриманий обробкою насіння рослини 96% етанолом в співвідношенні 1:10.

Вважаємо, що отримання кислоти хлорогенової з насіння соняшника є найперспективнішим напрямком для створення нових лікарських засобів та біологічно активних добавок з різною фармакологічною дією. Існує суттєва сировинна

база для вирощування та переробки соняшника. Так, за оцінкою Державного комітету статистики, в Україні соняшник займає 3 млн/га посівної площі, а також ведуться системні дослідження з його вирощування.

Дослідження з отримання кислоти хлорогенової із шроту соняшника започатковані у нашій

країні В.І. Литвіненко (Державний науковий центр лікарських засобів, м. Харків) [17-20]. Дослідження на тваринах із встановлення спектра специфічної дії фітоконцентрату із насіння соняшника, ведуться в ДУ «Інститут стоматології АМН України» (м. Одеса) під керівництвом проф. А.П. Левицького [15, 16].

Література

1. Бауэр В. Лекарственные средства, применяемые для профилактики и лечения болезней, вызванных окислительным стрессом // Словакофарма ревю. – 1997. – Т. VII, № 2. – С. 38-44.
2. Барабой В.А. Биологическое действие растительных фенольных соединений. – К.: Наукова думка, 1976. – 260 с.
3. Барабой В.А., Хомчук Ю.В. Механизм антистрессового и противолучевого действия растительных фенольных соединений // Украинский биохимический журнал. – 1998. – Т.70, № 6. – С. 13-23.
4. Бурчанский С.Г. Стратегия антиоксидантной нейрорепарации: новые возможности // Здоров'я України. – 2008. – № 19. – С. 70-71.
5. Вертикова Е.К. Методы определения хлорогеновой кислоты / Е. К. Вертикова, И. В. Ходаков, А. П. Левицкий // Вісник стоматології. Спеціальний випуск – 2010. – № 5. – С. 2.
6. Гехт А.Б. Лечение больных инсультом в восстановительном периоде // Consilium Medicum. – 2002. – Т. 2, № 12. – С. 227-232.
7. Гехт А.Б. Антиоксидантная терапия в неврологической практике / А. Б. Гехт, Э. Ю. Соловьева, В. Б. Чепцов // Здоров'я України. – 2006. – № 17. – С. 27-28.
8. Голубкина О. А. Исследование антиокислительных свойств некоторых лекарственных растений // Вестн. Харьков. политехн. ун-та. – 1999. – № 34. – С. 24-25.
9. Изучение ассортимента лекарственных средств антиоксидантного и антигипоксантного действия в аптеках г. Смоленска / Н. О. Крюкова, А. В. Крикова, А. Н. Сепп, С. О. Лосенкова, В. В. Дикманов: 15 Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». – М., 2008. – 647 с.
10. Климов А. Н. Липиды, липопротеиды и атеросклероз / А. Н. Климов, Н. Г. Никульчева. – Санкт-Петербург: Питер, 1995. – 297 с.
11. Кольтовер В.К. Свободнорадикальная теория старения: современное состояние и перспективы / В.К. Кольтовер // Успехи геронтол. – 1998. – Вып. 2. – С. 37-42.
12. Крутошикова А. – Природные и синтетические сладкие вещества / А. Крутошикова, М. М. Угер. – М.: Мир, 1988. – 64 с.
13. Комісаренко С.М. Алантоин и хлорогеновая кислота из семян каштана конского (*Aesculus hippocastanum* L.) / С. М. Комісаренко, А. І. Деркач // Фармац. журн. – 2000. – № 6. – С. 83-85.
14. Динамика ишемической болезни сердца и факторов риска среди мужского населения Москвы за период 1985 по 1995г. / [Константинов В. В., Жуковский Г. С., Константинова О. С., Тимофеева Т. Н., Капустина А. В., Олферьев А. М., Деев А. Д.] // Терапевтический архив. – 1997. – № 1. – С. 12-14.
15. Левицкий А.П. Структура и функции растительных полифенолов // Вісник стоматології. Спеціальний випуск. – 2010. – № 5. – С. 18.
16. Левицький А.П. Порівняльна гіпоглікемічна і антиоксидантна ефективність препаратів поліфенолів при експериментальному діабеті II типу/ А.П. Левицький, Ю.В. Цісельський // Вісник стоматології. Спеціальний випуск – 2010. – № 5. – С. 25.
17. Литвиненко В.И. Природные флавоноиды / В. И. Литвиненко. – Харьков, 1995. – 56 с.
18. Литвиненко В.И. Спектральные исследования флавоноидов. Обнаружение свободных фенольных оксигрупп в различных положениях. Химия природ. Соединений / В. И. Литвиненко, Н. П. Максютин. – 1965. – № 6. – С. 420-424.
19. Литвиненко В.И., Шевчук О.И. Флаванолы. В кн.: Физиологически активные вещества, вып.2. – Киев.: Наукова думка, 1969. – С. 198-211.
20. Максютин Н.П., Литвиненко В.И. Методы выделения и исследования флавоноидных соединений. В кн.: Фенольные соединения и их биологические функции: материалы I Всесоюз. симп. по фенольн. соединениям, 14-16 дек. 1966. – Москва: Наука, 1968. – С. 7-26.
21. Назаров П.Е. Полиненасыщенные жирные кислоты как универсальные эндогенные биорегуляторы / П. Е. Назаров, Г. И. Мягкова, Н. В. Гроза // Вестник МИТХТ им. М.В. Ломоносова. – 2009. – Т.4. – № 5. – С. 3-19.
22. Органов Р.Г. Влияние кофе на риск развития сахарного диабета / Р. Г. Органов, Г. Я. Масленникова // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. – 2005. – № 1. – С. 3-6
23. Накопление хлорогеновой кислоты в стевии в связи с её плоидностью / [Подпорошникова Г.К., Жужжалова Т.П., Верзилина Н.Д., Полянский К.К.] // Защита растений. – 2007. – № 6. – С. 36.
24. Определение гидроксикоричных кислот в лекарственном растительном сырье и объектах растительного происхождения / [Прокофьева В.И., Арзамасцев А.П., Медведев Ю.В., Эллер К.И., Передирьев О.И.] // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2010. – № 3. – С. 25-31.
25. Пчелкин В. П. Природные фенольные и липо-

- фильные комплексы хлорогеновой кислоты // Хим.-фармац. журн. – 2003. – Т.37, № 1. – С. 27- 29.
26. Рыжикова М. А., Габитова Д. М., Сибиряк С. В. Биофлавоноид-содержащие растения как потенциальные антиоксиданты: 6 Международная конференция “Биоантиоксидант”. – Москва, 2002. – С. 501-503.
27. Таблетки «Уральская очанка»: химический состав и показатели качества / [Сафонова Г.М., Петриченко В.М., Бабиян Л.К., Сухина Т.В., Шрам Н.И., Шестакова Т.С.] // Фармация. – 2007. – № 3. – С. 40-41.
28. Сторожок Н. Н. Биологическое действие природных антиоксидантов // Провизор. – 1998. – № 2. – С. 50–52.
29. Смирнова М. А., Гусейнов А. Я., Шабанов А. Г., Дремова Н. Б., Бубенчикова В. Н., Хорлякова. 10 Международный съезд Фитофарм. 2006. “Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения”. – Санкт-Петербург, 2006. – С. 309-311.
30. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. – М.: АстаФармСервис, 2010. – 1600 с.
31. Трофименко Е.К. Биохимия и физиология хлорогеновой кислоты // Вісник стоматології. – 2008. – № 4. – С. 40.
32. Тутельян В.А. Биологически активные вещества растительного происхождения. Фенольные кислоты: распространённость, пищевые источники, биодоступность / В. А. Тутельян, Н. В. Лашнева // Вопросы питания. – 2008. – Т.77, № 1. – С. 4-19.
33. Выбор состава и разработка технологии таблеток сухого экстракта стевии / [Усуббаев М.У., Файзуллаева Н.С., Хакимов Х.М., Холтоев Ф.Т.] // Хим.-фармац. журн. – 2003. – № 6. – С. 42-45.
34. Храмов В. А. Способ определения хлорогеновой кислоты в растительных объектах / В. А. Храмов, В. И. Комарова // Гигиена и санитария. – 1999. – № 6. – С. 71.
35. Храмов В. А. Хлорогеновая кислота в листьях и лиофилизированных экстрактах стевии / В. А. Храмов, Н. В. Дмитриенко // Хим.-фармац. журн. – 2000. – Т.34, № 11. – С. 34-35.
36. Цісельський Ю.В. Лікувально-профілактична дія хлорогенової кислоти при експериментальному діабеті II типу / Ю. В. Цісельський, О. К. Трофименко, А. П. Левицький // Вісник стоматології. – 2008. – № 4. – С. 43.
37. Фармацевтическая композиция на основе экстракта зелёной ягоды кофе – Патент Рос. Федерация: МПК А61К36/74; А61К31/37; А61К47/30. / Ляшенко А.А., Вихриева Н.С., Лешков С.Ю.; заявитель и патентообладатель): Лешков Сергей Юрьевич, Вихриева Нина Сергеевна № 2008122514/15; заявл. 06.06.2008; опубл. 10.01.2010.
38. Bowels B. L. Caffeic acid activity against clostridium botulinum spores /B. L. Bowels; A.J. Miller // Journal of Food Science (Blackwell Publishing). – 1994. – Vol. 59 (4). – P. 905.
39. Clifford M. N. Clorogenic acids and other cinnamates nature occurrence, dietary burden, absorption and metabolism/ Clifford M.N. // J.Sci. Food and Agr. – 2000. – Vol. 80. № 7. – P. 1033–1043.
40. Clifford M. N. Clorogenic acids and other cinnamates nature, occurrence, dietary burden/ M. N. Clifford// J.Sci. Food and Agric. – 1999. – Vol. 79. – P. 362–372.
41. Chlorogenic acid and an analog thereof for immune system stimulation. United States Patent 7288271.US: A61K36/88; A61K36/00; A61K33/32; A61K33/34; A61K33/04 Graus M. F., Smit H. F., Osterhaus A. D., Hageman R. J.; Assignee: Nutricia N.V. Application Number:10/612242 ; Publication Date:10.30.2007
42. Cui J. Биоантиоксиданты в терапии. / Cui J., Li Z., Hong X.//. Qinghua daxue xuebao. Ziran kexue ban.- 2000, т.40, N 6 - P. 9-12
43. Jassim, S. A. Novel antiviral agents: a medicinal plant perspective. / S. A. Jassim, M. A. Naji //Journal of Applied Microbiology. – 2003. – Vol. 95 (3). – P. 412–427.
44. Chemistry and Biological Effects Of Dietary Phenolic Compounds: Relevance To Cardiovascular Disease/ W. M. Lincoln, R. A. Caccettah, B. P. Ian, D. Kevin // Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology. – 2000. – Vol. 27 (3). – P. 152–159.
45. Coffee and sweetened beverage consumption and the risk of type 2 diabetes mellitus american. /N. P. Paynter, H. C. Yeh, S. Voutilainen [et al.] // Journal of Epidemiology (Oxford Journals). – 2006. – Vol. 164 (11). – P. 1075–1084.
46. Preventive, alleviative or remedy for hypertension. EP № 7125573 /Okawa W., Mitsui Y., Watanabe T., Eguchi Y., Takahashi H., Suzuki A. A61K31/522; A61K31/519 Filing Date:07/11/2002 Publication Date:10/24/2006.
47. Middleton E. Jr. The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease and cancer/ Middleton E. Jr., Kandaswami C., Theoharides T.C. // Pharmacol. Rew. – 2000. – Vol. 52, № 4. – P. 673–751.
48. Sotillo D.R. Potato Peel Extract a Nonmutagenic Antioxidant with Potential Antimicrobial Activity / D. R. Sotillo, M. Hadley, C. Wolf-Hall // Journal of Food Science. – 1998. – 63 (5). – P. 907.
49. Wang W. Harbin shangye daxue xuebao. Ziran kexue ban / W. Wang, X. Chen // J. Harbin Univ. Commer. Natur. Sci. Ed. – 2004. – Vol. 20, № 3. – P. 275–277.
50. Wout B., John R., Baucher M. – Annual Reviews Plant Biology. – 2003. – Vol. – 54. – P. 519.

ПОИСК ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ, СОДЕРЖАЩЕГО КИСЛОТУ ХЛОРОГЕНОВУЮ

О. А. Мельник, Л. М. Унгурян

Одесский национальный медицинский университет

Резюме: приведены результаты анализа патентных, литературных и электронных источников информации относительно лекарственного растительного сырья, содержащего кислоту хлорогеновую, и примеры создания лекарственных средств на ее основе.

Ключевые слова: кислота хлорогеновая, лекарственное растительное сырье, лекарственные средства.

SEARCH OF MEDICAMENTS ON THE BASIS OF HERBAL RAW MATERIAL, WHICH CONTAINS CHLOROGENIC ACID

O. A. Melnyk, L. M. Unhurian

Odessa National Medical University

Summary: there are presented results of the analysis of patent, literary and electronic information sources as to medicinal herbal raw material, which contains chlorogenic acid and examples of medicaments creation on its basis.

Key words: chlorogenic acid, medicinal herbal raw material, medicaments.

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ

1. До розгляду приймаються оригінальні та інші види статей (до 10-12 сторінок, але не менше 6 сторінок), присвячені вивченню та вирішенню актуальних проблем фармації. До друку приймаються тільки ті матеріали, які раніше ніде не публікувались і не знаходяться в редакціях інших журналів чи видавництв.

2. **Стаття повинна мати** направлення у редакцію, акт експертизи, візу керівника установи, має бути засвідчена печаткою, підписана її авторами. Додатково потрібно подавати **авторську довідку**, у якій обов'язково слід вказати: прізвище, ім'я та по батькові, науковий ступінь, вчене звання, місце роботи та посаду, адресу для листування, контактні телефони (робочий та домашній чи мобільний), обов'язково електронну адресу.

3. Надсилати необхідно 2 примірники статті, надруковані на стандартному аркуші формату А4, шрифт "Times New Roman", розмір шрифту 14, інтервал – 1,5. Поля: верхнє – 20 мм, нижнє – 25 мм, ліве – 30 мм, праве – 10 мм. Електронний варіант статті необхідно надсилати у вигляді файлу 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, статі, кількість тварин, методики випробувань.

Результати й обговорення. (з абзацу) У цьому розділі слід подавати результати дослідження, провести їх наукове пояснення та обґрунтування, дати аналіз отриманих залежностей у світлі загальноприйнятих теорій з даної проблеми.

Висновки. (з абзацу) Формулюються висновки та перспективи подальших досліджень у даному напрямку.

Література (відповідно до вимог "Бюлетень ВАК" № 5, 2009 р.)

НАЗВА СТАТТІ російською мовою (великими літерами, напівжирний шрифт)

Ініціали та прізвища авторів російською мовою (малими літерами, напівжирний шрифт)

Назва установи, місто російською мовою (малими літерами, звичний шрифт)

Резюме: (російською мовою)

Ключові слова: (російською мовою)

НАЗВА СТАТТІ англійською мовою (великими літерами, напівжирний шрифт)

Ініціали та прізвища авторів англійською мовою (малими літерами, напівжирний шрифт)

Назва установи, місто англійською мовою (малими літерами, звичний шрифт)

Резюме: (англійською мовою)

Ключові слова: (англійською мовою)

9. Список літератури подається в порядку цитування та відповідно до вимог, наведених у Бюлетені ВАКу № 5, 2009 р., зокрема:

– статті:

1. Котвицька А. А. Наукові підходи щодо моделювання розвитку соціальної політики у сфері лікарського забезпечення населення / А. А. Котвицька // Запорізький медичний журнал. – 2008. – № 2. – С. 157–161. **(1 автор)**

2. Немченко А. С. Дослідження соціальних чинників, що впливають на поширення наркоманії на регіональному рівні / А. С. Немченко, А. А. Котвицька // Клінічна фармація – 2007. – Т. 11, № 4. – С. 30–34. **(2 автори)**

3. Валькман Ю. Р. Моделирование НЕ-факторов – основа интеллектуализации компьютерных технологий / Ю. Р. Валькман, В. С. Быков, А. Ю. Рыхальский // Системні дослідження та інформаційні технології. – 2007. – № 1. – С. 39–61. **(3 автори)**

4. Пролонгатори ліків на основі полімерних гідрогелів / В. Й. Скорохода, Ю. А. Мельник, Н. Б. Семенюк [та ін.] // Фармацевтичний часопис. – 2009. – № 3. – С. 25–29. **(більше 3 авторів)**

– дисертації:

5. Демченко В. О. Організаційно-економічні дослідження зі створення лікарських засобів серцево-судинної дії та розробка технології таблеток ніфедипіну з полімерною оболонкою: дис. ... кандидата фарм. наук : 15.00.01 / Демченко Валерій Олегович. – 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. фармацевт. 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 «Віруплен» / 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 – *Грошвий 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.Й. (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 02.03.2011. Формат 60x84/8.
Гарнітура Pragma. Друк офсетний.
Ум. др. арк. 11,16. Обл.-вид. арк. 11,04.
Тираж 600. Зам. № 63.

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