

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

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЧАСОПИС

Науково-практичний журнал

3(23)/2012

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

PHARMACEUTICAL REVIEW

Scientific-practical journal

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

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

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЧАСОПИС PHARMACEUTICAL REVIEW

**Науково-практичний журнал
Scientific-practical journal**

Заснований у 2006 році
Founded in 2006

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

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

Адреса редакції:

Журнал «Фармацевтичний часопис»
Майдан Волі, 1 м. Тернопіль, 46001 УКРАЇНА
Editorial office address:
Journal «Pharmaceutical review»
Maidan Voli, 1 Ternopil, 46001 UKRAINE

Тел. (0352) 52-72-22, 52-05-18
Факс (0352) 52-80-09
<http://www.tdmu.edu.te.ua/farmchas/index.php>

Рекомендовано до видання вченою радою Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського (протокол № 1 від 30 серпня 2012 р.) та вченою радою Національного фармацевтичного університету (протокол № 2 від 28 вересня 2012 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», 2012
©Scientific-practical journal: «Pharmaceutical review», 2012

ЗМІСТ

СИНТЕЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК

- Г. І. Северіна, В. О. Янченко, А. М. Демченко
(Харків, Київ)
СИНТЕЗ, КРИСТАЛІЧНА БУДОВА ПОХІДНИХ
6,8-ЗАМІЩЕНИХ [1,2,4]ТРИАЗОЛО [4,3-
b]ПІРИДАЗИН-3-ІЛТІО)АЦЕТАМІДІВ ЯК
ПОТЕНЦІЙНИХ ПРОТИСУДОМНИХ АГЕНТІВ
- С. Г. Ісаєв, О. М. Свєчнікова, М. М. Сулейман
(Харків)
РЕАКЦІЙНА ЗДАТНІСТЬ ПОХІДНИХ N-
ФЕНІЛАНТРАНІЛОВИХ КИСЛОТ XVII.
КИСЛОТНО-ОСНОВНІ ВЛАСТИВОСТІ 3-
ОКСАМОІЛ- ТА 3-СУКЦИНОІЛЗАМІЩЕНИХ N-
ФЕНІЛАНТРАНІЛОВИХ КИСЛОТ
- Д. М. Юрченко, К. В. Александрова,
Ю. В. Монайкіна (Запоріжжя)
СИНТЕЗ ТА ВИВЧЕННЯ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ
ВЛАСТИВОСТЕЙ КСАНТИНІЛ-7-АЛКАНОВИХ ТА
8-ТІОАЛКАНОВИХ КИСЛОТ
- Л. М. Мосула (Тернопіль)
ПРОТИВІРУСНА АКТИВНІСТЬ 3-
БЕНЗОТІАЗОЛЗАМІЩЕНИХ ПОХІДНИХ
4-ТІАЗОЛІДИНОНУ
- А. О. Девяткіна, С. Г. Ісаєв, В. Д. Яременко,
(Харків)
СИНТЕЗ, БУДОВА ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ 27
9-АМІНО-5-НІТРОАКРИДИНІУ 3,5-
ДИХЛОРОЗАМІЩЕНИХ N-ФЕНІЛАНТРАНІЛАТІВ

ФІТОХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- І. Г. Зінченко, В. С. Кисличенко (Харків)
ДОСЛІДЖЕННЯ ЕЛЕМЕНТНОГО СКЛАДУ
СИРОВИНИ ТИФОНУ РІЗНИХ ПЕРІОДІВ
ВЕГЕТАЦІЇ
- О. В. Демешко, С. В. Ковальов, А. В. Мигаль
(Харків)
ВИВЧЕННЯ ЛІПОФІЛЬНИХ СПОЛУК АЛЬБІЦІЇ
ЛЕНКОРАНСЬКОЇ
- Л. М. Сіра, І. М. Владимірова (Харків)
СТАНДАРТИЗАЦІЯ ТРАВИ XANTHIUM
STRUMARIUM L. ЗА МОРФОЛОГО-
АНАТОМІЧНИМИ ОЗНАКАМИ
- О. М. Кошовий (Харків)
ТЕРПЕНОЇДНИЙ СКЛАД ДЕЯКИХ
ПРЕДСТАВНИКІВ ПІДРОДУ EUSALVIA РОДУ
SALVIA
- П. В. Липовецький, М. Ф. Ткаченко (Харків)
ВИВЧЕННЯ АМІНОКИСЛОТНОГО СКЛАДУ ТА
ВМІСТУ ЗАГАЛЬНОГО АЗОТУ В НАСІННІ
SCORZONERA HISPANICA L.

CONTENTS

SYNTHESIS OF BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS

- H. I. Severina, V. O. Yanchenko, A. M. Demchenko
(Kharkiv, Kyiv)
7 SYNTHESIS, CRISTALLINE STRUCTURE OF 6,8-
SUBSTITUTED [1,2,4]TRIAZOLO[4,3-b]
PYRIDAZIN-3-YLTHIOACETAMIDE DERIVATIVES
AS POTENTIAL ANTICONSULTANTS AGENTS
- S. H. Isayev, O. M. Sviechnikova, M. M. Suleyman
(Kharkiv)
12 REACTIVITY ABILITY OF N-PHENYLANTRANILIC
ACID DERIVATIVES XVII. ACID AND BASIC
PROPERTIES OF 3-OXAMOIL- AND 3-
SUCCINOILSUBSTITUTED OF N-
PHENYLANTRANILIC ACID
- D. M. Yurchenko, K. V. Aleksandrova,
Yu. V. Monaykina (Zaporizhia)
16 SYNTHESIS AND STUDY OF PHYSICO-
CHEMICAL PROPERTIES OF XANTHINYL-7-
ALKANOIC AND 8-THIOALKANOIC ACIDS
- L. M. Mosula (Ternopil)
22 ANTIVIRAL ACTIVITY OF 3-BENZOTHIAZOLE
SUBSTITUTED 4-THIAZOLIDINONE DERIVATIVES
- A. O. Deviatkina, S. H. Isaeyv, V. D. Yaremenko,
(Kharkiv)
27 SYNTHESIS, STRUCTURE AND BIOLOGICAL
ACTIVITY OF 9-AMINO-5-NITROACRIDINE 3,5-
DICHLOROSUBSTITUTED N-
PHENYLANTRANILATES

PHYTOCHEMICAL RESEARCHES

- I. H. Zinchenko, V. S. Kyslychenko (Kharkiv)
32 THE ELEMENT CONTENT INVESTIGATION OF
TYFON RAW MATERIAL OF DIFFERENT
VEGETATION PERIODS
- O. V. Demeshko, S. V. Kovalyov, A. V. Mihal
(Kharkiv)
35 STUDY OF LIPOPHILIC COMPOUNDS OF THE
ALBIZIA JULIBRISSIN
- L. M. Sira, I. M. Vladymyrova (Kharkiv)
39 THE STANDARDIZATION OF GRASS XANTHIUM
STRUMARIUM L. BY THE MORFOLOGO-
ANATOMIC SIGNS
- O. M. Koshovi (Kharkiv)
46 TERPENOID COMPOSITION OF SOME
REPRESENTATIVES OF EUSALVIA OF GENUS
SALVIA
- P. V. Lypovetskyi, M. F. Tkachenko (Kharkiv)
51 THE STUDY OF AMINO ACID COMPOSITION
AND CONTENT OF TOTAL NITROGEN IN THE
SEEDS OF SCORZONERA HISPANICA L.

**ФАРМАЦЕВТИЧНА ТЕХНОЛОГІЯ,
БІОФАРМАЦІЯ, ГОМЕОПАТІЯ**

- Л. В. Вронська (Тернопіль)
ВПЛИВ КОНЦЕНТРАЦІЇ СПИРТУ ЕТИЛОВОГО
НА ЕКСТРАКЦІЮ СЕСКВИТЕРПЕНОВИХ
КИСЛОТ ВАЛЕРІАНИ
- М. Б. Демчук, Т. А. Грошовий, М. М. Пляшко
(Тернопіль)
ДОСЛІДЖЕННЯ ПЛІВКОУТВОРЮВАЛЬНИХ
ВЛАСТИВОСТЕЙ МЕТИЛЦЕЛЮЛОЗИ МАРКИ
METOLOSE SM 15 ПРИ НАНЕСЕННІ
ОБОЛОНКИ НА ТАБЛЕТКИ В УМОВАХ
ПСЕВДОЗРІДЖЕНОГО ШАРУ
- А. І. Денис, Т. А. Грошовий (Тернопіль)
ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ КІЛЬКІСНИХ
ФАКТОРІВ НА ФАРМАКО-ТЕХНОЛОГІЧНІ
ВЛАСТИВОСТІ ТАБЛЕТОК ЕКСТРАКТУ ЛИСТЯ
ТОПОЛІ КИТАЙСЬКОЇ
- Ю. А. Равлів, Т. А. Грошовий (Тернопіль)
ОБГРУНТУВАННЯ ВИБОРУ ДОПОМІЖНИХ
РЕЧОВИН ПРИ СТВОРЕННІ ТАБЛЕТОК НА
ОСНОВІ КРІОЛІОФІЛІЗОВАНОЇ КСЕНОДЕРМИ
СВИНІ
- О. І. Онишків, Т. А. Грошовий (Тернопіль)
ВИБІР ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН З МЕТОЮ
ОТРИМАННЯ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВІ
ЕКСТРАКТУ КОРИ ОСИКИ ТА ВІСМУТУ
СУБЦИТРАТУ
- Л. І. Шульга, О. Ф. Пімінов, Т. С. Безценна
(Харків)
ОБГРУНТУВАННЯ ПРИДАТНОСТІ
ЗАСТОСУВАННЯ СУБСТАНЦІЇ РОСЛИННОГО
ПОХОДЖЕННЯ ТА ЇЇ ВМІСТУ У СКЛАДІ
МЕДИЧНИХ ОЛІВЦІВ МЕТОДОМ IN VIVO
- С. М. Коваленко, І. І. Баранова (Харків)
РЕОЛОГІЧНЕ ВИВЧЕННЯ КОМБІНОВАНОГО
ГЕЛЮ З ТІОКТОВОЮ КИСЛОТОЮ ТА
АЛАНТОЇНОМ
- О. Ю. Владимиров, С. В. Гарна (Харків)
СТВОРЕННЯ БІОЛОГІЧНО АКТИВНОЇ
ДОБАВКИ, ЩО МІСТИТЬ ДИГІДРОКВЕРЦЕТИН

АНАЛІЗ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

- О. І. Шлюсар, М. Є. Блажеєвський (Чернівці,
Харків)
СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ
ТІОРИДАЗИНУ ГІДРОХЛОРИДУ У ВИГЛЯДІ
S,S'-ДІОКСИДУ, ОДЕРЖАНОГО ЗА
ДОПОМОГОЮ ПЕРОКСОМОНОСУЛЬФАТУ

**PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY,
BIOPHARMACY, HOMEOPATHY**

- L. V. Vronska (Ternopil)
INFLUENCE OF ETHYL ALCOHOL
CONCENTRATION ON VALERIAN
SESQUITERPENIC ACIDS EXTRACTION
- M. B. Demchuk, T. A. Hroshovyi, M. M. Pliashko
(Ternopil)
60 THE RESEARCH OF THE MEMBRANE FORMING
PROPERTIES OF METHYLCELLULOSE GRADE
METOLOSE SM 15 FOR FILMING ON THE
TABLETS IN THE CONDITIONS OF THE
PSEUDOFLUIDIZED LAYER
- A. I. Denys, T. A. Hroshovyi (Ternopil)
64 RESEARCH OF INFLUENCE OF QUANTITATIVE
FACTORS ON PHARMACO-TECHNOLOGICAL
PROPERTIES OF TABLETS OF EXTRACT FROM
SIMON POPLAR LEAVES
- Yu. A. Ravliv, T. A. Hroshovyi (Ternopil)
67 SUBSTANTIATION OF THE CHOICE OF
EXCIPIENTS AT THE CREATING OF TABLETS ON
THE BASIS OF KRIOLIOFILIZAT XENODERM OF
PIG
- O. I. Onyshkiv, T. A. Hroshovyi (Ternopil)
72 CHOICE OF EXCIPIENTS FOR PURPOSE OF
CREATION OF TABLETS BASED ON EXTRACT
ASPEN BARK AND BISMUTH SUBCITRATE
- L. I. Shulha, O. F. Piminov, T. S. Beztsenna
(Kharkiv)
76 THE SUBSTANTIATION OF USEABILITY OF
PHYTOGENOUS SUBSTANCE AND ITS
CONCENTRATION IN COMPOSITION OF
MEDICAL PENCILS BY THE IN VIVO METHOD
- S. M. Kovalenko, I. I. Baranova (Kharkiv)
80 RHEOLOGY STUDY OF THE COMBINED GEL
WITH THIOCTIC ACID AND ALLANTOIN
- O. Yu. Vladymyrov, S. V. Harna (Kharkiv)
84 CREATION OF BIOLOGICALLY ACTIVE ADDITIVE
CONTAINING DIHYDROQUERCETIN

ANALYSIS OF DRUGS

- O. I. Shliusar, M. Ye. Blazhevskiy (Chernivtsi,
Kharkiv)
89 SPECTROPHOTOMETRIC DETERMINATION OF
THIORIDAZINE HYDROCHLORIDE IN FORM OF
S,S'-DIOXIDE OBTAINED BY
PEROXOMONOSULPHATE

ОРГАНІЗАЦІЯ РОБОТИ АПТЕЧНИХ ПІДПРИЄМСТВ

С. П. Олійник, Т. Г. Калинюк (Львів)
93 ФОРМУВАННЯ ОПТИМАЛЬНОГО АСОРТИМЕНТУ РЕГІОНАЛЬНОГО РЕЗЕРВУ АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ВИПАДОК НАДЗВИЧАЙНИХ СИТУАЦІЙ

К. Л. Косяченко, А. С. Немченко (Харків)
99 ОЦІНКА ОСНОВНИХ ТЕНДЕНЦІЙ СПОЖИВАННЯ ЛІКІВ ТА ЇХ ДОСТУПНОСТІ НАСЕЛЕННЮ В УКРАЇНІ ЗА 2001-2010 РОКИ

Н. Б. Ярکو, П.-І. П. Міненко (Львів)
105 ОПТИМІЗАЦІЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ДОПОМОГИ ПРИ РЕАЛІЗАЦІЇ ВИРОБІВ МЕДИЧНОГО ПРИЗНАЧЕННЯ ЯК ФАКТОР ПОКРАЩЕННЯ СИСТЕМИ ЯКОСТІ ЖИТТЯ

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ МЕНЕДЖМЕНТ, МАРКЕТИНГ ТА ЛОГІСТИКА

Ю. В. Качерай, М. В. Слабий, О. М. Заліська (Львів)
108 АНАЛІЗ ДАНИХ ПРО ВЗАЄМОДІЮ АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ ЗАСОБІВ, ЯКІ ЗАСТОСОВУЮТЬ В ПЕДІАТРІЇ

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН

С. М. Марчишин, К. Г. Щокіна, С. С. Наконечна (Тернопіль, Харків)
113 АНТИЕКСУДАТИВНА ТА МЕМБРАНОСТАБІЛІЗУВАЛЬНА АКТИВНІСТЬ ГУСТОГО ЕКСТРАКТУ ТРАВИ ФІАЛКИ

І. М. Кліщ, С. М. Дроговоз, В. М. Коваль (Тернопіль, Харків)
117 ВПЛИВ КОМБІНОВАНИХ ТАБЛЕТОК ТА СУБСТАНЦІЇ ЕКСТРАКТУ КОРЕНЯ ЕХІНАЦЕЇ НА ПОКАЗНИКИ ІМУННОЇ СИСТЕМИ ТВАРИН З ІМУНОДЕФІЦИТОМ

С. А. Гращенко, Т. К. Юдкевич, О. Б. Амброзюк (Харків, Тернопіль)
121 ФАРМАКОЛОГІЧНІ ТА ТОКСИКОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ СУХОГО ЕКСТРАКТУ ТРАВИ ПЕРСТАЧУ ГУСЯЧОГО

Т. І. Єрмоленко, І. А. Зупанець, А. С. Шаламай (Харків, Київ)
127 ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ПРЕПАРАТУ «ФЛАРОСУКЦИН» НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ ТА СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМ ЗА УМОВ ТРИВАЛОГО ЗАСТОСУВАННЯ

ORGANIZATION OF PHARMACEUTICAL STRUCTURES' WORK

S. P. Oliynyk, T. H. Kalynyuk (Lviv)
93 FORMING OF OPTIMAL ASSORTMENT OF REGIONAL RESERVE OF ANTI-BACTERIAL MEDICINES ON THE CASE OF EXTRAORDINARY SITUATIONS

K. L. Kosyachenko, A. S. Nemchenko (Kharkiv)
99 EVALUATION OF MAJOR TRENDS IN CONSUMPTION OF MEDICINES AND AVAILABILITY OF POPULATION IN UKRAINE FOR THE YEARS 2001-2010

N. B. Yarko, P. - I. P. Minenko (Lviv)
105 OPTIMIZATION OF PHARMACEUTICAL CARE DURING SELLING OF HEALTHCARE PRODUCTS AS A FACTOR OF LIFE QUALITY IMPROVING

PHARMACEUTICAL MANAGEMENT, MARKETING AND LOGISTICS

Yu. V. Kacheray, M. V. Slabyi, O. M. Zaliska (Lviv)
108 ANALYSIS OF INTERACTION DATA OF ANTIBIOTICS USED IN PEDIATRICS

PHARMACOLOGICAL RESEARCHES OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES

S. M. Marchyshyn, K. H. Shchokina, S. S. Nakonechna (Ternopil, Kharkiv)
113 ANTIEXUDATIVE AND MEMBRANESTABILISING ACTIVITY OF THICK VIOLET GRASS EXTRACT

I. M. Klishch, S. M. Drohovo, V. M. Koval (Ternopil, Kharkiv)
117 INFLUENCE OF COMBINED TABLETS AND SUBSTANCE OF ECHINACEA ROOT'S EXTRACT ON INDICES OF IMMUNE SYSTEM OF ANIMALS WITH IMMUNODEFICIENCY

S. A. Hrashchenkova, T. K. Yudkevych, O. B. Ambroziuk (Kharkiv, Ternopil)
121 PHARMACOLOGICAL AND TOXICOLOGICAL STUDY OF DRY EXTRACT OF CINQUEFOIL GOOSE HERB

T. I. Yermolenko, I. A. Zupanets, A. S. Shalamay (Kharkiv, Kyiv)
127 STUDY OF INFLUENCE OF MEDICINE "FLAROSUKTSIN" ON THE FUNCTIONAL STATE OF CENTRAL NERVOUS AND CARDIOVASCULAR SYSTEMS IN CONDITIONS OF PROLONGED APPLICATION

А. Л. Штробля, Л. С. Фіра, П. Г. Лихацький
(Ужгород, Тернопіль)

ПІДБІР МІНІМАЛЬНО ДІЮЧОЇ ДОЗИ СУХОГО
ЕКСТРАКТУ З ЛИСТЯ АБРИКОСА
ЗВИЧАЙНОГО НА МОДЕЛІ
ТЕТРАХЛОРМЕТАНОВОГО УРАЖЕННЯ
ПЕЧІНКИ

В. В. Підгірний (Тернопіль)
ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ
ГЕПАТОТОКСИЧНОГО ВПЛИВУ
ЛАНСОПРАЗОЛУ, МЕТРОНІДАЗОЛУ І
КЛАРИТРОМІЦИНУ

Є. В. Бондарев (Харків)
ДОСЛІДЖЕННЯ ГЛЮКОЗАМІНУ
ГІДРОХЛОРИДУ ЯК ЗАСОБУ
ФРИГОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ ПРИ ПОЄДНАНІЙ
АЛКОГОЛЬНО-ХОЛОДОВІЙ ТРАВМИ

О. П. Шматенко, В. О. Тарасенко,
В. В. Шматенко (Харків)
ВИВЧЕННЯ ТОКСИКОЛОГІЧНИХ
ХАРАКТЕРИСТИК ГЕЛЮ НА ОСНОВІ
ЦЕФТРИАКСОНУ ТА НІМЕСУЛІДУ МЕТОДОМ ІN
VIVO

Н. І. Коваль, І. М. Кліщ (Тернопіль)
АКТОПРОТЕКТОРНА АКТИВНІСТЬ КОМБІНАЦІЇ
ПІРАЦЕТАМУ І КИСЛОТИ БУРШТИНОВОЇ

ФАРМАКОЕКОНОМІКА

І. Г. Мудрак (Вінниця)
ДОСЛІДЖЕННЯ СИСТЕМИ ДОКАЗОВОЇ
ІНФОРМАЦІЇ ПРО ЛІКАРСЬКІ РОСЛИННІ
ЗАСОБИ

В. В. Толубаєв, О. М. Заліська (Львів)
ОЦІНКА МЕДИЧНИХ ТЕХНОЛОГІЙ ПРИ
ХРОНІЧНИХ ОБСТРУКТИВНИХ
ЗАХВОРЮВАННЯХ ЛЕГЕНЬ У ПОПУЛЯЦІЇ
ЕКОНОМІЧНО АКТИВНОГО НАСЕЛЕННЯ
УКРАЇНИ

ОГЛЯДИ

О. І. Єзерська, М. М. Васенда, Т. А. Грошовий
(Львів, Тернопіль)
СУЧАСНИЙ СТАН СТВОРЕННЯ,
ВИРОБНИЦТВА ТА ДОСЛІДЖЕННЯ
ТАБЛЕТОВАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

М. Б. Чубка (Тернопіль)
ПІДХОДИ ДО СТАНДАРТИЗАЦІЇ ШИШОК
ХМЕЛЮ ТА ПРЕПАРАТІВ НА ЇХ ОСНОВІ

A. L. Shtroblya, L. S. Fira, P. H. Lyhatskyi (Uzhhorod,
Ternopil)

132 SELECTION OF APPLICABLE MINIMUM DOSE
OF DRY EXTRACT FROM THE APRICOT USUAL
LEAVES ON A MODEL OF TETRAHLORMETAN
AFFECTION OF LIVER

V. V. Pidhirnyi (Ternopil)
136 PATHOGENETIC FEATURES OF HEPATOTOXIC
IMPACT OF LANSOPRAZOL, METRONIDAZOL
AND CLARITHROMYCIN

Ye. V. Bondariev (Kharkiv)
140 RESEARCH OF GLUCOSAMINE
HYDROCHLORIDE AS FRIGOPROTECTORS AT
COMBINED ALCOHOL-COLD INJURY

O. P. Shmatenko, L. L. Davtian, V. V. Shmatenko
(Kharkiv)
143 STUDYING OF TOXIC ACTIVITY OF THE GEL ON
THE BASIS OF CEFTRIAZONE AND NIMESULIDE
BY THE METHOD OF IN VIVO

N. I. Koval, I. M. Klishch (Ternopil)
148 ACTOPROTECTIVE ACTIVITY OF COMBINATION
OF PIRACETAM AND SUCCINIC ACID

PHARMACOECONOMICS

I. H. Mudrak (Vinnytsia)
151 INVESTIGATION OF SYSTEM OF EVIDENCE-
BASED INFORMATION ABOUT herbal medicines

V. V. Tolubayev, O. M. Zaliska (Lviv)
155 HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT IN
CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY
DISEASE (COPD) ON ECONOMICALLY ACTIVE
UKRAINIAN POPULATION SAMPLE

REVIEWS

O. I. Yezerska, M. M. Vasenda, T. A. Hroshoyi
(Lviv, Ternopil)
160 MODERN STATE OF CREATION, PRODUCTION
AND RESEARCH OF DRUGS

M. B. Chubka (Ternopil)
165 APPROACHES TO STANDARDIZATION OF HOPS
AND THEIR PREPARATIONS

СИНТЕЗ, КРИСТАЛІЧНА БУДОВА ПОХІДНИХ 6,8-ЗАМІЩЕНИХ[1,2,4]ТРИАЗОЛО[4,3-b]ПІРИДАЗИН-3-ІЛТІО)АЦЕТАМІДІВ ЯК ПОТЕНЦІЙНИХ ПРОТИСУДОМНИХ АГЕНТІВ

© Г. І. Северіна, В. О. Янченко¹, А. М. Демченко¹

Національний фармацевтичний університет, Харків
Інститут фармакології та токсикології¹, Київ

Резюме: здійснено синтез нових похідних 6,8-заміщених[1,2,4]тріазоло[4,3-b]-піридазин-3-ілтїоацетамідів. За допомогою рентгеноструктурного аналізу встановлено структуру та напрямок формування тріазолопіридазинового циклу. Синтезовані сполуки проявили протисудомну активність.

Ключові слова: синтез, 1,2,4-тріазол, піридазин, протисудомна активність.

Вступ. Похідні тріазолопіридазину займають особливе місце в ряду сполук, які активно досліджують щодо впливу на діяльність центральної нервової системи. Серед їх представників виявлено сполуки зі значною протисудомною [5, 6] та анксиолітичною [4, 8] активністю, а також засоби для лікування хвороби Альцгеймера [1]. У власних дослідженнях [5] здійснено синтез та встановлено високу протисудомну активність похідних (6,8-диметил-[1,2,4]тріазоло[4,3-b]піридазин-3-ілтїо)ацетамідів.

Метою даного дослідження було провести реакцію взаємодії N-арил-2-(4-аміно-4H-1,2,4-тріазоло-3-ілтїо)ацетамідів з несиметричними дикетонами, встановити напрямок формування піридазинового циклу та вивчити протисудомну активність синтезованих сполук.

Методи дослідження. Для встановлення будови синтезованих сполук використано методи елементного аналізу, ¹H ЯМР-спектроскопії, хроматомас-спектрометрії та рентгеноструктурного аналізу (РСА). ¹H ЯМР-спектри реєстрували на приладі Varian Mercury в ДМСО-D₆ при частоті 500 МГц, розчинник – ДМСО-d₆, внутрішній стандарт – тетраметилсилан (ТМС). Хімічні зсуви наведено в шкалі δ (м.ч.). Хроматомас-спектри було одержано на приладі PE SCIEX API 150EX з УФ-детектором із використанням колонки C₁₈. РСА виміряно на автоматичному чотирикружному дифрактометрі Xcalibur 3 (MoK_α, графітовий монохроматор, CCD-детектор, ω-сканування, 2θ_{макс} = 52°), параметри елементарної комірки та інтенсивності 6646 відображень (3698 незалежних, R_{int} = 0,044). Температури плавлення визначали капілярним методом на приладі ПТМ (М). Елементний аналіз вмісту нітрогену проводили за методом Дюма. Синтез та спектральні характеристики ацетанілідів (1) наведено в роботі [7]. Протисудомну активність

синтезованих сполук вивчали на моделі аудіогенних судом за методикою, описаною раніше [2].

Результати й обговорення. Реакції взаємодії ацетанілідів (1) з 1-феніл-1,3-бутандіоном (2), 4,4,4-трифторо-1-(тіофен-2-іл)-1,3-бутандіоном (3) та 2-ацетилциклопентаном (4) проводили в умовах кислотного каталізу шляхом кип'ятіння впродовж 3-х год (схема 1).

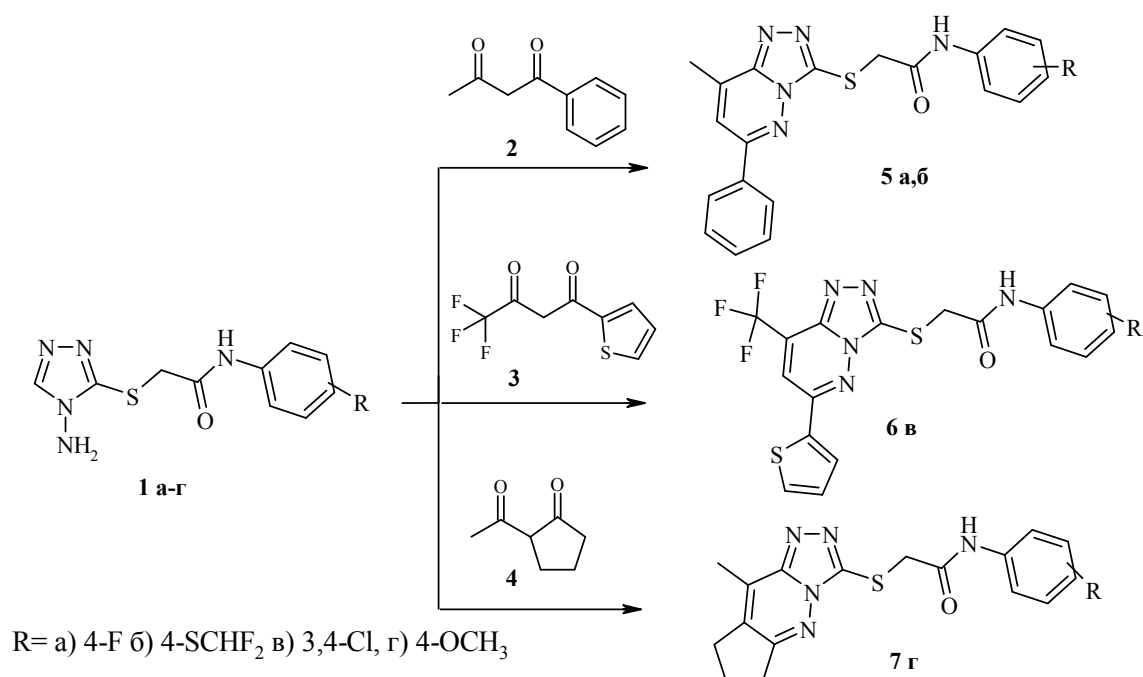
На ¹H ЯМР-спектрах синтезованих сполук присутні всі необхідні сигнали протонів відповідної інтенсивності та мультиплетності (табл. 1).

Однак ідентифікація продуктів реакції ускладнена через можливість утворення ізомерних сполук (схема 2).

Однозначне встановлення структури та, відповідно, напрямку формування піридазинового циклу можливе за умови проведення РСА [3], який і було здійснено на прикладі сполуки **7** (рис. 1, табл. 2–4). Як видно з рисунка 1, сполука **7** існує в кристалі у вигляді дигідрату. Конденсоване циклопентанове кільце знаходиться в конформації конверт. Атом С(7) відхиляється від площини зв'язаних із ним атомів на 0.314(5) Å. Зв'язок S(1)-C(10) трохи некопланарний поліциклічному фрагменту (торсійний кут С(10)-S(1)-C(1)-N(1) – 11.3(3)°). Карбонільна група незначно розвернута відносно бензольного кільця (торсійний кут С(12)-N(5)-C(11)-O(1) 4.9(4)°, незважаючи на утворення внутрішньомолекулярного водневого зв'язку С(17)-Н(17)...О(1) (Н...О 2.31 Å, С-Н...О 120°).

У кристалі молекули сполуки **7** зв'язані в димери за рахунок утворення міжмолекулярних водневих зв'язків з участю молекул води О(1W)-Н(1W)...N(2') [1-x, 1-y, -z] (Н...N 2.08 Å, О-Н...N 172°), О(1W)-Н(2W)...N(1) (Н...N 2.09 Å, О-Н...N 158°), О(2W)-Н(3W)...О(1W) (Н...О 2.02 Å, О-Н...О 173°) і N(5)-Н(5A)...О(2W) (Н...О 2.06 Å, N-Н...О 178°).

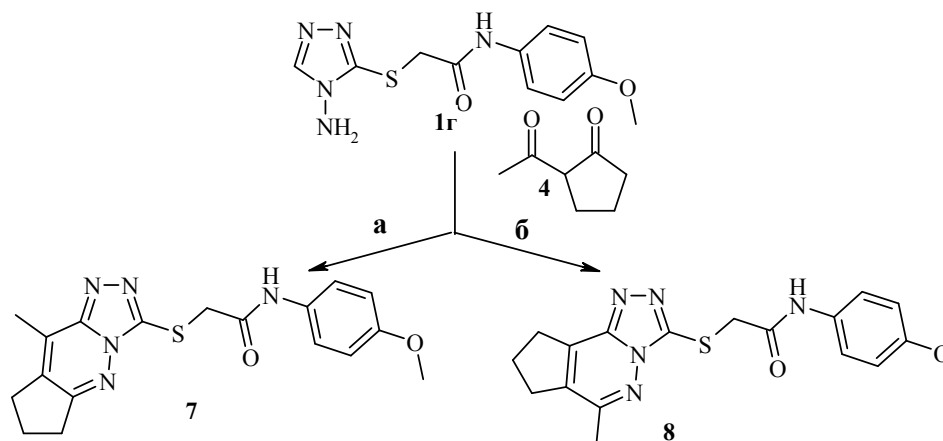
Схема 1



Таблиця 1. Характеристика синтезованих сполук 5–7

Сполука	Вихід, %	Т. пл. °С	N % Вирах. знайд.	Брутто-формула	[MН ⁺]	¹ H ЯМР-Спектри, δ, м.ч.
5а	79	208-0	<u>17,80</u> 17,83	C ₂₀ H ₁₆ FN ₅ OS	394	10,40 (1H, с, NH), 8,40-8,37 (2H, м, Ar), 7,67(1H, с, CH), 7,61-7,55 (5H, м, Ar), 7,18-7,12 (2H, м, Ar), 4,27 (2H, с, CH ₂), 2,59 (3H, с, CH ₃)
5б	76	197-9	<u>15,30</u> 15,37	C ₂₁ H ₁₇ F ₂ N ₅ OS ₂	458	10,57 (1H, с, NH), 8,40-8,37 (2H, м, Ar), 7,69(1H, с, CH), 7,67-7,52 (7H, м, Ar), 7,39(1H, с, CH), 4,29 (2H, с, CH ₂), 2,55 (3H, с, CH ₃)
6в	80	223-5	<u>15,88</u> 15,91	C ₁₈ Cl ₂ H ₁₀ F ₃ N ₅ OS ₂	—	10,12 (1H, с, NH), 7,69(1H, с, CH), 7,59(1H, с, Ar), 7,10-7,52 (5H, м, Ar), 4,29 (2H, с, CH ₂)
7г	79	252-4	<u>19,81</u> 19,85	C ₁₈ H ₂₃ N ₅ O ₄ S	389	10,12 (1H, с, NH), 7,45 (2H, д, H-2,6), 6,87 (2H, д, H-3,5), 4,10 (2H, с, CH ₂), 3,68(3H, с, OCH ₃), 2,66-2,97 (4H, м, 2CH ₂), 2,42 (3H, с, CH ₃), 2,12-1,94 (2H, м, CH ₂)

Схема 2



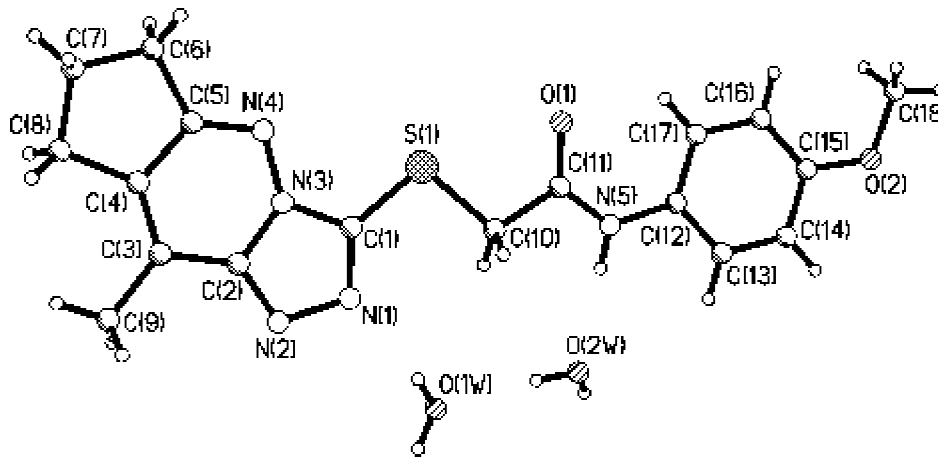


Рис. 1. Будова сполуки 7 з нумерацією атомів.

Таблиця 2. Координати ($\times 10^4$) та еквівалентні ізотропні теплові параметри ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) атомів

0	x	y	z	U(eq)
1	2	3	4	5
S(1)	3402(1)	1142(1)	2776(1)	53(1)
O(1)	1526(2)	1324(2)	4097(2)	75(1)
O(2)	-3886(2)	3614(2)	5352(2)	71(1)
N(1)	4550(2)	2829(2)	1258(2)	46(1)
N(2)	5624(2)	2806(2)	701(2)	46(1)
N(3)	5519(2)	957(2)	1767(2)	39(1)
N(4)	5787(2)	-258(2)	2295(2)	45(1)
N(5)	451(2)	3141(2)	3257(2)	46(1)
C(1)	4509(2)	1720(2)	1894(2)	41(1)
C(2)	6197(2)	1677(2)	1018(2)	38(1)
C(3)	7331(2)	1114(2)	735(2)	40(1)
C(4)	7655(2)	-69(2)	1268(2)	41(1)
C(5)	6849(3)	-720(2)	2034(2)	44(1)
C(6)	7414(3)	-2010(3)	2501(3)	61(1)
C(7)	8884(4)	-1895(4)	2204(3)	100(1)
C(8)	8805(3)	-909(3)	1211(2)	54(1)
C(9)	8094(3)	1847(3)	-81(2)	55(1)
C(10)	2641(3)	2689(3)	2822(2)	55(1)
C(11)	1475(3)	2314(3)	3458(2)	47(1)
C(12)	-689(2)	3138(2)	3781(2)	39(1)
C(13)	-1409(3)	4273(2)	3597(2)	50(1)
C(14)	-2477(3)	4386(3)	4123(2)	53(1)
C(15)	-2854(3)	3372(3)	4838(2)	48(1)
C(16)	-2187(3)	2215(3)	4992(2)	49(1)
C(17)	-1102(3)	2096(2)	4473(2)	46(1)
C(18)	-4273(4)	2604(3)	6134(3)	87(1)
O(1W)	2740(2)	4924(2)	337(2)	94(1)
O(2W)	665(2)	5270(2)	1554(2)	82(1)

Димери, у свою чергу, утворюють нескінченні ланцюжки за рахунок слабого міжмолекулярного зв'язку O(2W)-H(4W)...O(1W) [-x, 1-y, -z] (H...O 2.33 \AA , O-H...O 155°).

Кристали сполуки **7** триклинні, $C_{18}H_{21}N_5O_3S \cdot 2H_2O$, при 298 K $a=9.3387(6)$ \AA , $b=9.6058(5)$ \AA , $c=11.8557(7)$ \AA , $\alpha=90.933(4)^\circ$,

$\beta=111.227(6)^\circ$, $\gamma=102.898(5)^\circ$, $V=960.81(9)$ \AA^3 , $M_r=405.47$, $Z=2$, просторова група $P2_1/c$, $d_{\text{вип}}=1.402$ г/см³, $\mu(\text{MoK}\alpha)=0.204$ мм⁻¹, $F(000)=428$. Структуру розшифровано прямим методом та уточнено за F^2 повноматричним МНК в анізотропному наближенні для неводневих атомів за допомогою комплексу програм SHELX-97. Поло-

ження атомів водню виявлено з різницевого синтезу електронної густини та уточнено на моделі наїзника $U_{\text{ізо}} = nU_{\text{екв}}$ неводневого, зв'язаного з даним атомом водню ($n=1.5$ для метильних

груп та молекул води, $n=1.2$ для інших атомів водню). Кінцеві фактори розходжень: $wR_2=0.101$ по 3698 відображенням, $R_1 = 0.045$ по 2132 відображенням з $F > 4\sigma(F)$, $S=0.99$.

Таблиця 3. Довжина зв'язків (Å) у структурі 7

Зв'язок	<i>d</i> , Å	Зв'язок	<i>d</i> , Å	Зв'язок	<i>d</i> , Å
S(1)-C(1)	1.737(2)	N(3)-C(2)	1.379(2)	C(6)-C(7)	1.518(3)
S(1)-C(10)	1.793(2)	N(4)-C(5)	1.301(3)	C(7)-C(8)	1.514(3)
O(1)-C(11)	1.225(3)	N(5)-C(11)	1.335(3)	C(10)-C(11)	1.521(3)
O(2)-C(15)	1.369(3)	N(5)-C(12)	1.413(3)	C(12)-C(17)	1.381(3)
O(2)-C(18)	1.430(3)	C(2)-C(3)	1.426(3)	C(12)-C(13)	1.385(3)
N(1)-C(1)	1.316(3)	C(3)-C(4)	1.350(3)	C(13)-C(14)	1.376(3)
N(1)-N(2)	1.390(2)	C(3)-C(9)	1.495(3)	C(14)-C(15)	1.372(3)
N(2)-C(2)	1.316(3)	C(4)-C(5)	1.444(3)	C(15)-C(16)	1.375(3)
N(3)-C(1)	1.362(3)	C(4)-C(8)	1.499(3)	C(16)-C(17)	1.385(3)
N(3)-N(4)	1.363(2)	C(5)-C(6)	1.490(3)		

Таблиця 4. Валентні кути в структурі сполуки 7

Кут	ω , град.	Кут	ω , град.	Кут	ω , град.
C(1)-S(1)-C(10)	98.97(10)	N(3)-C(2)-C(3)	118.0(2)	O(1)-C(11)-N(5)	125.1(2)
C(15)-O(2)-C(18)	117.6(2)	C(4)-C(3)-C(2)	115.26(19)	O(1)-C(11)-C(10)	120.2(2)
C(1)-N(1)-N(2)	108.09(17)	C(4)-C(3)-C(9)	124.6(2)	N(5)-C(11)-C(10)	114.7(2)
C(2)-N(2)-N(1)	107.09(17)	C(2)-C(3)-C(9)	120.2(2)	C(17)-C(12)-C(13)	118.6(2)
C(1)-N(3)-N(4)	125.86(17)	C(3)-C(4)-C(5)	121.04(19)	C(17)-C(12)-N(5)	124.2(2)
C(1)-N(3)-C(2)	105.80(18)	C(3)-C(4)-C(8)	129.8(2)	C(13)-C(12)-N(5)	117.1(19)
N(4)-N(3)-C(2)	128.34(18)	C(5)-C(4)-C(8)	109.15(19)	C(14)-C(13)-C(12)	120.7(2)
C(5)-N(4)-N(3)	111.81(17)	N(4)-C(5)-C(6)	124.1(2)	C(15)-C(14)-C(13)	120.6(2)
C(11)-N(5)-C(12)	128.42(19)	C(4)-C(5)-C(6)	110.3(2)	O(2)-C(15)-C(14)	115.9(2)
N(1)-C(1)-N(3)	109.43(18)	C(5)-C(6)-C(7)	103.9(2)	O(2)-C(15)-C(16)	125.1(2)
N(1)-C(1)-S(1)	130.63(17)	C(8)-C(7)-C(6)	108.1(2)	C(14)-C(15)-C(16)	119.1(2)
N(3)-C(1)-S(1)	119.93(17)	C(4)-C(8)-C(7)	104.4(2)	C(15)-C(16)-C(17)	120.8(2)
N(2)-C(2)-N(3)	109.58(18)	C(11)-C(10)-S(1)	106.62(16)	C(12)-C(17)-C(16)	120.1(2)
N(2)-C(2)-C(3)	132.5(2)				

За результатами PCA, сполуку **7** ідентифіковано як N-(4-метоксифеніл)-2-[(9-метил-7,8-дигідро-6H-циклопента[e][1,2,4]тріазоло[4,3-b]піридазин-3-іл)тіо]ацетамід та, відповідно, підтверджено напрямок **a** утворення молекул **5–7**. Таким чином, нами показано, що N-арил(-гетерил)-2-(4-аміно-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетаміди (1 а–г) в реакції з дикетонами поводять себе як типові 1,3-динуклеофіли, що приводить до формування тріазоло[4,3-b]піридазинового циклу.

Результати фармакологічних досліджень протисудомної активності на моделі аудіогенних судом показали, що синтезовані сполуки (1 а–г) проявляють захисну дію на рівні препарату порівняння ламотриджину.

Загальна методика синтезу N-арил-2-(6,8-заміщених-[1,2,4]тріазоло[4,3-b]піридазин-3-ілтіо)ацетамідів (5–7).

До розчину 0,01 моль N-арил-2-(4-аміно-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетаміду в 20 мл ацетат-

ної кислоти додають 0,01 моль відповідного дикетону. Реакційну суміш кип'ятять 3 год і охолоджують, додають 50–60 мл води. Осад, що виділився, відфільтровують, промивають водою і сушать. Речовини очищують методом кристалізації з пропанолу-2.

Висновки. 1. Здійснено синтез нових похідних 6,8-заміщених[1,2,4]тріазоло[4,3-b]піридазин-3-ілтіоацетамідів шляхом циклоконденсації похідних 4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіолу з дикетонами в середовищі ацетатної кислоти.

2. На прикладі N-(4-метоксифеніл)-2-[(9-метил-7,8-дигідро-6H-циклопента[e][1,2,4]тріазоло[4,3-b]піридазин-3-іл)тіо]ацетаміду проведено рентгено-структурний аналіз та вивчено особливості кристалічної будови досліджуваної групи сполук, а також встановлено напрямок формування піридазинового циклу.

3. Експериментальні фармакологічні дослідження показали високу протисудомну активність синтезованих речовин на моделі аудіогенних судом.

Література

1. Пат. WO 0012505 міжнар., МКИ⁷ C07D487/00. Triazolopyridazine derivatives for treating anxiety and enhancing cognition / K. J. Merchant, F. Sternfeld, L. Street [et al.] / Merck Sharp & Dohme. – № 1999GB02737 ; заявл. 20.08.1999. опубл. 09.03.2000.
2. Фармакологічні властивості похідних триазолопіридину та кількісні співвідношення “структура-протисудомна активність” / Л. О. Перехода, Г. І. Северіна, В. А. Георгіянец [та ін.] // Мед. хімія. – 2011. – 13, 2(47). – С. 79–83.
3. Burgi H. B. Structure correlation. Vol. 2 / H. B. Burgi, J. D. Dunitz. – Weinheim : VCH, 1994. – Vol. 2. – P. 741–784.
4. 7-(1,1-dimethylethyl)-6-(2-ethyl-2H-1,2,4-triazol-3-ylmethoxy)-3-(2-fluoro phenyl)-1,2,4-triazolo[4,3-b]pyridazine: a functionally selective gamma-aminobutyric acid (GABA) alpha2/alpha3-subtype selective agonist that exhibits potent anxiolytic activity but is not sedating in animal models / R. W. Carling, A. Madin, A. Guiblin [et al.] // J. Med. Chem. – 2005. – Vol. 48, № 23. – P. 7089–7092.
5. McNamara R. K. CL 218,872 a triazolopyridazine with a selective affinity for the BZ1 receptor subtype, retards the development and expression of amygdaloid-kindled seizures: effects of flumazelin / R. K. McNamara, M. E. Corcoran // Epilepsy Res. – 1993. – Vol. 16, № 1. – P. 19–26.
6. Synthesis and anticonvulsant of new benzylpyridazine derivatives / S. Moreau, P. Couder, C. Rubat [et al.] // J. Med. Chem. – 1994. – Vol. 37, № 14. – P. 2153–2160.
7. Synthesis of new N-aryl-2-[(4-amino-4H-1,2,4-tiazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)thio]acetamide derivatives / A. I. Severina, V. A. Yanchenko, A. R. Hayrulin [et al.] // Журн. орг. фарм. х. – 2009. – Vol. 7, 3(27). – P. 25–29.
8. TPA023 [7-(1,1-dimethylethyl)-6-(2-ethyl-2H-1,2,4-triazol-3-ylmethoxy)-3-(2-fluorophenyl)-1,2,4-triazolo[4,3-b]pyridazine], an agonist for alpha2- and alpha3-containing GABAA receptors, is non-sedating anxiolytic in rodents and primates / J. R. Atack, K. A. Wafford, S. J. Tye [et al.] // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 2006. – Vol. 316, № 1. – P. 410–422.

СИНТЕЗ, КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ПРОИЗВОДНЫХ 6,8-ЗАМЕЩЕННЫХ [1,2,4]ТРИАЗОЛО[4,3-В]ПИРИДАЗИН-3-ИЛТИО)АЦЕТАМИДОВ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ПРОТИВОСУДОРОЖНЫХ АГЕНТОВ

А. И. Северина, В. А. Янченко¹, А. М. Демченко¹

Национальный фармацевтический университет, Харьков
Институт фармакологии и токсикологии¹, Киев

Резюме: осуществлен синтез новых производных 6,8-замещенных [1,2,4]триазоло-[4,3-б]пиридазин-3-илтиоацетамидов. С помощью рентгеноструктурного анализа установлены структура и направление формирования триазолопиридазинового цикла. Синтезированные соединения проявили противосудорожную активность.

Ключевые слова: синтез, 1,2,4-триазол, пиридазин, противосудорожная активность.

SYNTHESIS, CRISTALLINE STRUCTURE OF 6,8-SUBSTITUTED [1,2,4]TRIAZOLO[4,3-B]PYRIDAZIN-3-YLTHIOACETAMIDE DERIVATIVES AS POTENTIAL ANTICONSULSANT AGENTS

Н. И. Северина, В. О. Янченко¹, А. М. Демченко¹

National Pharmaceutical University, Kharkiv
Institute of Pharmacology and Toxicology, Kyiv

Summary: the series of new 6,8-substituted [1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-ylthioacetamide derivatives were synthesized. The structure of compounds and direction of formation of cycle of triazolopyridazine were determined by the X-ray structural analyses. A pharmacological study of anticonvulsant activity of synthesized compound was carried out.

Key words: synthesis, 1, 2, 4 triazol, pyridazin, anticonvulsant activity.

РЕАКЦІЙНА ЗДАТНІСТЬ ПОХІДНИХ N-ФЕНІЛАНТРАНІЛОВИХ КИСЛОТ XVII*. КИСЛОТНО-ОСНОВНІ ВЛАСТИВОСТІ 3-ОКСАМОЇЛ- ТА 3-СУКЦИНОЇЛЗАМІЩЕНИХ N-ФЕНІЛАНТРАНІЛОВИХ КИСЛОТ

© С. Г. Ісаєв¹, О. М. Свєчнікова², М. М. Сулейман¹

¹Національний фармацевтичний університет, Харків

²Харківський національний педагогічний університет імені Г. С. Сковороди

Резюме: досліджено реакційну здатність 3-оксамоїл- та 3-сукциноїлзаміщених N-фенілантранілових кислот шляхом вивчення кислотно-основних властивостей у бінарному розчиннику діоксан-вода (60 об. % діоксану). Проаналізовано вплив природи та положення замісників у неантраніловому та амідному фрагментах N-фенілантранілових кислот на їх рKa. Доведено підпорядкованість досліджених реакційних серій рівнянню Гаммета і показано невелику чутливість реакційного центру до впливу замісників у неантраніловому фрагменті молекули та відсутність впливу електродонорних замісників у оксамоїл- та сукциноїламідному фрагментах. Розраховано єдине кореляційне рівняння $pK_a - f(\sigma)$ для 3-оксамоїл- та 3-сукциноїлзаміщених N-фенілантранілових кислот, що дозволяє прогнозувати кислотно-основні властивості сполук цього гомологічного ряду.

Ключові слова: реакційна здатність, N-фенілантранілова кислота.

Вступ. Аналіз даних наукової та патентної літератури [2, 4–10] свідчить про широке використання похідних N-R-антранілових кислот у медицині, фармації, промисловості й різних галузях науки. Похідні N-фенілантранілових кислот мають широкий синтетичний та фармакологічний потенціал [4]. Наведені обставини зумовили необхідність здійснити синтез нових похідних N-фенілантранілових кислот, які мають у структурі фрагменти щавлевої, бурштинової кислот, і вивчити їх реакційну здатність, що дозволить оптимізувати пошук нових біологічно ак-

тивних речовин цього ряду і прогнозувати їх біологічну дію.

*Повідомлення XVI див. [8].

Тому дослідження реакційної здатності 3-оксамоїл- та 3-сукциноїлзаміщених N-фенілантранілових кислот становить безперечний науковий і практичний інтерес. Для дослідження реакційної здатності 16 нових N-фенілантранілових кислот у рівноважних умовах вивчено їх кислотно-основні властивості методом потенціометричного титрування у змішаному розчиннику діоксан-вода (рис. 1).

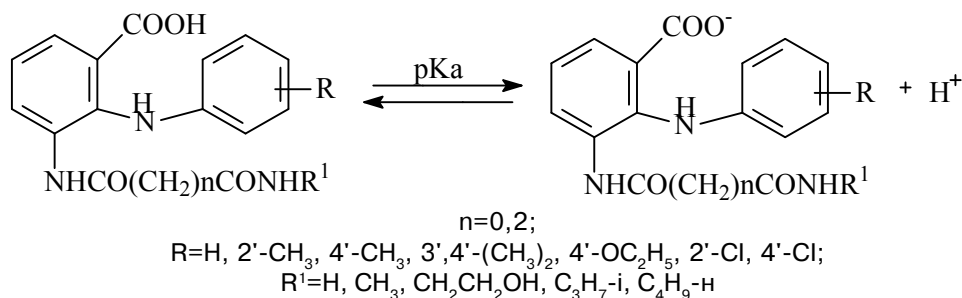


Рис. 1. 3-оксамоїл- та 3-сукциноїлзаміщені N-фенілантранілових кислот.

Методи дослідження. 3-оксамоїл- та 3-сукциноїлзаміщені N-фенілантранілових кислот синтезовано за реакцією Ульмана шляхом взаємодії амідів 3-карбокси-2-хлороксанілової (сукцинанілової) кислот з ариламинами у твердій фазі без розчинника за присутності мідного каталізатора та калію карбонату [2, 5, 6, 9]. Кислотно-основні рівноваги вивчали за методом потенціометричного титрування [1]. Як титрант

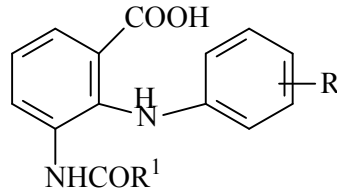
використовували 0,05 М водний розчин КОН, звільнений від CO_2 . Концентрація розчинів, що титрують, – 0,005 М точці напівнейтралізації. Потенціометричне титрування проводили на іоновимірниках EV-74 з використанням скляного (ЕСП 43-074) індикаторного електрода. Дослід проводили при 25 °С з триразовим повторенням. Точність одержаних результатів оцінювали методом математичної статистики малих вибірок

(довірча ймовірність 0,95) [3]. Змішаний розчинник отримували з діоксану та свіжоперегнаного бідистиляту, звільненого від CO₂.

Результати й обговорення. Попереднім дослідженням було доведено, що 3-оксамоїл- та

3-сукциноїлзаміщені N-фенілантранілових кислот є одноосновними кислотами (відсутність другої точки перегику на експериментальних кривих титрування). Значення одержаних рKa наведено в таблиці 1.

Таблиця 1. Константи іонізації (рKa) 3-оксамоїл(сукциноїл)заміщених N-фенілантранілових кислот у бінарному розчиннику діоксан-вода (60 об. % діоксану) при 25 °C



R ¹	R						
	H	2'-CH ₃	4'-CH ₃	3',4'-(CH ₃) ₂	4'-OC ₂ H ₅	2'-Cl	4'-Cl
CONH ₂	6,02±0,02						
CONHCH ₃		6,11±0,01	6,09±0,01		6,15±0,01	5,92±0,02	5,91±0,02
CONHC ₃ H ₇ -i			6,12±0,01				
CONHC ₄ H ₉ -н				6,14±0,03			
CH ₂ CH ₂ CONHCH ₃		6,14±0,036	6,12±0,02	6,16±0,01	6,19±0,01		5,94±0,02
CH ₂ CH ₂ CONHCH ₂ CH ₂ OH		6,13±0,02	6,13±0,01	6,16±0,01			

Наведені в таблиці 1 дані свідчать, що 3-оксамоїл- та 3-сукциноїлзаміщені N-фенілантранілових кислот є досить слабкими кислотами, сила яких залежить від природи та положення замісників у неантраніловому фрагменті молекули. Введення електроноакцепторних замісників (2'-Cl, 4'-Cl) дещо підсилює дисоціацію сполук через більшу стабілізацію аніона. Електронодонорні замісники викликають протилежний вплив. Введення до молекули N-фенілантранілової кислоти в положення 3 оксамоїламідного або сукциноїламідного фрагмента викликає закономірне зменшення сили кислот на ~ 0,6 одиниць [11]. Вплив електронодонорних замісників в амідному фрагменті молекули в межах похибки експерименту відсутній як для 3-оксамоїлзаміщених, так і для 3-сукциноїлзаміщених N-фенілантранілових кислот. Імовірно, це пов'язано як з віддаленістю цих замісників від реакційного центру, так і з незначною різницею в електронодонорних властивостях замісників, що входять до амідного фрагмента молекули (CH₃, CH₂CH₂OH, C₃H₇-i, C₄H₉-н). Необхідно зазначити, що рKa відповідних похідних 3-оксамоїл- та 3-сукциноїлзаміщених N-фенілантранілових кислот у межах похибки експерименту збігаються.

Кількісну оцінку впливу замісників у неантраніловому фрагменті молекули 3-оксамоїл(сукциноїл)заміщених N-фенілантранілових кислот проводили в межах принципу ЛВЕ (лінійності великих енергій) за рівнянням Гаммета (рис. 2). Спочатку вивчено кореляцію для сполук, які

мають замісники в мета-, пара-положенні в неантраніловому фрагменті молекули:

$$\text{pKa}=(6,01\pm 0,02)-(0,46\pm 0,06)\sigma$$

$$n=3 \quad s=0,158 \quad r=0,9874 \quad (1)$$

$$\text{R}'=\text{CONHCH}_3$$

$$\text{pKa}=(6,05\pm 0,01)-(0,49\pm 0,03)\sigma$$

$$n=4 \quad s=0,076 \quad r=0,9963 \quad (2)$$

$$\text{R}'=\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONHCH}_3$$

Включення до кореляції рKa кислот, які містять замісники в ортоположенні в неантраніловому фрагменті молекули, дозволило одержати статистично значущі

$$\text{pKa}=(6,02\pm 0,01)-(0,47-0,04)\sigma$$

$$n=4 \quad s=0,077 \quad r=0,9903 \quad (3)$$

$$\text{R}'=\text{CONHCH}_3$$

$$\text{pKa} = (6,05\pm 0,01) - (0,49 - 0,03)\sigma$$

$$n=5 \quad s=0,060 \quad r = 0,9955 \quad (4)$$

кореляційні рівняння, що вказує на відсутність стеричних ускладнень у досліджуваних N-фенілантранілових кислот. А відсутність достовірного впливу електронодонорних замісників в амідному фрагменті молекули на їх рKa дозволяє визначити статистичні параметри залежності рKa – f(σ) для всіх 3-оксамоїл- та 3-сукциноїлзаміщених N-фенілантранілових кислот:

$$\text{pKa}=(6,03\pm 0,01)-(0,48\pm 0,03)\sigma$$

$$n=8 \quad s=0,0480 \quad r=0,9955 \quad (5)$$

$$\text{R}'=\text{CONH}_2; \text{CONHCH}_3; \text{CONHC}_3\text{H}_7\text{-i}; \text{CONHC}_4\text{H}_9\text{-н}$$

$$\text{pKa}=(6,05\pm 0,01)-(0,48-0,02)\sigma$$

$$n=8 \quad s=0,0361 \quad r=0,9954 \quad (6)$$

$$\text{R}' = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONHCH}_3; \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$$

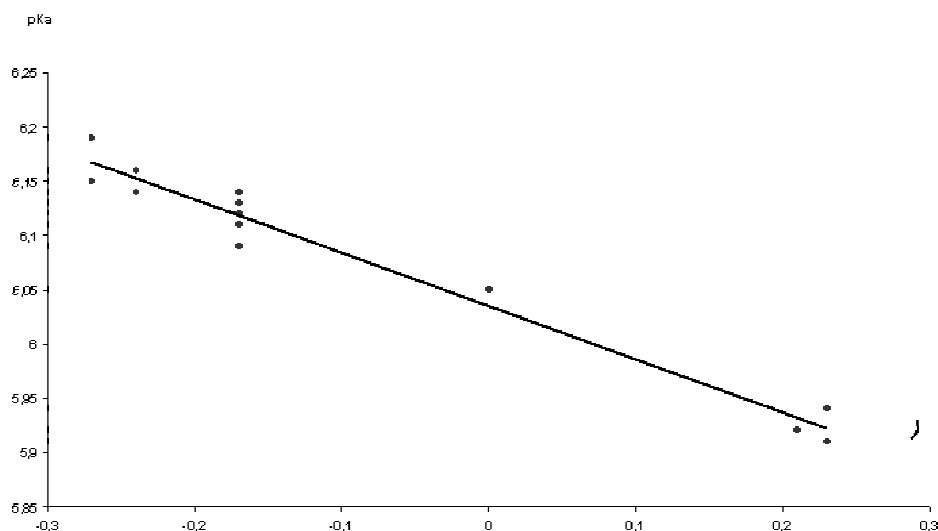


Рис. 2. Залежність $pK_a - f(\sigma)$ для 3-оксамоїл- та 3-сукциноїлзаміщених N-фенілантранілових кислот у бінарному розчиннику діоксан-вода (60 об.% діоксану) при 25 °С.

Практичний збіг параметрів кореляційних рівнянь (5) і (6) дав підставу одержати єдине кореляційне рівняння (7) з надійними статистичними характеристиками, яке описує кислотно-основні властивості 3-оксамоїл- та 3-сукциноїлзаміщених N-фенілантранілових кислот з мета-, пара- і ортозамісниками в неантраніловому фрагменті молекули:

$$pK_a = (6,03 \pm 0,01) - (0,50 - 0,02)\sigma$$
$$n=16 \quad s=0,0332 \quad r=0,9853 \quad (7)$$

Невеликі абсолютні значення $\rho_{(1)}$ всіх кореляційних рівнянь (1–7) свідчать, що реакційний центр має низьку чутливість до впливу замісників у неантраніловому фрагменті молекули. Ймовірно, це пов'язано як з віддаленістю замісників від реакційного центру, так і з ізолюючою дією NH-групи. Цікаво відмітити, що ρ досліджених реакційних серій практично збігається з ρ гомологічного ряду заміщених 5-аміно-N-фенілантранілових кислот [7].

Література

1. Альберт А. Константы ионизации кислот и оснований / А. Альберт, Е. Сергент. – М. : Химия, 1964 – 178 с.
2. Ісаєв С. Г. Синтез, реакційна здатність і біологічна активність похідних орто-галогенбензойних, ароматичних амінокислот та акридину : автореф. дис. ... д-ра фармац. наук / С. Г. Ісаєв. – Х., 2008. – 36 с.
3. Львовский Е. Н. Статистические методы построения эмпирических формул / Е. Н. Львовский. – М. : Высш. шк., 1988. – 125 с.
4. Оптимізація пошуку ефективних лікарських засобів на основі N-фенілантранілових кислот : інформ. лист № 193-03 / склали: С. Г. Ісаєв, О. О. Павлій, І. А. Зупанець та ін. – К., 2003. – Вип. № 13 з проблеми "Фармація". – 5 с.

Висновки. 1. Досліджено реакційну здатність 3-оксамоїл- та 3-сукциноїлзаміщених N-фенілантранілових кислот шляхом вивчення кислотно-основних властивостей у бінарному розчиннику діоксан-вода (60 об.% діоксану) при 25 °С. 2. Проаналізовано вплив природи та положення замісників у неантраніловому та амідному фрагментах молекули N-фенілантранілових кислот на їх pK_a . 3. Доведено підпорядкованість досліджуваних реакційних серій рівнянню Гаммета та показано невелику чутливість реакційного центру до впливу замісників у неантраніловому фрагменті молекули і відсутність впливу електронодонорних замісників у оксамоїл- та сукциноїламідному фрагментах. 4. Розраховано єдине кореляційне рівняння $pK_a - f(\sigma)$ для 3-оксамоїл- та 3-сукциноїлзаміщених N-фенілантранілових кислот, що дозволяє прогнозувати кислотно-основні властивості сполук цього гомологічного ряду.

5. Павлій О. О. Синтез, хімічні перетворення, біологічна активність похідних орто-галогенбензойних, N-фенілантранілових кислот та 9-аміноакридину : автореф. дис. ... канд. фармац. наук / О. О. Павлій. – Х., 2008. – 20 с.
6. Пат. 91422 Україна, МПК C07C 229/58, A61K 31/196, A61P 29/00, A61P 31/10. 3-нітро-N-(3'-нітрофеніл)антранілова кислота, що проявляє протизапальну, анальгетичну, діуретичну та протигрибкову активність / С. Г. Ісаєв, І. А. Зупанець, О. А. Бризицький та ін. ; заявл. та патентоволод. НфаУ. – № 2008 13252 ; заявл. 17.11.08 ; опубл. 26.07.10, Бюл. № 14.
7. Свечнікова О. М. Кислотно-основні властивості заміщених 5-аміно-N-фенілантранілової кислоти /

О. М. Свечнікова, О. А. Бризицький, С. Г. Ісаєв // Фармац. журн. – 2004. – № 5. – С. 85–88.

8. Свечнікова О. М. Реакційна здатність похідних N-фенілантранілової кислоти. XV. Кінетика реакції лужного гідролізу метилових ефірів заміщених 3,5-динітро-N-фенілантранілової кислоти у бінарному розчиннику діоксан-вода / О. М. Свечнікова, С. Г. Ісаєв, О. О. Павлій // Вісник фармації. – 2006. – № 1(45). – С. 8–12.

9. Синтез та біологічна активність 3-оксамоїлзаміщених N-фенілантранілових кислот / С. Г. Ісаєв,

М. М. Сулейман, Л. В. Брунь [та ін.] // Фармац. часопис. – 2010. – № 1(10). – С. 6–9.

10. Чикіна О. Л. Фармакологічне дослідження нових похідних N-R-антранілових кислот, які виявляють протизапальну дію : автореф. дис. ... канд. фармац. наук / О. Л. Чикіна. – Х., 2010. – 20 с.

11. Reactivity of derivatives of phenylanthranilic acid. VII Acid-Base properties of derivatives of phenylanthranilic acid in binary solvent dioxane-water / A. N. Galdukevich, E. N. Svechnicova, E. V. Dunnick [et al.] // Organic Reactivity. – 1990. – 27, 6 (97). – P. 87–96.

РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ N-ФЕНИЛАНТРАНИЛОВЫХ КИСЛОТ XVII*. КИСЛОТНО-ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА 3-ОКСАМОИЛ- И 3-СУКЦИНОИЛЗАМЕЩЕННЫХ N-ФЕНИЛАНТРАНИЛОВЫХ КИСЛОТ

С. Г. Исаев¹, Е. Н. Свечникова², М. М. Сулейман¹

¹Национальный фармацевтический университет, Харьков

²Харьковский национальный педагогический университет имени Г. С. Сковороды

Резюме: исследована реакционная способность 3-оксамоил- и 3-сукциноилзамещенных N-фенілантранілових кислот путем изучения кислотно-основных свойств в бинарном растворителе диоксан-вода (60 об. % диоксана). Проанализировано влияние природы и положения заместителей в неантраніловом и амидном фрагментах N-фенілантранілових кислот на их рКа. Доказано подчинение исследованных реакционных серий уравнению Гаммета и показано незначительную чувствительность реакционного центра к влиянию заместителей в неантраніловом фрагменте молекулы и отсутствие влияния электродонорных заместителей в оксамоил- и сукциноиламидном фрагментах. Рассчитано единственное корреляционное уравнение $pK_a - f(\sigma)$ для 3-оксамоил- и 3-сукциноилзамещенных N-фенілантранілових кислот, что позволяет прогнозировать кислотно-основные свойства соединений этого гомологического ряда.

Ключевые слова: реакционная способность, N-фенілантраніловова кислота.

REACTIVITY ABILITY OF N-PHENYLANTRANILIC ACID DERIVATIVES XVII*. ACID AND BASIC PROPERTIES OF 3-OXAMOIL- AND 3-SUCCINOILSUBSTITUTED OF N-PHENYLANTRANILIC ACID

S. H. Isayev¹, O. M. Sviechnikova², M. M. Suleyman¹

¹National University of Pharmacy, Kharkiv

²National Kharkiv Pedagogical University by H. S. Skovoroda

Summary: there has been researched the reactivity of 3-oxamoil-and 3-succinoilsubstituted N-phenylanthranilic acids by studying the acid-base properties of binary solvent dioxane-water (60 vol % dioxane). There has been analyzed the influence of nature and the position of substituents in the non-anthranilic and amide fragments of N-phenylanthranilic acids on their pKa. There has been established the subordination of studied reaction series to Gamete equation and showed insignificant sensitivity of the reaction center to the influence of substituents in non-anthranilic fragment of the molecule and the absence of influence of electricdonor substituents in oxamoil and succinoilamide fragment. There has been calculated a single correlation equation $pK_a - f(\sigma)$ for 3-oxamoil-and 3-succinoilsubstituted N-phenylanthranilic acids, that allows to predict the acid-base properties of the compounds of this homologous series.

Key words: reactivity ability, N-phenylanthranilic acid.

СИНТЕЗ ТА ВИВЧЕННЯ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ КСАНТИНІЛ-7-АЛКАНОВИХ ТА 8-ТІОАЛКАНОВИХ КИСЛОТ

© Д. М. Юрченко, К. В. Александрова, Ю. В. Монайкіна

Запорізький державний медичний університет

Резюме: синтезовано нові ксантиніл-7-алканові та ксантиніл-8-тіоалканові кислоти. Структури доведено фізико-хімічними методами, проведено вивчення констант іонізації, загальної та ефективної ліпофільності.

Ключові слова: синтез, ксантиніл-7-алканові, 8-тіоалканові кислоти, рKa, ПМР-спектроскопія, ліпофільність.

Вступ. Відомо, що показник кислотності рKa (або негативний логарифм константи іонізації) є однією із важливих характеристик органічної сполуки, що відображає її кислотно-основні властивості. Крім того, відомості про значення рKa є необхідними для розуміння на молекулярному рівні таких явищ, як біологічна активність та транспорт речовин [1]. Тому достовірність визначення рKa як для вже відомих, так і для вперше синтезованих молекул, є важливим та актуальним завданням.

На сьогодні існують розрахункові методи визначення рKa (QSPR-моделі), основною перевагою яких є можливість визначення цього показника навіть при відсутності досліджуваного зразка, тобто для гіпотетичних сполук. Проте для обмеженої кількості вперше синтезованих сполук не завжди вдається встановити лінійну залежність між розрахунковими значеннями та експериментально визначеними величинами. Тому для підвищення достовірності прогнозів QSPR-розрахунків майбутніх віртуальних комбінаторних бібліотек необхідна корекція за допомогою експериментально визначених величин.

Раніше повідомлялось, що ксантинілалканові кислоти є перспективним класом для створення на їх основі нових високоефективних та малотоксичних лікарських речовин шляхом подальшої модифікації молекули введенням фармакофорних угруповань [2].

Метою даної роботи є розробка нових препаративних та доступних методів синтезу ксантиніл-7-алканових та ксантиніл-8-тіоалканових кислот, вивчення їх спектральних характеристик та ліпофільних властивостей за допомогою *in silico*-розрахунку та експериментального визначення констант іонізації.

Методи дослідження. Температуру плавлення визначали відкритим способом на приладі ПТП (М). Елементний аналіз виконано на приладі

Elementar Vario L cube. ІЧ-спектри знято на приладі Bruker-ALPHA, ПМР-спектри – на приладі Bruker SF-400 (розчинник ДМСО-*d*6 або ДМСО-*d*6 + CDCl₃, внутрішній стандарт – ТМС). Константи іонізації кислот визначали методом потенціометричного титрування на рН-мілівольтметрі Cyberscan 510 (рН-електрод). Дані елементного аналізу відповідають розрахованим ($\pm 0,3$).

Синтез 8-алкіл(циклоалкіл, гетерил)аміно-1-*R*-ксантиніл-7-ацетатних кислот (4а–г)

До 0,01 моль метилового, ізопропілового або амілового естеру (1а-в) [3] додають 0,04 моль відповідного аміну, 15 мл води та 20 мл діоксану. Кип'ятять одну (4а), дві (4б) або п'ять (4в, г) год. При синтезі сполук 4а, б реакційну суміш охолоджують, а потім розбавляють водою, фільтрують, фільтрат підкислюють НСІ. Осад, що утворився, відфільтровують та промивають водою. Очищують переосадженням з NH₄ОН (4а) чи з КОН (4б). При одержанні сполук 4в, 4г реакційну суміш фільтрують в гарячому вигляді, розбавляють фільтрат водою. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою. Перекристалізують з водного пропанолу-2. Аналітичні дані сполук наведено в таблиці 1.

Синтез 8-бензиламіно-теофілініл-7-ацетатної кислоти (4д)

4,32 г (0,01 моль) N-бензил-2-(8-бензиламіно-теофілініл-7)ацетаміду (2а) розчиняють у 30 мл НСІ та кип'ятять протягом 45 хв. Після охолодження реакційну суміш розбавляють водою, осад відфільтровують, промивають холодною водою. Очищують переосадженням з NaHCO₃. Аналітичні дані сполуки 4д наведено в таблиці 1.

Синтез 8-бензиламіно-теофілініл-7-ацетатної кислоти (4е)

До 0,01 моль N-бензил-2-(8-бензиламіно-теофілініл-7)ацетаміду (2а) у водному етанолі (2:1) додають 0,03 моль КОН. Кип'ятять 1 годину. Охолоджують, розбавляють водою, фільтрують та

підкислюють фільтрат до pH = 2. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою, висушують (метод А).

До 0,024 моль метил-8-N-бензиламінотеофілініл-7-ацетату (**3а**) у водному етанолі (2:1) додають 20 мл діоксану та 0,03 моль КОН. Кип'ячать 8 год. Охолоджують, розбавляють водою, фільтрують та підкислюють фільтрат до pH = 2. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою, висушують (метод Б). Аналітичні дані сполуки **4е** наведено в таблиці 1.

Синтез 8-бромоксантиніл-7-алканових кислот (6а-в)

Розчиняють 2,57 г (0,01 моль) 8-бромотеофіліну (**5а**) у водному розчині NaOH (**6а**) або у NaHCO₃ (**6б, в**), додають 0,012 моль відповідної галогеноалканової кислоти у 50 мл етанолу (**6а**) або ДМФА (**6б, в**). Кип'ячать протягом 1,5 (**6б**), 2 (**6в**) або 4 (**6а**) год, охолоджують та фільтрують. Фільтрат підкислюють HCl, упарюють до 30 мл, осад відфільтровують та перекристалізують із води. Аналітичні дані сполук наведено в таблиці 1.

Синтез 8-гідразинотеофілініл-7-пропіонової кислоти (7а)

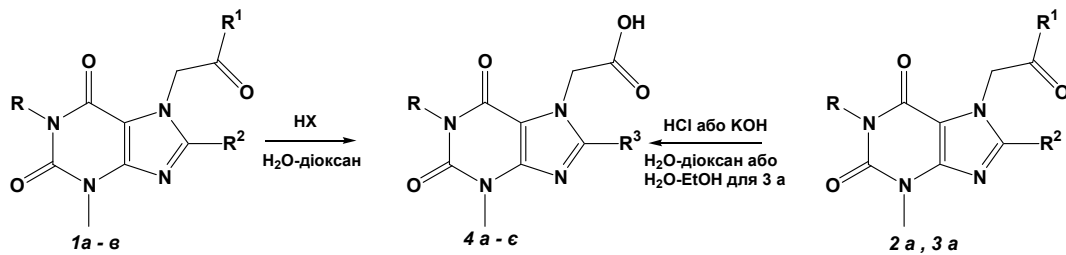
Суміш 3,5 г (0,011 моль) 8-бромотеофілініл-7-пропіонової кислоти (**6а**) та 4,0 мл гідразиногідрату у 20 мл води кип'ячать 3 год. Відфільтровують та підкислюють до нейтрального середовища. За 72 год випадає осад, який відфільтровують та промивають холодною водою. Перекристалізують із води. Аналітичні дані сполуки наведено в таблиці 1.

Синтез ксантиніл-8-S-ацетатних кислот (8а-д)

Суміш 0,01 моль 8-тіоксантину (**5б, в**) та 0,022 моль NaOH розчиняють в 60 мл 50 % пропанолу-2, додають відповідну галогеноалканову кислоту, кип'ячать протягом 20 (**8а**), 35 (**8б**), 60 (**8в-д**) хв, фільтрують та підкислюють фільтрат HCl до pH = 2. Осад відфільтровують, промивають холодною водою. Перекристалізують із води (**8а, б**) або переосаджують із NaHCO₃ на холоді (**8в-д**). Аналітичні дані сполук наведено в таблиці 1.

Результати й обговорення. Синтез 8-R-аміноксантиніл-7-алканових кислот (**4а-е**) здійснено двома шляхами: амонізом відповідних функціональних похідних ксантиніл-7-ацетатних кислот в середовищі водного діоксану або гідролізом 8-R-аміноксантиніл-7-ацетатів (схема 1).

Схема 1



R = H (**1б, 4б**); CH₃ (**1а, 1в, 2а, 3а, 4а, 4в, 4г, 4е**);

R¹ = OCH₃ (**1а, 3а**); OC₃H_{7-i} (**1е**); OC₅H_{11-n} (**1б**); NH-benzyl (**2а**);

R² = Br (**1а-е**); NH-benzyl (**2а, 3а**);

R³ = (**4а**); NH-C₂H₅ (**4в**); NH-C₄H_{9-i} (**4б**); (**4г**); NH-benzyl (**4д, 4е**);

X = NH₂-C₂H₅, NH₂-C₄H_{9-i}, ,

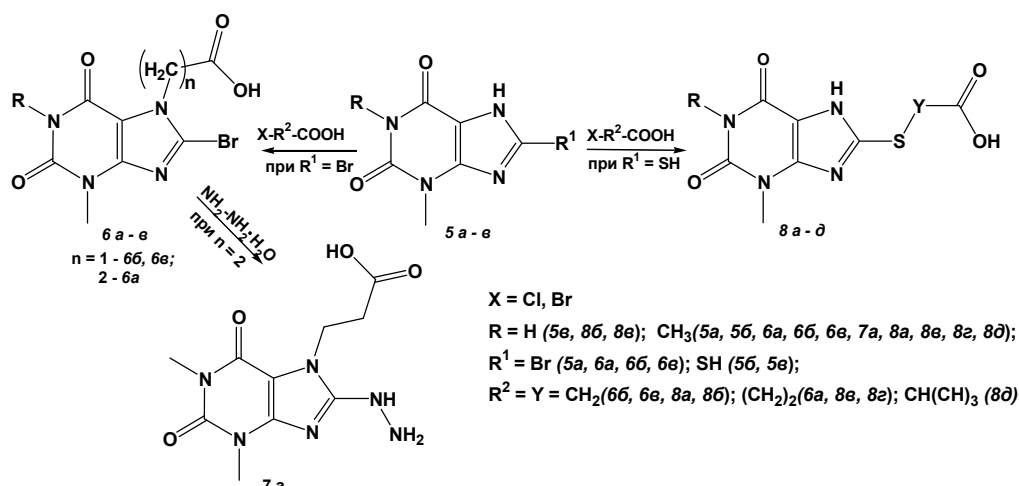
Ксантиніл-7-алканові кислоти **6а-в** одержані безпосередньою взаємодією відомого бромоксантину **5а** із галогеноалкановими кислотами. При цьому показана можливість отримання 8-гідразинопохідних (**7а**). Ксантиніл-8-тіоалканові кислоти **8а-д** синтезовані алкілуванням відповідних 8-меркаптоксантинів (**5б-в**) (схема 2).

Всі синтезовані сполуки являють собою безбарвні кристалічні речовини, не розчинні у воді, нижчих спиртах, ацетоні, розчинні в ДМФА, ДМСО.

Для доведення будови синтезованих речовин використані методи ІЧ- та ПМР-спектроскопії (табл. 1).

Наступним етапом дослідження фізико-хімічних властивостей синтезованих сполук стало вивчення констант іонізації, оскільки встановлення значень рKa дозволяє легко розраховувати значення pH, при якому вони будуть знаходитись в молекулярному або іонному стані при фізіологічних значеннях pH. Встановлення експериментальних значень рKa дозволяє оцінювати ефективну ліпофільність сполуки, що здатна до дисоціації (logD), тобто від цього показника може залежати як безпосередньо біологічна активність сполуки, так і її біодоступність [4].

Схема 2



Таблиця 1. Фізико-хімічні характеристики ксантиніл-7-алканових кислот (4а-є, 6а-в, 7а) та ксантиніл-8-тіоалканових кислот (8а-д)

Шифр	T _{пл.} , °C	Вихід, %	ІЧ-спектр, ν, см ⁻¹	ПМР-спектр, δ, м.ч.
4а	286-8	71,6	3560 (OH), 3330 (NH), 1720, 1690, 1681 (CO), 1650 (C=N), 1617 (C=N)	12,11 (шс, 1H) OH; 7,79 (д, 1H, J=6,0 Гц) C ⁸ NH; 4,38 (с, 2H) N ⁷ CH ₂ ; 3,48 (м, 1H) C ¹¹ H c-гексил; 3,37 (с, 3H) N ³ CH ₃ ; 3,15 (с, 3H) N ¹ CH ₃ ; 1,72-1,04 (м, 10H) CH ₂ c-гексил
4б	222 з розкл.	44,4	3600 (OH), 3350 (NH), 1731, 1682 (CO), 1645 (C=N), 1618 (C=C)	12,85 (шс, 1H) OH; 10,51 (с, 1H) N ¹ H; 7,0 (т, 1H) C ⁸ NH; 4,77 (с, 2H) N ⁷ CH ₂ ; 3,37 (с, 3H) N ³ CH ₃ ; 3,13 (т, 2H) N-CH ₂ CH; 1,91-1,88 (м, 1H) CH; 0,86-0,84 (д, 6H) CCH ₃
4в	257-8	24,8	3380 (OH), 3270 (NH), 1720, 1692, 1680 (CO), 1652 (C=N), 1621 (C=C)	8,00 (т, 1H) NH, 4,66 (с, 2H) N ⁷ CH ₂ ; 3,37 (с, 3H) N ³ CH ₃ ; 3,15 (с, 3H) N ¹ CH ₃ ; 2,95 (м, 2H) CH ₂ CH ₃ ; 1,16 (т, 3H) CH ₂ CH ₃
4г	177-8	15,6	3380 (OH), 2970 (NH), 1740, 1693, 1680 (C=O), 1657 (C=N), 1600 (C=C)	5,08 (с, 2H) N ⁷ CH ₂ ; 3,51 (т, 4H) CH ₂ -α; 3,37 (с, 3H) N ³ CH ₃ ; 3,17 (с, 3H) N ¹ CH ₃ ; 1,23 (м, 4H) CH ₂ -β
4д	213-4	61,2	3270 (OH), 2910 (CH _{аром}), 1760, 1740, 1680 (C=O), 1660 (C=N), 1619 (C=C)	13,03 (шс, 1H) OH; 7,67 (с, 1H) C ⁸ NH; 7,38-7,14 (м, 5H) CH _{аром} ; 4,81 (с, 2H) N ⁷ CH ₂ ; 4,55 (д, 2H, J=3,9 Гц) NHCH ₂ ; 3,37 (с, 3H) N ³ CH ₃ ; 3,15 (с, 3H) N ¹ CH ₃
4е	214-6	80,0 (А) 36,4 (Б)	3320 (OH), 2933 (CH _{аром}), 1775, 1750, 1680 (C=O), 1641 (C=N), 1619 (C=C)	13,49 (шс, 1H) OH; 7,77 (т, 1H) NH; 7,35-7,28 (м, 5H) CH _{аром} ; 4,85 (с, 2H) CH ₂ CO; 4,5(д, 2H, J=4,0 Гц) NHCH ₂ ; 3,34 (с, 3H) N ³ CH ₃ ; 3,16 (с, 3H) N ¹ CH ₃
6а	185-6	63,6	3580 (OH), 1720, 1700, 1680 (CO), 1650 (C=N), 1620 (C=C)	12,58 (шс, 1H) OH; 4,44 (т, 2H) COCH ₂ ; 3,35 (с, 3H) N ³ CH ₃ ; 3,24 (с, 3H) N ¹ CH ₃ ; 2,80 (т, 2H) N ⁷ CH ₂
6б	>320*	60	3480 (OH), 3140 (NH), 1740, 1700, 1680 (C=O), 1667 (C=N), 1640 (C=C)	12,2 (шс, 1H) OH; 11,07 (с, 1H) N ¹ H; 4,38 (с, 2H) NCH ₂ ; 3,37 (с, 3H) N ³ CH ₃
6в	273-5	4,7	3620 (OH), 1730, 1700, 1680 (OH), 1650 (C=N), 1620 (C=C)	12,17 (шс, 1H) OH; 4,47 (с, 2H) CH ₂ CO; 3,38 (с, 3H) N ³ CH ₃ ; 3,22 (с, 3H) N ¹ CH ₃
7а	280-1	19,3	3320 (OH), 3220 (NH), 1710, 1695, 1680 (C=O), 1632 (C=N), 1620 (C=C)	5,12 (т, 2H) CH ₂ CO; 4,34 (т, 2H) N ⁷ CH ₂ ; 3,37 (с, 3H) N ³ CH ₃ ; 3,24 (с, 3H) N ¹ CH ₃ ; 7,97-7,72 (м, 3H) NHNH ₂
8а	262-4	66,6	3350 (OH), 3270 (NH), 2650 (SC), 1710, 1694, 1642 (C=O), 1620 (C=N), 1580 (C=C)	13,0 (шс, 1H) OH; 4,02 (с, 2H) S-CH ₂ ; 3,37 (с, 3H) N ³ CH ₃

Шифр	T _{пл.} , °C	Вихід,%	ІЧ-спектр, ν, см-1	ПМР-спектр, δ, м.ч.
8б	288-90	54,6	3600 (ОН), 3160, 3040 (NH), 2505 (SC), 1740, 1708, 1690 (CO), 1668 (C=N), 1642 (C=C)	13,05 (шс, 1H) OH; 11,04 (с, 1H) N ¹ H; 4,04 (с, 1H) SCH ₂ ; 3,38 (с, 3H) N ³ CH ₃
8в	269 з розкл.	81,4	3450 (ОН), 3120, 3100 (NH), 2550 (SC), 1710, 1694, 1673 (C=O), 1660 (C=N), 1622 (C=C)	12,86 (шс, 1H) OH; 11,03 (с, 1H) N ¹ H; 3,48-3,20 (м, 5H) COCH ₂ +N ³ CH ₃ ; 2,59 (т, 2H) S-CH ₂
8г	237-9	66,8	3500 (ОН), 3120 (NH), 2580 (SC), 1720, 1690, 1675 (C=O), 1650 (C=N), 1624 (C=C)	13,35 (шс, 1H) OH; 12,88 (шс., 1H) NH; 3,55-3,28 (м, 5H) COCH ₂ +N ³ CH ₃ ; 3,17 (шс, 3H) N ¹ CH ₃ ; 2,67 (т, 2H) S-CH ₂
8д	226 з розкл.	42,2	3137 (NH), 3480 (ОН), 1720, 1708, 1680 (C=O), 1641 (C=N), 1620 (C=C)	13,52 (шс., 1H) OH; 12,87 (шс., 1H) N ⁷ H; 4,32 (кв, 1H) S-CH; 3,38 (с, 3H) N ³ CH ₃ ; 3,17 (с, 3H) N ¹ CH ₃ ; 1,52 (с, 3H) CCH ₃

Примітка. * – за даними [10] T_{пл.} >300 °C.

Для *in silico*-розрахунків використано програми Pallas 3.7.1.2. Demo. QSPR-дескриптори наведено в таблиці 2.

З метою експериментального визначення констант іонізації досліджуваних сполук проводили потенціометричне титрування їх 0,005 М

Таблиця 2. Дескриптори, розраховані за програмою Pallas 3.7.1.2. Demo та визначені експериментально

Сполука	pKa*	pKa	logP*	log D*	log D _{pH=7,4}	log D _{pH=1,5}
4а	4,33±0,23	6,52	0,12±0,37	-0,25	-0,81	0,12
4б	4,31±0,23	5,17	-0,08±0,36	-0,88	-2,31	-0,08
4в	4,31±0,23	12,57	-0,54±0,36	-1,71	-0,54	-0,54
4г	3,73±0,23	12,64	-0,16±0,42	-2,51	-0,16	-0,16
4д	4,30±0,23	4,52	0,22±0,45	-0,30	-2,66	0,22
4є	4,30±0,23	4,96	0,22±0,45	-0,30	-2,22	0,22
6а	4,36±0,28	5,34	0,11±0,32	-2,51	-1,95	0,11
6б	3,88±0,23	4,36	-0,33±0,25	-3,96	-3,37	-0,33
6в	3,88±0,23	4,32	-0,10±0,27	-3,15	-3,18	-0,10
7а	4,26±0,28	9,46	-1,02±0,42	-3,20	-1,02	-1,02
8а	2,84±0,32	4,27	-0,28±0,30	-5,12	-3,41	-0,28
8б	2,82±0,32	4,28	-0,57±0,28	-4,92	-3,69	-0,57
8в	3,95	5,66	-0,22±0,33	-3,48	-1,97	-0,22
8г	3,93	5,61	-0,01±0,35	-3,02	-1,81	-0,01
8д	2,83	4,30	0,31±0,30	-3,44	-2,79	0,31

Примітка. * – розраховано за програмою Pallas 3.7.1.2. Demo.

розчинів (10,00 мл), використовуючи як титрант 0,1 М NaOH при t = 25 °C [5]. Як розчинник застосовували суміш ДМФА та води у різних співвідношеннях (10-90 %). рН досліджуваних розчинів визначали через кожні 0,05 мл титранту. На основі отриманих даних будували інтегральні та диференціальні криві титрування і аналізували їх щодо наявності та величини стрибка титрування (табл. 2). У результаті було

встановлено, що оптимальною для титрування кожної з досліджуваних кислот є суміш ДМФА-вода у співвідношенні 3:7. Криві титрування в даній системі розчинників для сполуки **4д** наведено на рисунку 1.

Аналізуючи отримані дані, слід зазначити, що відмінність розрахункових та експериментально визначених значень рКа для сполук **4в**, **4г** та **7а** можна пояснити тим, що сольволіз у зміша-

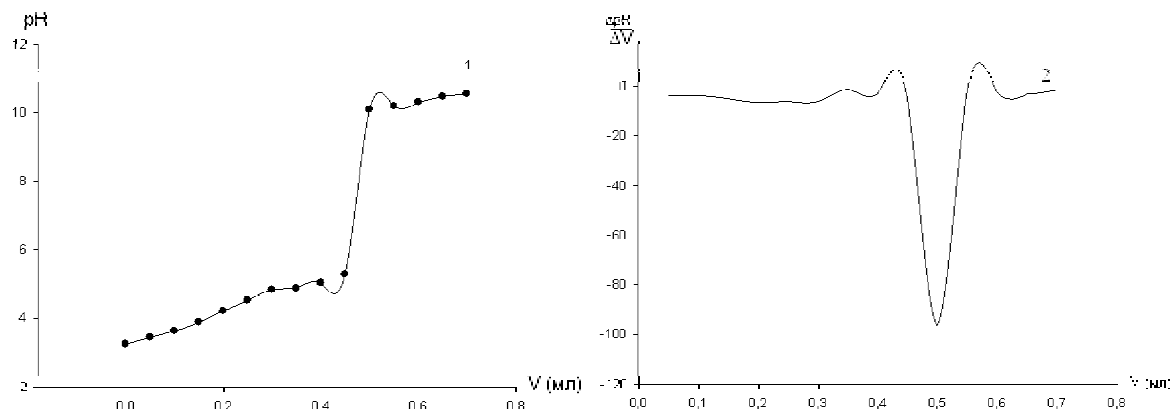


Рис. 1. Інтегральна (1) та диференціальна (2) криві титрування 8-бензиламінотеофілініл-7-ацетатної кислоти (4д)

ному розчиннику (в нашому випадку ДМФА-вода) може супроводжуватись утворенням навколо недисоційованої форми сполуки сольватної оболонки розчинника, який має відмінну від води діелектричну проникність, що впливає на процес іонізації [6].

У вивченні закономірностей зв'язку «структура-активність» важливу роль відіграє знання загальної ліпофільності ($\log P$) та ефективної ліпофільності ($\log D$) [7,8], яка є функцією, залежної від константи іонізації сполуки. За даними авторів [9], встановлено високу прогнозируючу здатність комп'ютерних програм для розрахунку значень $\log P$, тому нами не проводилось експериментальне визначення цього показника. Дані математичного прогнозування показників кислотності (pK_a) у різних QSPR програмах мають значні відмінності, що потребує експериментального визначення цього показника.

Використовуючи експериментальні значення

pK_a , розраховано показники ефективної ліпофільності $\log D$ за формулою:

$$\log D = \log P - \log(1 + 10^{pH-pK_a}) \quad [4].$$

Наведені у таблиці 2 дані експериментального розрахунку $\log D$ свідчать про те, що синтезовані сполуки виявляють досить низьку ліпофільність при $pH=7,4$, однак при $pH=1,5$ (фізіологічне значення кислотності шлунка) ліпофільність зростає, що вказує на можливість всмоктування досліджуваних речовин у шлунку.

Висновки. 1. Розроблено препаративні методики синтезу ксантиніл-7-алканових та ксантиніл-8-тіоалканових кислот та проведено вивчення фізико-хімічних властивостей синтезованих речовин за допомогою ІЧ- та ПМР-спектроскопії. 2. Визначено константи іонізації отриманих кислот за допомогою *in silico*-розрахунку та експериментально. Визначено загальну ($\log P$) та ефективну ($\log D$) ліпофільності.

Література

1. Determination of pK_a values of 2-amino-2-oxazolines by capillary electrophoresis / M. Matoga, E. Laborde-Kummer, M. H. Langlois [et al.] // J. Chromatogr. – 2003. – V. 984. – P. 253-260.
2. Синтез, реакції та фізико-хімічні властивості похідних 8-тіоксантиніл-7-ацетатних кислот / Д. М. Юрченко, К. В. Александрова, М. І. Романенко [та ін.] // Акт. пит. фарм. і мед. науки та практики. – 2011. – Вип. XXIV, № 3. – С. 104-108.
3. Александрова К. В. Синтез та фізико-хімічні властивості естерів ксантиніл-7-оцтової кислоти / К. В. Александрова, Д. М. Юрченко, М. І. Романенко // Запорізький медичний журнал. – 2010. – Т. 13, № 1. – С. 7-10.
4. Орлов В. Д. Медицинская химия / В. Д. Орлов, В. В. Лепинсон, В. В. Иванов. – Харьков: Фолио, 2005. – 461 с.
5. Альберт А. Константы ионизации кислот и оснований / А. Альберт, Е. Сергент. – М.: Химия, 1964. – 180 с.
6. Райхардт К. Растворители и эффективность среды

в органической химии / К. Райхардт; [пер. с англ. В. С. Петросян]. – М.: Мир, 1991. – 763 с.

7. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings / Christopher A. Lipinski, Franko Lombardo, Beryl W. Dominy [et al.] // Adv. Drug Deliv. Rev. – 1997. – № 23. – P. 3-25.
8. Синтез и поиск количественных соотношений «структура-свойство» в ряду 8-алкилзамещенных 7-R-3-метил-1H-пури-2,6(3H,7H)-диона / Д. А. Васильев, А. О. Прийменко, М. С. Казунин [и др.] // Акт. пит. фарм. і мед. науки та практики. – 2011. – Вип. XXIV, № 2. – С. 55-58.
9. Використання розрахункових методів для прогнозування ліпофільності 3,7-дитіа-5-азатетрацикло [9.2.1.0^{2,10}.0^{4,8}]тетрадецен-4(8)-онів-6 / В. В. Огурцов, І. І. Олійник, Д. В. Атаманюк [та ін.] // Фарм. журн. – 2007. – № 4. – С. 57-63.

10. Синтез и биологические свойства производных (3-метил-8-бромксантинил-7) уксусной кислоты / Н. И. Романенко, И. В. Федулова, Б. А. Прийменко [и др.] // Хим.-фарм. журн. – 1986. – № 11. – С. 1319-1321.

СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ КСАНТИНИЛ-7-АЛКАНОВЫХ И 8-ТИОАЛКАНОВЫХ КИСЛОТ

Д. Н. Юрченко, Е. В. Александрова, Ю. В. Монайкина

Запорожский государственный медицинский университет

Резюме: синтезированы новые ксантинил-7-алкановые и ксантинил-8-тиоалкановые кислоты. Структура доказана физико-химическими методами, проведено изучение констант ионизации, общей и эффективной липофильности.

Ключевые слова: синтез, ксантинил-7-алкановые, 8-тиоалкановые кислоты, рКа, ПМР-спектроскопия, липофильность.

SYNTHESIS AND STUDY OF PHYSICO-CHEMICAL PROPERTIES OF XANTHINYL-7-ALKANOIC AND 8-THIOALKANOIC ACIDS

D. M. Yurchenko, K. V. Aleksandrova, Yu. V. Monaykina

Zaporizhian State Medical University

Summary: new xanthinyl-7-alkanoic and xanthinyl-8-thioalkanoic acids were synthesized. Structures of obtained compounds were proved by physico-chemical methods. It was investigated ionization constants, common and effective lipophilicity.

Key words: synthesis, xanthinyl-7-alkanoic acid, 8-thioalkanoic acid, pKa, NMR-spectroscopy, lipophilicity.

ПРОТИВІРУСНА АКТИВНІСТЬ 3-БЕНЗОТІАЗОЛЗАМІЩЕНИХ ПОХІДНИХ 4-ТІАЗОЛІДИНОНУ

©Л. М. Мосула

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Резюме: в статті проаналізовано протівірусну активність нових похідних 4-тіазолідинону з бензотіазольним фрагментом у молекулах. Ідентифіковано 2 сполуки, які проявляють виражений ефект проти вірусів грипу Vietnam/1203/2004H (Flu A, H5N1) та Malaysia/2506/2004 (Flu B), що можна розглядати як нові напрямки дослідження фармакологічного потенціалу зазначених гетероциклічних систем.

Ключові слова: протівірусна активність, 3-бензтіазолзаміщені 2-тіоксо-4-тіазолідинони.

Вступ. Як показують наші попередні дослідження, поєднання 4-тіазолідинонового каркасу з бензотіазольним фрагментом у 3 положенні базового гетероциклу є виправданим підходом до створення "лікоподібних" молекул, що дозволяє досягати нового фармакологічного профілю, потенціювання дії чи зниження токсичності. [1–3]. Серед синтезованих нами сполук ідентифіковано ряд низькотоксичних похідних тіазолідинону з бензотіазольним фрагментом в 3 положенні, які мають протипухлинну, протівірусну та протитуберкульозну активності [4–7]. Як окремий випадок наведеної проблеми можна розглядати дослідження нових 3-бензотіазолзаміщених 2-тіоксо-4-тіазолідинонів, яке дозволило окреслити ряд гетероциклічних похідних як перспек-

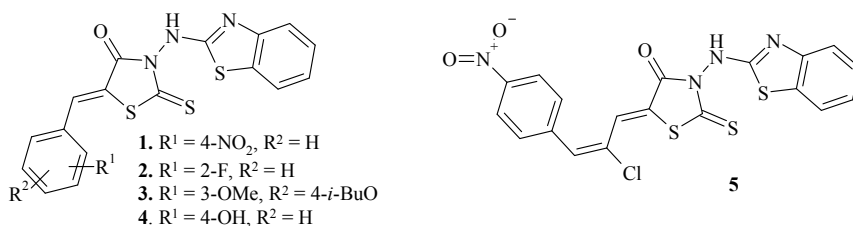
тивну для пошуку сполук з протівірусною активністю.

Методи дослідження. Для вивчення протівірусної активності відібрано 3-бензотіазолзаміщені 2-тіоксо-4-тіазолідинони, синтезовані за відомими методиками [1, 3, 8]. Протівірусну активність вивчали методом високоефективного біологічного скринінгу згідно з міжнародною науковою програмою AACF (Antimicrobial Acquisition and Coordinating Facility) [9] Національного інституту алергічних та інфекційних хвороб (Бетезда, Меріленд, США).

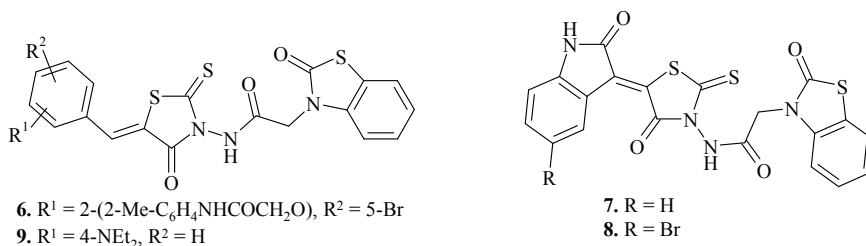
Результати й обговорення. Для скринінгу на протівірусну активність відібрано 11 похідних 4-тіазолідинону з бензотіазольним фрагментом в 3 положенні, структури яких наведено в схемі 1.

Схема 1

5-Ариліденпохідні 3-(бензтіазол-2-іламіно)-2-тіоксо-4-тіазолідинону

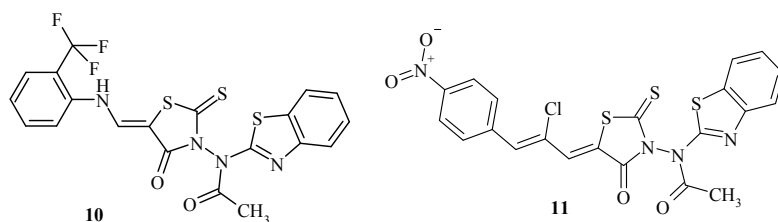


5-Іліденпохідні 2-(2-оксобензтіазол-3-іл)-N-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин)-ацетаміду



Продовження схема 1.

5-Іліденохідні N-бензотіазол-2-іл-N-(4-оксо-2-тіоксо-тіазолідин-3-іл)- ацетаміду



Дослідження протівірусної активності проводили з використанням стандартних методик [9] на коронавірус атипової пневмонії (коронавірус SARS) [10], віруси грипу (FluA та FluB), вірус парогрипу (Parainfluenza Virus (PIV)), аденовірус (Adeno Virus), риновірус 2 типу (Rhinovirus Type 2), респіраторно-синцитіальний вірус (Respiratory Syncytial Virus (RSV)), вірус кору (Measles Virus), вірус простого герпесу 1 типу (Herpes simplex virus 1 (HSV-1)), цитомегаловірус людини (Human cytomegalovirus (HCMV)), віруси групи біологічної зброї [11, 12] – вірус денге (Dengue

Virus, тропічної лихоманки), вірус жовтої лихоманки (Yellow Fever Virus), вірус Такарібе (Tacaribe Virus), вірус Західного Нілу (West Nile virus (WNV)), а також вірус Венесуельського кінського енцефаліту (Venezuelan Equine Encephalitic Virus (VEE)), вірус коров'ячої віспи (Cowpox, Vaccinia),

Досліджувані речовини (табл. 1) не проявили суттєвої активності проти вірусу SARS, вірусу парогрипу (Parainfluenza Virus (PIV)), аденовірусу (Adeno Virus), риновірусу 2 типу (Rhinovirus Type 2), респіраторно-синцитіального вірусу

Таблиця 1. Протівірусна активність синтезованих сполук за програмою AACF

Сполука	Метод	Тип вірусу	Штам	EC ₅₀ , МКГ/МЛ	CC ₅₀ , МКГ/МЛ	SI
1	NR ¹	Flu A (H1N1)	Solomon Islands/03/2006	32	35	1,1
	NR	Flu B	Malaysia/2506/2004	7,5	13	1,7
	NR	SARS	Urbani	27	31	1,1
2	NR	Adeno	65089/Chicago	32	32	1
	NR	Flu A (H5N1)	Vietnam/1203/2004H	5,4	8,8	1,6
	NR	Flu B	Malaysia/2506/2004	3,2	5,1	1,6
	NR	Rhinovirus Type 2	HGP	32	32	1
3	NR	Flu A (H1N1)	Solomon Islands/03/2006	65	>100	>1.5
	NR	Flu A (H3N2)	Wisconsin/67/2005	41	48	1,2
	NR	Flu A (H5N1)	Vietnam/1203/2004H	12	26	2,2
4	NR	Flu A (H1N1)	Solomon Islands/03/2006	34	36	1,1
	NR	Flu A (H3N2)	Wisconsin/67/2005	32	36	1,1
5	NR	SARS Coronavirus	Urbani	0.51	1.3	2.5
	V	SARS	Urbani	0.32	2.8	8.8
	V	SARS	Urbani	1.8	1.8	1*
	CV ⁴	HSV-1	E-377	>2.4	9.1	<3.8
	CV	HCMV	AD169	90.2	>300	>3.3
	CV	Vaccinia	Copenhagen	84.4	>300	>3.6
	V	RSV	A2	3.2	3.2	1
	V	Rift Valley Fever Virus	MP-12	3.2	3.2	1
	NR	Rift Valley Fever Virus	MP-12	2.8	3.6	1.3
	V	VEE Virus	TC-83	3.2	3.2	1
	V	Flu A (H1N1)	California/07/2009	3.2	3.2	1
	V	Flu A (H5N1)	Vietnam/1203/2004H	3.2	3.2	1
	V	Flu B	Florida/4/2006	3.2	3.2	1

Сполука	Метод	Тип вірусу	Штам	EC ₅₀ , мкг/мл	CC ₅₀ , мкг/мл	SI
6	CPE ²	Cowpox	-	56,7	>300	>5.3
	CPE	Vaccinia	-	140	>300	>2.1
	NR	Tacaribe	TRVL 11573	24	34	1,4
	NR	Flu A (H5N1)	Vietnam/1203/2004H	3,1	32	10
	NR	Flu B	Malaysia/2506/2004	3,6	8,2	2,3
	NR	SARS	Urbani	3	4,1	1,4
7	NR	Rift Valley Fever	MP-12	45	>100	>2.2
	V ³	Tacaribe	TRVL 11573	28	52	1,9
	NR	WNV	New York isolate	34	>100	>3
	NR	Flu A (H1N1)	Solomon Islands/03/2006	32	>100	>3.2
	NR	Flu A (H3N2)	Wisconsin/67/2005	32	>100	>3.2
	NR	Flu A (H5N1)	Vietnam/1203/2004H	34	>100	>2.9
	NR	Flu B	Malaysia/2506/2004	32	>100	>3.2
	NR	SARS	Urbani	45	>100	>2.2
8	NR	Rift Valley Fever	MP-12	32	32	1
	NR	WNV	New York isolate	74	>100	>1.3
	NR	Flu A (H1N1)	Solomon Islands/03/2006	33	37	1,1
	NR	Flu A (H5N1)	Vietnam/1203/2004H	3,2	9	2,8
	NR	Flu B	Malaysia/2506/2004	2,4	9,5	4
	NR	Measles	Chicago	20	21	1
	NR	PIV	14702	31	32	1
	NR	RSV A	A2	32	32	1
9	NR	Flu A (H1N1)	Solomon Islands/03/2006	31	38	1,2
	NR	Flu A (H3N2)	Wisconsin/67/2005	31	32	1
	NR	Flu A (H5N1)	Vietnam/1203/2004H	30	90	3
	NR	Flu B	Malaysia/2506/2004	60	>100	>1.7
	NR	SARS	Urbani	55	>100	>1.8
10	NR	Flu A (H3N2)	Wisconsin/67/2005	3,2	3,3	1,1
	NR	Flu A (H5N1)	Vietnam/1203/2004H	3,9	4,6	1,2
	NR	Flu B	Malaysia/2506/2004	3,2	4,2	1,3
	NR	SARS	Urbani	28	28	1
11	V	Dengue Virus Type 2	New Guinea C	3.2	3.2	1
	NR	Dengue Virus Type 2	New Guinea C	3.2	4.1	1.3
	V	RSV	A2	32	32	1
	V	Rift Valley Fever Virus	MP-12	3.2	3.2	1
	NR	Rift Valley Fever Virus	MP-12	3.1	3.9	1.3
	NR	SARS	Urbani	2.5	3.7	1.5
	V	Tacaribe Virus	TRVL 11573	3.2	3.2	1
	NR	Tacaribe Virus	TRVL 11573	3	3.5	1.2
	NR	Flu A (H5N1)	Vietnam/1203/2004H	28	39	1.4
	V	Flu B	Florida/4/2006	3.2	3.2	1

Примітка. * – значення SI за результатами повторного тестування NR¹ – Neutral Red, CPE² – Cytopathic effect, V³ – Visual, CV⁴ – Crystal Violet.

(Respiratory Syncytial Virus (RSV)), вірусу кору (Measles Virus), вірусу простого герпесу 1 типу (Herpes simplex virus 1 (HSV-1)), цитомегаловірусу людини (Human cytomegalovirus (HCMV)) та вірусів групи біологічної зброї (SI=1÷>5,3), за винятком сполуки **5**, яка проявила активність (SI = 8,8) до штаму Urbani коронавірусу атипової

пневмонії (SARS Coronavirus) при мінімальній ефективній концентрації (EC₅₀ = 0,32 мкг/мл). Проте необхідно відзначити групову ефективність сполук стосовно вірусів грипу. Серед 11 тестованих сполук 7 проявили ефект щодо вірусу грипу А (H1N1), 5 – до вірусу грипу А (H3N2), адже індекс селективності (SI) їх знаходився в

діапазоні $1 \div >3,2$. Дещо вищу активність проявили дані сполуки до вірусу грипу В та вірусу грипу А (H5N1) (для 9 сполук індекс селективності (SI) знаходився в діапазонах $1 \div >4$ і $1 \div 10$ відповідно). Так, похідне **8** характеризується виразним ефектом щодо штаму Malaysia/2506/2004 (Flu B) при показниках $EC_{50} = 2,4$ мкг/мл та $CC_{50} = 9,5$ мкг/мл, значення SI складає 4, що є підставою для оптимізації структури «сполуки-хіта». Сполука **6** проявила високу активність відносно штаму Vietnam/1203/2004H (Flu A, H5N1), при значеннях $EC_{50} = 3,1$ мкг/мл та $CC_{50} = 32$ мкг/мл SI становить 10, що важливо для подальшого розвитку противірусної тематики бензотіазолзаміщених 4-тіазолідонів.

Попередні дослідження противірусної активності 3-(бензтіазол-2-іламіно)-2-тіоксо-4-тіазолідонів показали, що зазначені сполуки проявляють, в основному, помірну чи не суттєву противірусну дію, причому величина ефекту залежить від характеру 5-ариліденового фрагмента.

Аналіз взаємозв'язку «структура-активність» дозволяє констатувати, що синтезовані N-(5-іліден-2-тіоксо-4-тіазолідон-3-іл)-2-(2-оксобензтіазол-3-іл)ацетаміди проявляють групу активності (помірну чи суттєву) проти вірусів грипу (Flu A і Flu B), причому величина ефекту залежить від характеру 5-ариліденового фрагмента. Найвищими показниками активності характерні 5-бромо-2-(о-толількарбамоїл-метокси)-бензиліденовий (сполука **6**) та 5-бромо-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденовий (сполука **8**) замісники, введення яких дозволило досягнути показників SI на рівні 10 та 4 при низьких значеннях їх ефективних концентрацій ($EC_{50} = 3,1$ мкг/мл та $EC_{50} = 2,4$ мкг/мл) відповідно. На нашу думку, такий рівень активності дозволяє розглядати дані похідні як «сполуки-хіти» (з англ. «hit-compounds») для спрямованого пошуку потенційних противірусних агентів. Про вирішальний вплив радикала в положенні 5 тіазолідонного циклу на прояв противірусної активності до штаму Vietnam/1203/2004H (Flu A, H5N1) свідчить і те, що при заміні 5-бромо-2-(о-толількарбамоїл-

метокси)-бензиліденового замісника (сполука **6**) на 4-діетиламіно-бензиліденовий (сполука **9**) призводить до значного зниження активності до даного вірусу. Порівнюючи структури споріднених гетероциклів **7** і **8** можна зробити висновок про те, що введення бром у 2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденовий фрагмент, що знаходиться в 5 положенні тіазолідонного циклу, приводить до підвищення активності щодо штаму Malaysia/2506/2004 (Flu B). А введення ацетатного залишку в молекулу 3-(бензотіазол-2-іламіно)-5-[2-хлоро-3-(4-нітро-феніл)-аліден]-2-тіоксо-тіазолідин-4-ону (сполука **5**), яка має виразну противірусну активність до штаму Urbani коронавірусу SARS (SI = 8,8), призводить до різкого зниження або цілковитої втрати цієї активності. Можливо, на прояв противірусної активності щодо коронавірусу SARS сполук **1** (SI = 1,1) і **5** (SI = 8,8) має значення наявність нітрогрупи в ариліденовому фрагменті, оскільки відсутність даної групи в структурно близьких сполук **2**, **3** та **4** призводить до втрати противірусної активності.

Висновки. 1. За результатами прескрінінгу противірусної активності досліджувані речовини на тлі несуттєвої активності щодо вірусу SARS та вірусів групи біологічної зброї проявили групу ефективності стосовно вірусів грипу. Високе значення індексу селективності (SI = 10) щодо штаму Vietnam/1203/2004H (Flu A) N-[5-[5-бромо-2-(о-толількарбамоїл-метокси)-бензиліден]-4-оксо-2-тіоксо-тіазолідин-3-іл]-2-(2-оксо-тіазол-3-іл)-ацетаміду (**6**) дозволяє розглядати похідне як «сполуку-хіт», що важливо для подальшого розвитку противірусної тематики похідних 4-тіазолідонів з бензтіазольними фрагментами у молекулах.

2. Суттєве значення ефективного інгібування (SI = 4) до штаму Malaysia/2506/2004 (Flu B) при низькій ефективній концентрації ($EC_{50} = 2,4$ мкг/мл) N-[5-(5-бромо-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліден)-4-оксо-2-тіоксо-тіазолідин-3-іл]-2-(2-оксо-бензотіазол-3-іл)-ацетаміду (**8**) спонукає до подальшої роботи над оптимізацією її структури з метою одержання кращих показників активності.

Література

1. Зіменковський Б. С. 4-Тіазолідони. Хімія, фізіологічна дія, перспективи: монографія / Б. С. Зіменковський, Р. Б. Лесик. – Вінниця: Нова книга, 2004. – 106 с.
2. Lesyk R. B. 4-Thiazolidones: Centenarian History, Current Status and Perspectives for modern Organic and Medicinal Chemistry / R. B. Lesyk, B. S. Zimenkovsky // Current Organic Chemistry. – 2004. – Vol. 8, № 16. – P. 1547–1579.
3. Chemistry and pharmacology of 4-thiazolidone derivatives / R. Lesyk, B. Zimenkovsky, V. Lukyanchuk [et

al.] // Annals of Polish Chemical Society. – 2003. – Vol. 2, part 1. – P. 293–298.

4. Синтез і попередня оцінка фармакологічного потенціалу похідних роданіну з бензтіазольним фрагментом в молекулах / Л. М. Мосула, Д. Я. Гаврилук, Г. В. Казьмірчук, Р. Б. Лесик // Фармацевтичний журнал. – 2009. – № 1. – С. 54–60.

5. Синтез 5-ариліден-3-(бензтіазол-2-іламіно)-2-тіоксо-4-тіазолідонів як потенційних протиракових та про-

титуберкулезних агентів / Л. М. Мосула, В. С. Волошин, Д. Я. Гаврилюк, Р. Б. Лесик // *Лекарства – человеку: Современные проблемы создания, исследования и апробации лекарственных средств: науч.-практ. конф. с междунар. участием, (Харьков, 22 марта 2007 г.) / МОЗ Украины, Национ. фарм. ун-т. – Х.: Изд-во НФаУ, 2007. – С. 81–82.*

6 Synthesis of 3-substituted 5-arylidene-2-thioxo-4-thiazolidinones as potential anticancer and antituberculosis agents / L. Mosula, O. Roman, G. Kazmirchuk [et al.] // *Farmacja XXI wieku – wyzwania i nadzieje: XX Naukowy zjazd polskiego towarzystwa farmaceutycznego, (Katowice-Spodek, 25–28 wresnia 2007 r.). – Katowice-Spodek, 2007. – Т. II. – С. 472–473.*

7. Synthesis and anticancer activity of novel non-condensed 4-thiazolidinones with benzothiazole and benzothiazol-2-one moieties / L. Mosula, G. Kazmirchuk, B. Zimenkovsky, R. Lesyk // *Bridges in Life Sciences Annual Scientific Review, (Zagreb, 4 October 2008) / Regional Cooperation for Health, Science and Technology. – Zagreb, 2008. – Vol. 2, № 1. – P. 100.*

8. Synthesis and anticancer activity evaluation of 4-thiazolidinones containing benzothiazole moiety / D. Havrylyuk, L. Mosula, B. Zimenkovsky [et. al] // *European Journal of Medicinal Chemistry. – 2010. – Vol. 45, № 11. – P. 5012–5021.*

9. <http://www.niaid.nih.gov>.

10. Development and validation of a high-throughput screen for inhibitors of SARS CoV and its application in screening of a 100,000-compound library / W. E. Severson, N. Shindo, M. Sosa [et al.] // *Journal of Biomolecular Screening. – 2007. – Vol. 12, № 1. – P. 33–40.*

11. Sidwell R. W. Use of disposable micro tissue culture plates for antiviral and interferon induction studies / Robert Sidwell, John Huffman // *Applied Microbiology. – 1971. – Vol. 22, № 5. – P. 797–801.*

12. Identification of active antiviral compounds against a New York isolate of West Nile virus / J. D. Morrey, D. F. Smee, R. W. Sidwell [et. al] // *Antiviral Research. – 2002. – Vol. 55, № 1. – P. 107–116.*

ПРОТИВОВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ 3-БЕНЗОТИАЗОЛЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 4-ТИАЗОЛИДИНОНА

Л. М. Мосула

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

Резюме: в статье проведен анализ противовирусной активности новых производных 4-тиазолидинона с бензотиазольным фрагментом в молекулах. Идентифицированы 2 соединения, обладающие выраженным эффектом против вирусов гриппа Vietnam/1203/2004H (Flu A, H5N1) и Malaysia/2506/2004 (Flu B), что можно рассматривать как новые направления исследования фармакологического потенциала указанных гетероциклических систем.

Ключевые слова: противовирусная активность, 3-бензотиазолзамещенные 2-тиоксо-4-тиазолидоны.

ANTIVIRAL ACTIVITY OF 3-BENZOTHIAZOLE SUBSTITUTED 4-THIAZOLIDINONE DERIVATIVES

L. M. Mosula

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Summary: in this article the antiviral activity of new derivatives of 4-thiazolidinone with benzothiazole fragment in the molecule was analyzed. Two compounds with a pronounced effect against influenza viruses Vietnam/1203/2004H (Flu A, H5N1) and Malaysia/2506/2004 (Flu B) were identified. These data can be regarded as new research areas of the pharmacological potential of mentioned heterocyclic systems.

Key words: antiviral activity, 3-benzothiazole substituted 2-thioxo-4-thiazolidinones.

Рекомендована д. фармац. наук, проф. Р. Б. Лесиком
УДК 615.015:54.057.853.3:547.674

СИНТЕЗ, БУДОВА ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ 9-АМІНО-5-НІТРОАКРИДИНІЮ 3,5-ДИХЛОРОЗАМІЩЕНИХ N-ФЕНІЛАНТРАНІЛАТІВ

© А. О. Девяткіна, С. Г. Ісаєв, В. Д. Яременко

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: здійснено синтез 9-аміно-5-нітроакридинію 3,5-дихлорозаміщених N-фенілантранілатів. Будову 9 синтезованих сполук підтверджено даними елементного аналізу та ІЧ-спектрів. Чистоту контролювали методом тонкошарової хроматографії. Встановлено, що синтезовані речовини проявляють фунгістатичну, бактеріостатичну, протизапальну, діуретичну активність та потенціюють активність бензилпеніциліну натрієвої солі в суббактеріальних концентраціях. За класифікацією К. К. Сидорова синтезовані речовини при внутрішньошлунковому введенні належать до класу малотоксичних сполук ($DL_{50} > 3000 - 6300$ мг/кг).

Ключові слова: синтез, солі 9-аміноакридину, біологічна активність.

Вступ. В Україні, як і в більшості країн світу, інфекційні захворювання залишаються на високому рівні. Мікотична патологія займає провідне місце в структурі інфекційних захворювань. На сьогодні 20 % населення світу є носіями дріжджеподібних грибів [1,15]. Аналіз наукової та патентної літератури свідчить про перспективність пошуку протимікробних, протигрибкових засобів серед похідних акридину [2, 4–14]. На основі вищенаведеного як об'єкт досліджень нами було обрано сполуки катіонно-аніонної будови – 3,5-дихлоро-N-фенілантранілати метилзаміщених 9-аміно-5-нітроакридинію.

Мета дослідження. Вихідні метилзаміщені 9-аміно-5-нітроакридинію ресинтезовані шляхом взаємодії 5-нітро-9-хлоракридинів з амонію карбонатом, а 3,5-дихлоро-N-фенілантранілові кислоти одержані за модифікованою реакцією Ульмана [4, 5] взаємодією 2,3,5-трихлоробензойної кислоти з ариламинами у твердій фазі без розчинника. 3,5-дихлоро-N-фенілантранілати 9-аміно-5-нітроакридинію (I-IX) синтезовано шляхом зливання гарячих етанольних розчинів відповідних кислот із заміщеними 9-аміно-5-нітроакридину (рис. 1). Синтезовані солі (I-IX) – жовті кристалічні речовини, розчинні у воді (1:50 – 1:100), спирті, ДМСО. Будову та індивідуальність підтвер-

джено даними елементного, ІЧ-спектрального та хроматографічного аналізу (табл. 1). Як свідки при хроматографуванні використовували вихідні речовини [4]. Дані елементного аналізу відповідають розрахованим. В ІЧ-спектрах солей (табл. 1) спостерігаються смуги поглинання, які підтверджують катіонно-аніонний характер синтезованих сполук: $1640-1625$ cm^{-1} ($\nu^{as}_{COO^-}$), $1485-$

1470 cm^{-1} ($\nu^{as}_{COO^-}$), $2295-2970$ cm^{-1} ($\nu^{+}HN$).

ІЧ-спектральні характеристики свідчать на користь солеутворення по азоту гетероциклу, а не аміногрупи, що узгоджуються з даними літератури [4, 5]. У спектрограмах солей (I-IX) також ідентифіковані дві смуги поглинання, які відповідають валентним асиметричним ($\nu^{as}NO_2 = 1544-1528$ cm^{-1}) і симетричним ($\nu^sNO_2 = 1352-1325$ cm^{-1}) коливанням нітрогрупи.

Діуретичну дію кожної речовини та гіпотіазиду як еталону досліджували за методом Є. Б. Берхіна на 7 білих щурах. Контрольні тварини одержували водне навантаження (1 мл на 20 г ваги). Дослідним щурам за 30 хвилин до водного навантаження вводили внутрішньочеревно досліджувані сполуки у дозі 50 мг/кг у вигляді 5% водної суспензії [3].

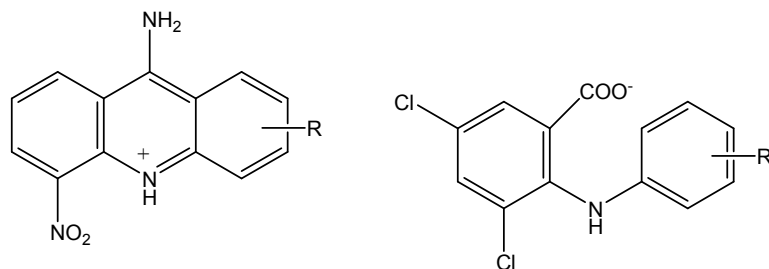



Рис. 1. Метилзаміщені 9-аміно-5-нітроакридинію 3,5-дихлоро-N-фенілантранілати (I-IX).

Таблиця 1. Фізико-хімічні характеристики метилзаміщених 9-аміно-5-нітроакридинію 3,5-дихлоро-N-фенілантранілатів

Сполука	R	R'	Вихід, %	Т. пл. °C	Частота поглинання в ІЧ-спектрах, см ⁻¹							Rf*	
					ν NH, NH ₂	ν 	ν^{as} COO ⁻	ν^s COO ⁻	ν^{as} NO ₂	ν^s NO ₂	ν C-Cl	1	2
I	1-CH ₃	H	93	205-207	3372 3258	2972	1635	1480	1542	1348	718	0,38	0,42
II	2-CH ₃	2'-CH ₃	94	190-191	3360 3235	2975	1630	1475	1535	1338	712	0,35	0,39
III	4-CH ₃	3'-CH ₃	95	215-217	3355 3258	2972	1632	1470	1537	1340	722	0,34	0,37
IV	2,3-(CH ₃)	4'-CH ₃	94	198-201	3368 3215	2975	1634	1477	1540	1342	718	0,29	0,33
V	2-CH ₃	3',4'-(CH ₃)	91	195-196	3370 3235	2970	1632	1475	1542	1335	708	0,25	0,30
VI	4-CH ₃	4'-OC ₂ H ₅	95	185-187	3355 3228	2974	1638	1478	1544	1332	716	0,31	0,32
VII	2-CH ₃	4'-Br	93	175-177	3359 3233	2982	1628	1478	1538	1345	732	0,24	0,27
VIII	4-CH ₃	4'-Cl	90	212-214	3390 3252	2995	1640	1485	1538	1352	725	0,28	0,29
IX	4-CH ₃	2'-NO ₂	94	182-184	3382 3238	2990	1625	1472	1528	1325	705	0,30	-

Примітка. * – значення Rf наведено в системах: 1–етанол-хлороформ-гексан (2:1,5:1); 2-ацетон-етанол-гексан (1:1:3).

Для виявлення протизапальної активності солей (I-IX) та референс-препарату (диклофенак натрію) досліджували їх здатність пригнічувати розвиток набряку при гострому запаленні, викликаному субплантарним введенням 1% розчину карагеніну в лапку миші [3]. Досліджувани сполуки вводили перорально у вигляді суспензії стабілізованої емульгатором твіном-80 у дозі 10 мг/кг [3]. Анальгетичну дію вивчали на білих безпородних щурах на моделі гарячої пластинки [3]. Солі (I-IX) вводили внутрішньошлунково у дозі 20 мг/кг. Як еталон порівняння використовували анальгін. Гостру токсичність речовин вивчали на білих мишах обох статей при внутрішньо- шлунковому введенні.

Результати й обговорення. За класифікацією К. К. Сидорова метилзаміщені 9-аміно-5-нітроакридинію 3,5-дихлоро-N-фенілантранілати належать до класу малотоксичних або практично нетоксичних речовин, їх DL₅₀ при внутрішньошлунковому введенні мишам перебуває у межах 3000–6300 мг/кг (табл. 2). Слід зазначити, що солі менш токсичні, ніж вихідні 3,5-дихлоро-N-фенілантранілові кислоти [4] та 9-аміно-5-нітроакридинію [4, 5, 9].

Проведені мікробіологічні дослідження показали, що 3,5-дихлоро-N-фенілантранілати 9-аміно-5-нітроакридинію (I-IX) відносно грампозитивних та грамегативних мікроорганізмів про-

являють бактеріостатичну дію в концентрації 1,6 – 250 мкг/мл (табл. 2). Синтезована група речовин більш вибірково діє на золотистий стафілокок та кишкову паличку. Найбільш виражену бактеріостатичну активність проявляють солі (VII-IX), які в аніонному дихлоро-N-фенілантранілового фрагменті містять нітрогрупу або додаткової ковалентнозв'язаний бром, хлор.

У дослідях *in vitro* встановлено, що суббактеріостатичні концентрації солей (VII, VIII) підвищують активність бензилпеніциліну натрієвої солі в 45–50 разів відносно золотистого стафілококу та приблизно в 11 разів відносно синьогнійної палички (табл. 3). Таким чином, проведені дослідження підтверджують можливість використання похідних акридину для підвищення специфічної активності дії антибіотиків [7, 9].

Фунгістатична активність 3,5-дихлоро-N-фенілантранілатів 9-аміно-5-нітроакридинію (VI-VIII) відносно *Candida albicans* та *Microsporium canis* складає 9,0–125 мкг/мл (табл. 3). Сполуки (VII, VIII) за протигрибковою активністю перевищують дію нітрофуралу в 6,4-7,1 раза відносно *Candida albicans*.

Серед синтезованих речовин найбільшу протизапальну, анальгетичну та діуретичну активність проявляють сполуки (VII, VIII), які за широтою терапевтичної дії перевищують препарати порівняння – натрію диклофенак, анальгін та гіпотіазид (табл. 2). Сполуки (IV, V) проявля-

Таблиця 2. Біологічна активність метилзаміщених 9-аміно-5-нітроакридинію 3,5-дихлоро-N-фенілантранілатів

Сполука	Бактеріостатична, МПК (мкг/мл)								Протизапальна, % у дозі 10мг/кг	Анальгетична, % у дозі 20мг/кг	Діуретична, % у дозі 50мг/кг	DL ₅₀ , мг/кг (в/шлунково)
	золотистий стафілокок	сінна паличка	кишкова паличка	синьогнійна паличка	Salmonella *							
					1	2	3	4				
I	62,5	250	62,5	125	125	250	250	250	12,3	15,1	128	-
II	125	250	125	250	250	250	250	250	0	0	118	-
III	125	250	125	250	125	125	125	125	20,4	16,5	98	-
IV	62,5	125	62,5	62,5	125	125	62,5	125	28,1	25,3	74	> 3000
V	31,2	250	31,2	125	125	62,5	62,5	125	15,9	0	68	> 5000
VI	62,5	125	31,2	62,5	125	62,5	62,5	125	31,4	0	126	> 4000
VII	1,6	1,6	1,6	1,8	4,2	9,0	5,0	6,2	DE ₅₀ = 5,4 мг/кг	DE ₅₀ = 12,0 мг/кг	370	> 6300
VIII	1,7	1,7	1,9	2,0	4,8	10,0	5,2	6,4	DE ₅₀ = 5,5 мг/кг	DE ₅₀ = 12,2 мг/кг	350	> 6200
IX	31,2	62,5	62,5	125	62,5	62,5	125	250	0	-	133	-
Етакридину лактат	31,2	15,6	31,2	62,5	125	250	125	125	-	-	-	-
Натрію диклофенак (DE ₅₀ = 8мг/кг)	-	-	-	-	-	-	-	-	37,5	-	-	360
Анальгін (DE ₅₀ = 55мг/кг)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	52,0	-	1197
Гіпотіазид у дозі 50мг/кг	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	212	320

Примітки: * – як тест-мікроорганізми використовували: 1) *Salmonella choleraesuis*, 2) *Salmonella Dublin*, 3) *Salmonella thyphimurium*, 4) *Salmonella thiphisuis*.

Таблиця 3. Фунгістатична активність та результати вивчення потенціовальної дії 9-аміно-5-нітроакридинію 3,5-дихлоро-N-фенілантранілатів на бактеріостатичний ефект бензилпеніциліну натрієвої солі (БПNa)

Сполука	Фунгістатична активність МПК (мкг/мл)		Потенціовальна дія солей 9-аміноакридинію на бактеріостатичний ефект БПNa, МПК (мкг/мл)	
	<i>Candida albicans</i>	<i>Microsporium canis</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Сполука VI	31,2	125	-	-
Сполука VII	9,0	62,5	-	-
Сполука VIII	10,0	31,2	-	-
БПNa + VII	-	-	0,18	1,32
БПNa + VIII	-	-	0,20	1,40
БПNa	-	-	0,90	15,6
Нітрофурал	64	125	-	-

ють антидіуретичний ефект на рівні адіурекрину (65%) порівняно з контролем.

Висновки. 1. Встановлено, що одним із способів підвищення ефективності пошуку суб-

станцій з комплексною біологічною активністю (бактеріостатичною, протизапальною, анальгетичною та діуретичною) є одержання сполук катіонно-аніонної будови на основі метилзаміще-

них 9-аміно-5-нітроакридину та 3,5-дихлоро-N-фенілантранілових кислот.

2. Введення в структуру солей 9-аміно-5-нітроакридинію як аніонної частини 3,5-дихлоро-N-фенілантранілових кислот сприяє зниженню гострості токсичності в 2-3 рази.

Література

1. Березняков И. Г. Инфекции и антибиотики / И. Г. Березняков. – Х. : Константа, 2004. – 448 с.
2. Волянський Ю. Л. Перспективи створення протимікробних препаратів на основі акридину і фенантридину / Ю. Л. Волянський, С. Л. Крестецько // Мед. хімія. – 2002. – 4, № 3. – С. 92-98.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Методичні рекомендації / за ред. О. В. Стефанова. – К. : Авіцена, 2001. – 528 с.
4. Ісаєв С. Г. Синтез, реакційна здатність і біологічна активність похідних орто-галогенбензойних, ароматичних амінокислот та акридину: автореф. дис. ... д-ра фарм. наук. – Х., 2008. – 36 с.
5. Кобзар Н.П. Синтез і біологічні властивості солей на основі заміщених 9-аміноакридину та 5-бром-3-сульфамойл-N-фенілантранілових кислот / Н. П. Кобзар, С. Г. Ісаєв, Н. Ю. Шевельова // Фармац. журн. – 2005. – № 3. – С.76-80.
6. Крестецкая С. Л. Чувствительность дрожжеподобных грибов рода *Candida* к новым производным акридина и фенантридина / С. Л. Крестецкая // Тези конф. Молодых ученых (ХМУ) (Харьков, 23-25 декабря, 2002). – Х., 2002. – С. 79
7. Метод використання N-фенілантранілатів 9-аміноакридинію в якості мікродобавки до бензилпеніциліну натрієвої солі з метою підвищення специфічної активності антибіотика: Інформ. лист №290 – 2009 / С. Г. Ісаєв, Н. Ю. Шевельова, О. А. Бризицький [та ін.] – К., 2009. – Вип. №35 з проблеми «Фармація». – 3 с.
8. Метод одночасного забарвлення та антимікотичної обробки текстильних виробів похідними 9-аміноакридину: Інформ. лист №248 – 2010 / С. Г. Ісаєв, Н. В. Кругленко, О. П. Сумська [та ін.]. – К., 2010. – Вип. № 31 з проблеми «Фармація». – 6 с.
9. Оптимізація пошуку лікарських засобів на основі

3. Запропоновано метод використання 9-аміно-5-нітроакридинію 3,5-дихлоро-N-фенілантранілатів в суббактеріостатичних концентраціях для потенціювання активності бензилпеніциліну натрієвої солі щодо золотистого стафілококу та синьогнійної палички.

- акридину: Інформ. лист №289 – 2009 / С. Г. Ісаєв, Н. Ю. Шевельова, М. М. Сулейман, [та ін.]. – К., 2009. – Вип. № 36 з проблеми «Фармація». – 6 с.
10. Пат. 87909 Україна, МПК C07C219/00, A61K31/435. 6,9-діаміно-2-етоксіакридиній 4-хлор-N-(2'-нітрофеніл)антранілат, що проявляє антимікробну, протигрибкову, протизапальну, мембраностабілізуючу, антиоксидантну та кардіопротекторну активність / С. Г. Ісаєв, І. А. Зупанець, В. Д. Яременко та ін. – Заявл. 19.11.07; Опубл. 25.08.09. – Бюл.№ 16.
11. Пат. на корисну модель № 60570 Україна МПК 607D219/10, A61K31/435, A61P31/04. 3-нітроантранілати заміщених 9-аміноакридинію, що проявляють антимікробну, протигрибкову, протизапальну, анальгетичну, діуретичну активність та потенціюючу дію відносно бензилпеніциліну натрієвої солі / С. Г. Ісаєв, О. А. Бризицький, Н. В. Кругленко [та ін.]. – Заявл. 19.11.10; Опубл. 25.06.11. – Бюл. № 19.
12. Петрушка Ю. Ю. Комп'ютерний прогноз біологічної активності як перший етап синтезу S-гетерилзаміщених L-цистеїну / Ю. Ю. Петрушка, Л. О. Омелянчик // Мед. хімія. – 2010. – 12, № 2. – С. 27–35.
13. Синтез та фармакологічна активність солей 9-аміно-5-нітроакридинію / С. Г. Ісаєв, М. М. Сулейман, Д. О. Мамедова, Н. Ю. Шевельова // Зб. наукових праць співробітників КМАПО ім. П. Л. Шупика. – 2009. – Вип. 18, кн. 3. – С. 592-596
14. Синтез і дослідження біологічної активності 5-бром-3-сульфамойл-2-хлорбензоатів заміщених 5-нітро-9-аміноакридинію / С. Г. Ісаєв, Н. П. Кобзар, Л. В. Брунь [та ін.] // Мед. хімія. – 2008. – 10, № 3. – С. 54-58.
15. Сміянов В. А. Проблема кандидозно-бактеріальних асоціацій при захворюваннях ЛОР-органів / В. А. Сміянов, Т. В. Іванюк // Новості медицини і фармації. – 2007. – № 17. – С. 22-23.

СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 9-АМИНО-5-НИТРОАКРИДИНИИ 3,5-ДИХЛОРЗАМЕЩЕННЫХ N-ФЕНИЛАНТРАНИЛАТОВ

А. А. Девяткина, С. Г. Исаев, В. Д. Яременко

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: осуществлен синтез 9-амино-5-нитроакридиния 3,5-дихлорзамещенных N-фенілантранілатов. Строение 9 синтезированных веществ подтверждено данными элементного анализа и ИК-спектров. Чистоту контролировали методом тонкослойной хроматографии. Установлено, что синтезированные вещества проявляют фунгистатическую, бактериостатическую, противовоспалительную, диуретическую активность и повышают активность бензилпенициллина натриевой соли в суббактериостатической концентрации. По классификации

К. К. Сидорова синтезированные вещества при внутриведении относятся к классу малотоксичных веществ ($DL_{50} > 3000-6300$ мг/кг).

Ключевые слова: синтез, соли 9-аминоакридина, биологическая активность.

SYNTHESIS, STRUCTURE AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF 9-AMINO-5-NITROACRIDINE 3,5-DICHLOROSUBSTITUTED N-PHENYLANTRANILATES

A. O. Deviatkina, S. H. Isaeyv, V. D. Yaremenko

National University of Pharmacy, Kharkiv

Summary: the synthesis of 9-amino-5-nitroacridine of 3,5-dichlorosubstituted of N-phenylantranilates was described. The structure of 9 synthesized compounds was proved by the data of elemental analysis and IR-spectra. The purity was controlled by the TLC. It was established that the synthesized compounds possessed fungistatic, bacteriostatic, antiinflammatory, diuretic activity as well as rised activity of benzylpenicilline sodium salt in subbacteriostatic concentration. According to K. K. Sydorov classification synthesized compounds at intrastomach inrtoduction belong to low toxic compounds ($DL_{50} > 3000-6300$ mg/kg).

Key words: synthesis, 9-aminoacridines salts, biological activity.

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

УДК 577.118 : 582.683.2

ДОСЛІДЖЕННЯ ЕЛЕМЕНТНОГО СКЛАДУ СИРОВИНИ ТИФОНУ РІЗНИХ ПЕРІОДІВ ВЕГЕТАЦІЇ

©І. Г. Зінченко, В. С. Кисличенко

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: робота присвячена вивченню макро- та мікроелементного складу різних видів сировини тифону першого та другого року вегетації. В результаті проведених досліджень в усіх частинах рослини було ідентифіковано 18 елементів та встановлено їх кількісний вміст.

Ключові слова: макроелементи, мікроелементи, тифон, родина капустяні.

Вступ. Люди отримують величезну кількість біологічно активних речовин з продуктами харчування, таких, як вітаміни, жири, органічні кислоти, макро- та мікроелементи (МЕ) тощо, без яких нормальне функціонування організму неможливе.

Рослини родини капустяних є гарним джерелом різноманітних сполук включно глюкозинолати (а також продукти їх розпаду), фенольні та інші антиоксиданти як вітаміни (С, К₁ тощо), а також життєво необхідні МЕ (Са, Mg, Na, K, Fe, Zn та ін.) [1]. Мінерали – це елементи, які залишаються у вигляді попелу після спалювання рослини. Організм людини складається на 65 % з кисню, 18 % вуглецю, 10 % водню та 3 % азоту, що становить 96 % маси тіла, а решту становлять саме мінеральні речовини. Більшість елементів в організмі людини зв'язані з органічними сполуками, наприклад, з гемоглобіном, фосфопротеїнами тощо. Наявність ряду мінеральних речовин у чітко визначених кількостях є обов'язковою умовою збереження здоров'я людини [2, 4].

МЕ присутні в усіх тканинах організму людини. Вони відіграють низку важливих функцій в організмі людини, а саме можуть виступати як електроліти, коензими, будівельний матеріал для кісток та зубів тощо. М'які тканини організму містять у значних пропорціях калій, тоді як у кістках містяться переважно кальцій та фосфор. Ферум і купрум необхідні для формування гемоглобіну, йод – для утворення тироксину, цинк – для карбоангідраз тощо. МЕ регулюють склад рідин в організмі, пропускну здатність клітинних мембран, водний баланс, осмотичний тиск, кислотну рівновагу [1, 3, 4].

Тифон (*Brassica campestris f. biennis DC. x B. rapa L.*) – представник родини капустяних, що є гібридом китайської капусти та турнепсу. Тифон є озимою рослиною, що дає високий врожай зеленої

маси, яка містить багато білка та цукрів. З метою отримання екстракту та створення нових кормових та дієтичних добавок ми проводимо його комплексне вивчення.

Враховуючи важливість макро- та мікроелементів для нормального функціонування організму людей і тварин, а також факт, що рослини накопичують значну кількість мінеральних речовин, метою нашої роботи було встановлення якісного складу та кількісного вмісту МЕ в сировині тифону.

Методи дослідження. Для вивчення елементного складу сировини використано атомно-емісійний спектрографічний метод, що ґрунтується на випаровуванні попелу рослин у дуговому розряді, фотографічній реєстрації розкладеного в спектр випромінювання та вимірювання інтенсивності спектральних ліній окремих елементів [5].

Для проведення дослідження брали зразки сировини тифону – листя та коренів першого року вегетації і трави, листя, суцвіття, коренів тифону другого року вегетації та ґрунту, на якому він вирощувався. Рослинну сировину заготовляли в 2009 та 2010 році у Харківській області.

Проби випарювали з кратерів графітових електродів у розряді дуги перемінного струму (джерело збудження спектрів типу ІВС-28) силою 16 А при експозиції 60 с. Спектри реєстрували на фотоплівці за допомогою спектрографа ДФС-8 з дифракційною решіткою 600 штр/мм та тринізовою системою освітлення щілини.

Градувальні графіки в інтервалі вимірюваних концентрацій елементів будували за допомогою стандартних проб розчинів солей металів (ICOPM-23-27). Фотометрували лінії спектрів при довжині хвилі від 240 до 347 нм у пробах порівняно з державними зразками суміші мінеральних елементів, що відповідають складу різотрав'я, за допомогою мікрофотометра

МФ-1. Відносне стандартне відхилення (для п'яти паралельних вимірів) не перевищувало 30 % при визначенні чисельних величин концентрацій елементів.

Результати й обговорення. Результати вивчення елементного складу сировини тифону наведено у таблиці (табл. 1). Як видно з таблиці 1, в різних частинах рослини та в зразку ґрунту було ідентифіковано 18 елементів, 3 з яких присутні в слідових кількостях.

Порівняно з іншими зразками, вміст майже всіх МЕ переважав у листі тифону першого року вегетації. Проте саме в цьому зразку міститься найбільша кількість таких важких металів, як плумбум, стронцій та алюміній. Це можна пояснити тим, що в листі тифону міститься значна кількість пектинових речовин, які здатні зв'язувати катіони важких металів, що знаходяться у повітрі. Це слід враховувати при вигодовуванні свійських тварин та створення кормових добавок. В цілому рос-

Таблиця 1. Результати визначення вмісту елементів у сировині тифону

Зразок	Вміст елемента, мг/кг														
	Fe	Si	P	Al	Mn	Mg	Pb	Ni	Mo	Ca	Cu	Zn	Na	K	Sr
Листя тифону*	130	1300	315	185	9,2	555	0,18	0,18	<0,02	2960	4,6	3,7	1100	5550	14,8
Корені тифону*	1,4	230	365	1,4	3,6	430	<0,03	0,28	<0,02	1140	0,7	2,8	715	4570	1,4
Трава тифону**	18	480	205	96	6	370	<0,03	0,12	0,06	960	0,48	6	1440	3600	3,6
Корені тифону**	92	735	165	92	4,6	295	<0,03	0,46	0,09	735	0,46	4,6	1105	2945	4,6
Листя тифону**	14,9	1175	255	15	7,5	460	<0,03	0,07	0,15	2385	0,74	7,4	89	4320	7,4
Суцвіття тифону**	15,3	815	175	51	2,6	315	0,05	0,2	0,15	815	0,51	5,1	61	3060	0,51
Ґрунт**	$2,8 \cdot 10^4$	$3,2 \cdot 10^5$	2500	$6,5 \cdot 10^4$	1300	$1 \cdot 10^4$	27	60	8	$1,6 \cdot 10^4$	40	70	$1,5 \cdot 10^4$	$2 \cdot 10^4$	100

Co<0,03; Cd<0,01; As<0,01; Hg<0,01

Примітка. * – сировина першого року вегетації; ** – сировина другого року вегетації.

лина накопичує у великих кількостях такі важливі елементи, як силіцій, магній, кальцій, натрій та калій, що також необхідно брати до уваги при створенні дієтичних добавок – спеціальних харчових продуктів та лікарських засобів.

Висновки. 1. Вперше вивчено елементний склад сировини тифону 1 та 2 років вегетації.

2. У результаті роботи встановлено наявність

18 макро- та мікроелементів, 3 з яких знаходяться в рослині у слідових кількостях.

3. Отримані експериментальні дані будуть використані для розробки параметрів стандартизації для рослинної сировини – листя тифону, а також для прогнозування і планування фармакологічних досліджень отриманих екстрактів з досліджуваної рослини.

Література

1. Chemical and biological characterisation of nutraceutical compounds of broccoli / D. A. Moreno, M. Carvajal, C. L'opez-Berenguer [et al.] // Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. – 2006. – № 41. – P. 1508–1522.
2. Струк О. А. Вивчення елементного складу гадючника шестипелюсткового / О. А. Струк, А. О. Клименко, А. Р. Грицик // Фармацевтичний часопис. – 2009. – № 2. – С. 29–32.

3. Макро-, мікроелементний та амінокислотний склад бурі водорості *Padina pavonica* / X. М. Канаан, О. В. Криворучко, С. Авада [та ін.] // Вісник фармації. – 2009. – № 2. – С. 20–23.
4. Vidya C. A textbook of nutrition / C. Vidya, D. B. Rao. – New Dehli: DPH, 2010. – 438 p.
5. Тернинко І. І. Дослідження елементного складу представників родини Аріасеае / І. І. Тернинко // Фітотерапія. Часопис. – 2009. – № 2. – С. 59–63.

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭЛЕМЕНТНОГО СОСТАВА СЫРЬЯ ТИФОНА РАЗЛИЧНЫХ ПЕРИОДОВ ВЕГЕТАЦИИ

И. Г. Зинченко, В. С. Кисличенко

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: работа посвящена изучению макро- и микроэлементного состава различных видов сырья тифона первого и второго года вегетации. В результате проведенных исследований во всех частях растения было идентифицировано 18 элементов и установлено их количественное содержание.

Ключевые слова: макроэлементы, микроэлементы, тифон, семейство капустные.

THE ELEMENT CONTENT INVESTIGATION OF TYFON RAW MATERIAL OF DIFFERENT VEGETATION PERIODS

I. H. Zinchenko, V. S. Kyslychenko

National University of Pharmacy, Kharkiv

Summary: the work is devoted to the study of macro- and microelement content of different types of tyfon plant material of the first and the second vegetation years. As a result of the investigation 18 elements were identified and their quantitative content was established in all the parts of the plant.

Key words: macroelements, microelements, tyfon, cabbage family.

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

УДК 615.322:582.736:581.45:577.161.3:577.115.3:547.979.7/.8

ВИВЧЕННЯ ЛІПОФІЛЬНИХ СПОЛУК АЛЬБІЦІЇ ЛЕНКОРАНСЬКОЇ

© О. В. Демешко, С. В. Ковальов, А. В. Мигаль

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: у статті представлено результати вивчення ліпофільного екстракту листя альбіції ленкоранської (*Albizzia julibrissin* D.). Визначено кількісний вміст ліпофільної фракції в рослинній сировині, що склав 7,83 %. Встановлено наявність каротиноїдів, хлорофілів та токоферолів. Визначено кількісний вміст каротиноїдів – 3,125 % і хлорофілів – 11,646 %. Методом газорідинної хроматографії встановлено якісний та кількісний склад жирних кислот у ліпофільній фракції з листя альбіції ленкоранської.

Ключові слова: альбіція ленкоранська, листя, каротиноїди, хлорофіли, токофероли, жирні кислоти.

Вступ. Альбіція ленкоранська (*Albizzia julibrissin* D.) належить до роду Альбіція (*Albizzia* D.), родини бобових – Fabaceae (Leguminosae), підродини Мімозових (Mimosoideae). Рід Альбіція (*Albizzia*) включає 17 видів, але в культурі зустрічаються лише декілька. Найпоширеніша з них – це *Albizzia julibrissin* D. Культивується ця рослина в Китаї, країнах Південної Європи та Азії, на теренах пострадянського простору її вирощують в Краснодарському краї та в Криму.

Хімічний склад листя та квіток альбіції ленкоранської вивчений недостатньо. Але з даних літератури та попередньо проведених досліджень було виявлено чимало біологічно активних речовин: алкалоїдів (0,1-0,13%), органічних кислот, амінокислот тощо. В квітках вміст ефірної олії складає 0,4% [2, 9].

Достатньою мірою вивчено кору та гілки альбіції ленкоранської. Так, кора та гілки альбіції ленкоранської містять 8–12 % дубильних речовин, а також антоціани. Кора *Albizzia julibrissin* містить такі гідроксикоричні кислоти: хлорогенову кислоту, ізохлорогенову кислоту. У досліджуваній сировині міститься гіннол, β -ситостерол, стигмастерол, β -ситостерол-D-глюкозид, стигмастерил-D-глюкозид [9].

Серед летких сполук переважають такі компоненти, як ліналоол, цис-2,6,6-триметил-2-вініл-5-гідроксид-тетрагідропіран, етилпальмітат, 1,1-біциклогексил, метиллінолеат, 3-метил-2-(2-пентинил)-2-циклопентен-1-кетон, транс-транс-фарнезол, етиллінолеат, β -кубобен, цис-3-гексен-1-ол, б-терпинеол, гераніол, бензилбензоат, 2-метил-1-бутанол, фенілкарбінол, фенілетиловий спирт, цис-ліналоол оксид, евгенол і карвакрол.

Плоди та насіння – цінне джерело біологічно активних речовин. У плодах *Albizzia julibrissin* виявлено сапоніни; в насінні – циклітоли та їх похідні, а також фосфоліпіди (1,3%) [3, 8].

Склад ліпофільних речовин у квітках та листі альбіції ленкоранської майже не досліджений. Однак цей клас сполук є дуже перспективним для використання в медичній практиці через фармакологічні властивості, які вони проявляють. Ненасичені жирні кислоти (вітамін F) мають антисклеротичний та антитромботичний ефекти, відіграють важливу роль у синтезі простагландинів, які, у свою чергу, регулюють артеріальний тиск. Нестача вітаміну F пригнічує ріст та репродуктивну функцію організму, що розвивається, зменшує коагуляційні властивості крові. Хлорофіли проявляють антимікробну активність і стимулюють кровотворення. Каротиноїди та токофероли належать до антиоксидантних речовин [8]. Тому аналіз ліпофільних екстрактів становить значний інтерес, і метою даної роботи було хімічне дослідження якісного складу та кількісного вмісту ліпофільних речовин альбіції ленкоранської.

Методи дослідження. Для одержання ліпофільної фракції подрібнене листя альбіції ленкоранської вичерпно екстрагували хлороформом. Екстракцію проводили в апараті Сокслета [1, 6, 7]. Після цього визначали відсотковий вміст отриманого сумарного комплексу та органолептичні показники.

Якісний аналіз ліпофільної фракції проводили методом тонкошарової хроматографії (ТШХ) на пластинках "Silufol" та "Сорбфіл" в одномірному і двомірному напрямках у системах розчинників гексан-ацетон (6:4) та гексан-ацетон (6:2). У результаті проведеного хроматографічного аналізу встановлено наявність каротиноїдів, хлорофілів та токоферолів. Схему ТШХ наведено на рисунку 1.

Визначення каротиноїдів на хроматограмах проводили за характерним жовтим та жовтогарячим забарвленням, а в УФ-світлі – за коричневою флюоресценцією плям. Для підтверджен-

наявності каротиноїдів хроматограми обробляли 2 % розчином *n*-диметиламінобензальдегіду у суміші етанолу та хлористоводневої кислоти. Після обробки хроматограми висушували при 80–90 °С протягом 5–7 хв. Плями, які відповідали каротиноїдам, забарвлювалися в рожево-фіолетовий колір [1, 5, 11].

Локалізацію хлорофілів на хроматограмі визначали за характерним темно-зеленим забарвленням та за яскраво-червоною флюоресценцією в УФ-світлі [7, 12].

Визначення токоферолів проводили за характерною флюоресценцією в УФ-світлі та за характерним синьо-фіолетовим забарвленням плям на хроматограмі при обробці парами йоду [6].

Хлорофіли та каротиноїди мають характерні спектри поглинання в УФ- та видимій ділянках. Кількісне визначення β -каротину і хлорофілу А можна проводити в одному розчині, оскільки максимума їх поглинання лежать у різних ділянках (максимум поглинання β -каротину при довжині хвилі 453 нм, а хлорофілу А – при 670 нм) [11].

Близько 0,05 г ліпофільного екстракту поміщали в мірну колбу місткістю 50 мл, розчиняли в хлороформі, доводили об'єм хлороформом до мітки та перемішували. Вимірювали оптичну густину отриманого розчину на спектрофотометрі СФ-46 у діапазоні від 400 до 700 нм в кюветі з товщиною шару 10 мм.

Значну частину природних ліпофільних комплексів складають жирні кислоти, тому було проведено аналіз жирнокислотного складу листя альбіції ленкоранської.

Визначення якісного та кількісного вмісту жирних кислот проводили методом газорідинної хроматографії (ГРХ) на полярних нерухомих фазах з попереднім метилюванням жирних кислот для одержання низькокиплячих летких похідних [3, 6]. З цією метою 1,0 г ліпофільного екстракту розчиняли в 10 мл петролейного ефіру (80–100 °С) і двічі обробляли 5 мл 10 % розчину калію гідроксиду. Отримані розчини поєднували і нейтралізували 1% водним розчином хлористоводневої кислоти до одержання кислої реакції (рН 5,0-5,5) за універсальним індикатором. Водний розчин тричі обробляли по 10 мл діетиловим ефіром, органічну фазу об'єднували, сушили безводним кристалічним сульфатом натрію і відганяли ефір в струмі азоту для запобігання пероксидації ненасичених жирних кислот. Потім пробу піддавали негайній переетерифікації за модифікованою методикою Пейськера сумішшю хлороформ-метанол- концентрована сульфатна кислота (100:100:1) в запаяних ампулах протягом 3 год при 100 °С. Після охолодження і розкриття ампул метилові ефіри жирних кислот розчиняли у мінімальній кількості циклогексану і піддавали

ГРХ на хроматографі з полум'яно-іонізаційним детектором «Shimadzu GC-14В». Визначення проводили при наступних умовах: газ-носіє – гелій особливої чистоти; потік газу-носія – 1 мл/хв; температура: інжектора – 240 °С; детектора – 250 °С; колонки – 160 °С; розміри колонки – 60 мм × 0,32 мм; твердофазний носій – «НР-23» із зернінням 0,25 мкм, розділення 1:170; розчинник – циклогексан.

Для ідентифікації жирних кислот проводили порівняння показників часу утримання піків метилових ефірів і стандартної суміші. Відсотковий вміст кожного з компонентів розраховували відносно піку метилового ефіру відповідної жирної кислоти на хроматограмі до сумарної площі піків усіх компонентів [3, 10].

Результати й обговорення. Одержали ліпофільну фракцію з листя альбіції ленкоранської, вихід склав 7,83 %.

З метою стандартизації отриманої ліпофільної фракції вивчено органолептичні та деякі фізико-хімічні показники [4]. Одержаний ліпофільний екстракт має вигляд густої смолоподібної маси темно-зеленого кольору, приємного специфічного запаху, нерозчинний у воді, розчинний у хлороформі, спирті, гексані, рослинних оліях.

У результаті проведеного хроматографічного дослідження ліпофільної фракції встановлено наявність каротиноїдів, токоферолів та хлорофілів. Схему ТШХ наведено на рисунку 1.

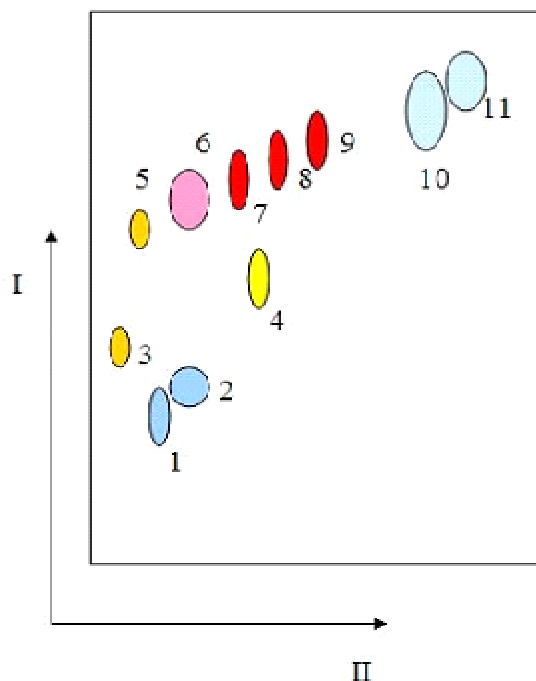


Рис. 1. Схема тонкошарової хроматограми ліпофільного екстракту з листя альбіції ленкоранської. Система розчинників: I напрямком – гексан:ацетон (6:4); II напрямком – гексан:ацетон (6:2).

У ліпофільній фракції знайдено 11 речовин. Речовини 1, 2 були віднесено до токоферолів, речовини 3, 4, 5 – до хлорофілів, речовини 7-9 – до каротиноїдів, речовини 10,11 – до кумаринів.

Вміст суми каротиноїдів склав 3,125%, хлорофілів – 11,646% у ліпофільному екстракті з листя альбіції ленкоранської.

Було встановлено, що в ліпофільній фракції з листя альбіції ленкоранської міститься 39 жирних

кислот, з яких шістнадцять ідентифіковано (7 насичених та 9 ненасичених). У кількісному відношенні переважає ліноленова кислота – 30,45%, яка є незамінною жирною кислотою і разом з лінолевою (8,58%) та еруковою (13,91%) кислотами входить до складу комплексу вітаміну F.

Серед насичених жирних кислот найбільший відсоток складають пальмітинова (13,90%) та стеаринова (5,76%) (рис. 2, табл. 1).

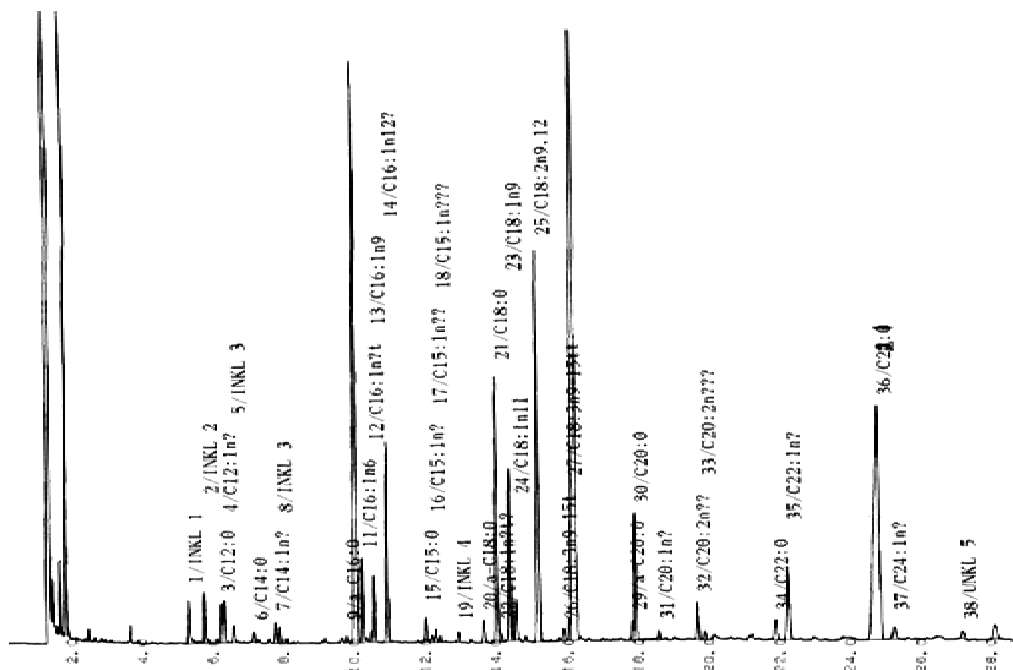


Рис. 2. Схема газорідинної хроматографії ліпофільного екстракту з листя альбіції ленкоранської.

Таблиця 1. Жирнокислотний склад ліпофільної фракції з листя альбіції ленкоранської

№ за/п	Загальна формула	Назва кислоти	Вміст, % від суми
насичені жирні кислоти			
1	C12:0	лауринова	0,72
2	C14:0	міристинова	0,20
3	C15:0	пентодецилова	0,46
4	C16:0	пальмітинова	13,90
5	C18:0	стеаринова	5,76
6	C20:0	арахідонова	2,67
7	C22:0	бегенова	0,58
ненасичені жирні кислоти			
8	C12:1	лауролейнова	0,73
9	C16:1	пальмітилейнова	1,21
10	C18:1	олеїнова	3,45
11	C18:2	лінолева	8,58
12	C18:3	ліноленова	30,45
13	C20:1	ейкозенова	0,40
14	C20:2	ейкозадієнова	0,88
15	C22:1	ерукова	13,91
16	C24:1	нервонова	0,42
17		сума насичених кислот	24,29
18		сума ненасичених кислот	60,03

Висновки. 1. Отримано ліпофільну фракцію з листя альбіції ленкоранської методом вичерпної екстракції хлороформом в апараті Сокслета. Кількісний вміст ліпофільної фракції склав 7,83 %.

2. Встановлено наявність каротиноїдів, хлорофілів. Визначено кількісний вміст каротиноїдів – 3,125 % і хлорофілів – 11,646 %.

3. Методом газорідної хроматографії встановлено якісний та кількісний склад жирних кислот в ліпофільній фракції з листя альбіції ленкоранської. Визначено 16 жирних кислот (7 насичених та 9 ненасичених). У кількісному відношенні переважають ліноленова (30,45 %), лінолева (8,58 %), ерукова (13,91 %), пальмітинова (13,90 %) та стеаринова (5,76 %) кислоти.

Література

1. Вельма В. В. Дослідження ліпофільних екстрактів з квіток та листя бузини чорної / В. В. Вельма, В. С. Кисличенко // Фітотерапія. Часопис. – 2005. – № 3. – С. 51-55.
2. Гринкевич Н. И. Химический анализ лекарственных растений / Н. И. Гринкевич, М. Н. Сафронин. – М.: Высшая школа, 1983. – 175 с.
3. Деревья и кустарники СССР, IV. Покрытосеменные сем. бобовые – гранатовые // Изд-во академии наук СССР. – М., 1958. Ленинград. С. 17-22.
4. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр» – 1-ше вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
5. Кудрицкая С. Е. Каротиноиды плодов и ягод / С. Е. Кудрицкая. – К.: Вища школа, 1990. – 221 с.
6. Хімічне вивчення ліпофільної фракції з шишок хмелю звичайного / С. І. Берестова, В. М. Ковальов, С. В. Ковальов, А. М. Комісаренко // Вісник фармації.

– 2006. – № 1(45). – С. 22-25.

7. Хімічне вивчення ліпофільної фракції з листя акації білої / О. В. Демешко, І. О. Журавель, А. М. Комісаренко // Вісник фармації. – 2004. – № 2(38). – С. 23-26.

8. Химия и биохимия бобовых растений / пер. с англ. К. С. Спектрова; под ред. М. Н. Запрометова. – М.: Агропромиздат, 1986. – 336 с.

9. Химическая энциклопедия: В 5 т.; т. 3: Меди-Полимерные / И. Г. Кнунянц и др. – М.: Большая Российская энциклопедия, 1992. – 639 с.

10. Хухрянский В. Г. Химия биогенных элементов / В. Г. Хухрянский, А. Л. Цыганенко, Н. В. Павленко. – Киев: Вища школа, Главное изд-во, 1984. – 176 с.

11. Wagner H. Plant drug analysis / H. Wagner, S. Bladt – Berlin: Springer, 2001. – 384 p.

12. Geissman T. A. The chemistry of flavonoid compounds / T. A. Geissman. – New York: Pergaman Press, 1962. – 666 p.

ИЗУЧЕНИЕ ЛИПОФИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ АЛЬБИЦИИ ЛЕНКОРАНСКОЙ

О. В. Демешко, С. В. Ковалев, А. В. Мигаль

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: в статье представлены результаты изучения липофильного экстракта листьев альбиции ленкоранской (*Albizia julibrissin* D.). Определено количественное содержание липофильной фракции в растительном сырье, которое составило 7,83 %. Установлено наличие каротиноидов, хлорофиллов и токоферолов. Определено количественное содержание каротиноидов – 3,125 % и хлорофиллов – 11,646 %. Методом газожидкостной хроматографии установлен качественный и количественный состав жирных кислот в липофильной фракции из листьев альбиции ленкоранской.

Ключевые слова: альбиция ленкоранская, листья, каротиноиды, хлорофиллы, токоферолы, жирные кислоты.

STUDY OF LIPOPHILIC COMPOUNDS OF THE ALBIZIA JULIBRISSIN

O. V. Demeshko, S. V. Kovalyov, A. V. Myhal

National Pharmaceutical University, Kharkiv

Summary: this article presents the results of the study of the lipophilic extract of the leaves of the *Albizia julibrissin* (*Albizia julibrissin* D.). The quantitative contents of lipophilic fraction that is 7,83 % in the raw materials has been determined. The presence of carotenoids, chlorophylls and tocopherols has been defined. The quantitative contents of carotenoids is 3,125 % and chlorophylls – 11,646 %. The composition of free fatty acids has been determined by gas-liquid chromatography.

Key words: *Albizia julibrissin*; leaves, carotenoids, chlorophylls, tocopherols, fatty acids.

Рекомендована д. біол. наук, проф. Л. С. Фірою

УДК 615.07

СТАНДАРТИЗАЦІЯ ТРАВИ XANTHIUM STRUMARIUM L. ЗА МОРФОЛОГО-АНАТОМІЧНИМИ ОЗНАКАМИ

©Л. М. Сіра, І. М. Владимірова

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: у статті наведено результати вивчення морфологічних та анатомічних ознак сировини нетреби звичайної. Для дослідження використали свіжу та фіксовану сумішшю етанол-гліцерин-вода (1:1:1) траву. Встановлено основні діагностичні ознаки сировини. Отримані експериментальні дані використано при розробці вітчизняної нормативної документації на сировину траву нетреби звичайної (*Herba Xanthii strumarii*).

Ключові слова: нетреба звичайна, трава, стандартизація.

Вступ. Після аварії на Чорнобильській АЕС з 1990 р. в Україні встановлено значне збільшення захворювань щитоподібної залози серед дітей та підлітків, пік захворюваності ще попереду, а післядія «чорнобильського» радіоактивного йоду триватиме ще близько 20 років. Мільйони людей страждають від захворювання щитоподібної залози, навіть не підозрюючи про це. Найчастіше жертвами подібних захворювань стають жінки [2, 6].

Необхідно зазначити, що одним з важливих компонентів терапії при всіх захворюваннях щитоподібної залози є засоби рослинного походження. Фітотерапевтичні препарати, в основному, зарекомендували себе як засоби симптоматичного лікування. Тому застосовують рослини, які мають кардіотонічну дію, знижують нервову збудливість, проявляють гіпотензивний ефект, позитивно впливають на імунний статус тощо [7–9]. Особливої уваги в даному аспекті заслуговують рослини вітчизняної флори з достатньою сировинною базою, які застосовують у народній медицині протягом багатьох десятиліть. Однією з таких рослин є нетреба звичайна [7, 10].

Xanthium strumarium L. – однорічна однодомна рослина з родини айстрових (*Asteraceae*), що зростає на берегах річок, біля доріг, канав, парканів, у садах, на смітниках та полях [5, 10].

Ми проводимо фітохімічні та фармакологічні дослідження трави нетреби звичайної [3, 4]. Тому на даному етапі метою роботи було визначення морфолого-анатомічних діагностичних ознак з подальшою розробкою аналітичної нормативної документації на траву нетреби звичайної.

Методи дослідження. Для дослідів використовували свіжі, фіксовані сумішшю етанол-гліцерин-вода (1:1:1), порошок трави та свіжі надземні органи, зібрані на території Харківської області у 2010-2011 рр. З метою анатомічно-

го аналізу виготовляли тимчасові мікропрепарати надземних органів та порошку трави за загальноприйнятими методами [1]. Рідиною, що просвітлює, була суміш хлоралгідрат-вода-гліцерин (120:100:5), досліджували під мікроскопом МС 10 з використанням окулярів Х5, Х10 та об'єктивів Х10, Х40. Мікрофотографії зроблено фотокамерою «Samsung PL50».

Результати й обговорення. Макроскопічні ознаки трави. Стебло галузисте, довжиною 20–100 см, тонкорестисте, шорстко-волосисте, вгорі залозисте, сірувато- чи бурувато-зелене з темними штрихуватими поздовжніми плямами. Листки (рис. 1) почергові, прості, округло-трикутні або яйцеподібні, 3–7-лопатові або роздільні, по краю надрізано-зубчасті, зверху зелені, знизу сірувато-зелені від білуватих волосків. Основа листової пластинки має серцеподібну виїмку, яка оторочена опукуленими цупкими жилками. Черешки видовжені, з антоціановим забарвленням і темними плямами. Квітки дуже дрібні, одноставеві, зеленуваті, зібрані у овально-кулясті головчасті кошики, які розміщені колосоподібно у пазусі верхівок листків (рис. 2). На верхівках тирсоїдних суцвіть скупчено декілька чоловічих кошиків, які не мають обгортки, складаються з багатьох тичинкових трубчастих квіток із загостреними обгортками. В нижній частині тирсу – жіночі кошики завдовжки 10–15 мм і завширшки 5–9 мм, здуті посередині, а на верхівці та при основі – звужені. Складаються із двох ниткоподібно-трубчастих маточкових квіток і дворядної обгортки. Листочки обгортки яйцеподібні чи подовгуваті, загострені, при основі клиноподібні, між собою спаяні. Нижні половини листочків вкриті голками довжиною 2-3 мм, які в суцвітті розростаються і тверднуть.

Мікроскопічні ознаки трави. Лист. Листки за анатомічною будовою дорсивентральні,



Рис. 1. Зовнішній вигляд нетреби звичайної.



Рис. 2. Суцвіття.

амфістоматичні. Стовпчастий мезофіл зазвичай двохшаровий, вузькочітинний, а губчасто-палісадний – 4-5-шаровий, дрібноклітинний (рис. 3).

Головна жилка (рис. 4) з центральним провідним пучком, двома меншими бічними і кількома маленькими пучечками. Головна жилка і



Рис. 3. Листкова пластинка:
1 – верхня епідерма пластинки,
2 – стовпчаста хлоренхіма,
3 – палісадно-губчастий мезофіл,
4 – нижня епідерма, 5 – друзи
вздовж жилок.

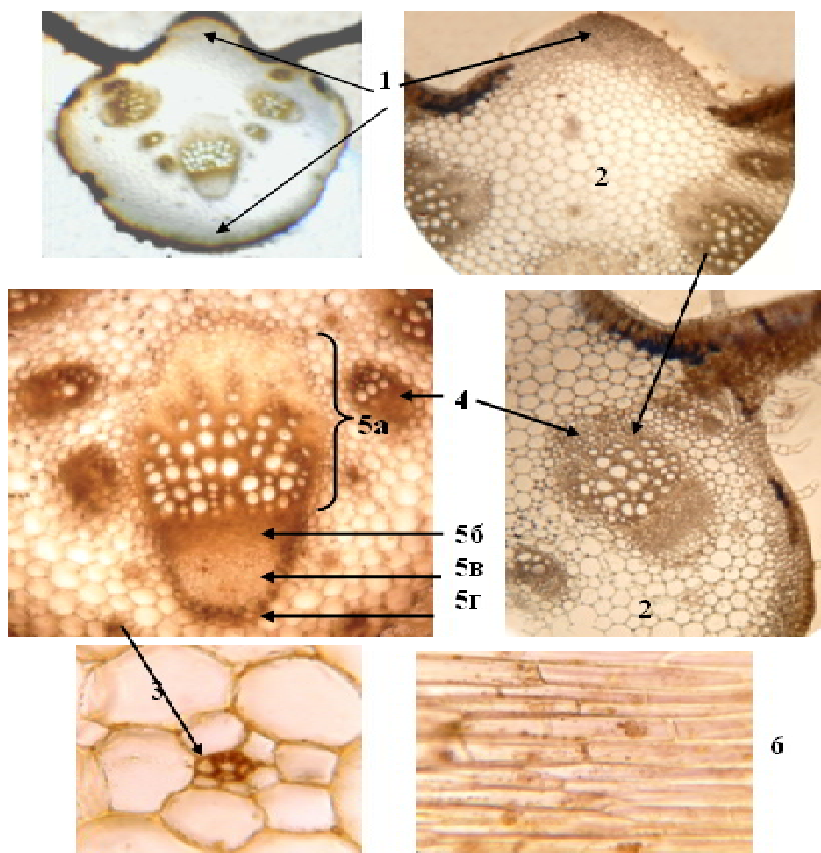


Рис. 4. Препарати головної жилки
листка: 1 – кутова коленхіма,
2 – запасуюча паренхіма з інуліном,
3 – секреторні вмістища, 4 – бічні
пучки, 5 – центральний провідний
пучок жилки: а – ксилема,
б – провідна флоема,
в – склеренхіма, г – обкладка,
6 – епідерма над жилкою.

крупніші бічні жилки виступають сферично на нижній і пірамідально – на верхній стороні пластинки. Кутова коленхіма виступів сягає 20 шарів. До складу центрального колатерального пучка входить промениста ксилема, вузька ділянка дрібноклітинної провідної флоєми, склеренхіма і 1-2-рядна механічна обкладка (рис. 4). Тонкі бічні жилки супроводжуються дуже дрібними друзами кальцію оксалату (рис. 3). Серед основної паренхіми часті невеликі, ок-

руглі схизогенні секреторні вмістища з маленькою порожниною, яку вистеляє близько 8 секреторних клітин (рис. 4).

Нижня епідерма листової пластинки (рис. 5) із більш звивистостінними основними клітинами та чисельними продихами аномоцитного типу, які трохи занурені й оточені 3-5-ма епідермальними клітинами. Верхня епідерма з більш товстим шаром кутикули, клітини над жилками вузькі, прямостінні (рис. 4), продихи вкрай рідкі.

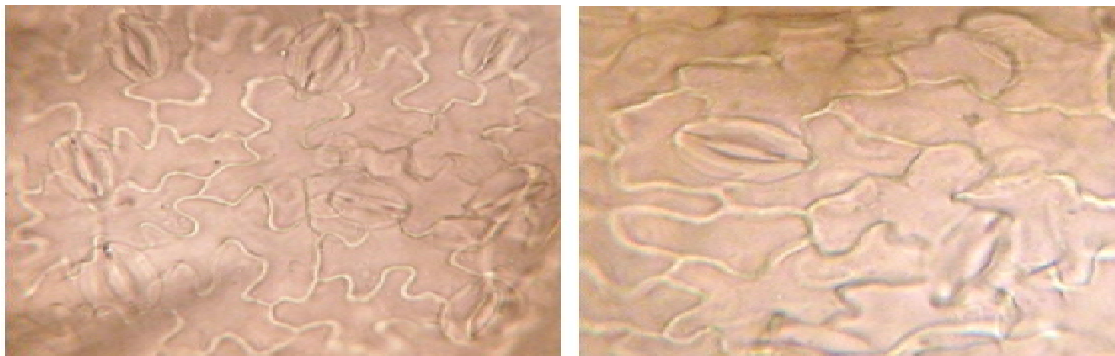


Рис. 5. Нижня епідерма.

Епідерма обох сторін пластинки та черешка з частими простими (рис. 6) та залозистими (рис. 7) трихомами:

переважають великі, міцні, жорсткі, 2-7-клітинні живі волоски на добре розвиненій багатоклітинній, 2-3-ярусній розетковій підставці. Кліти-

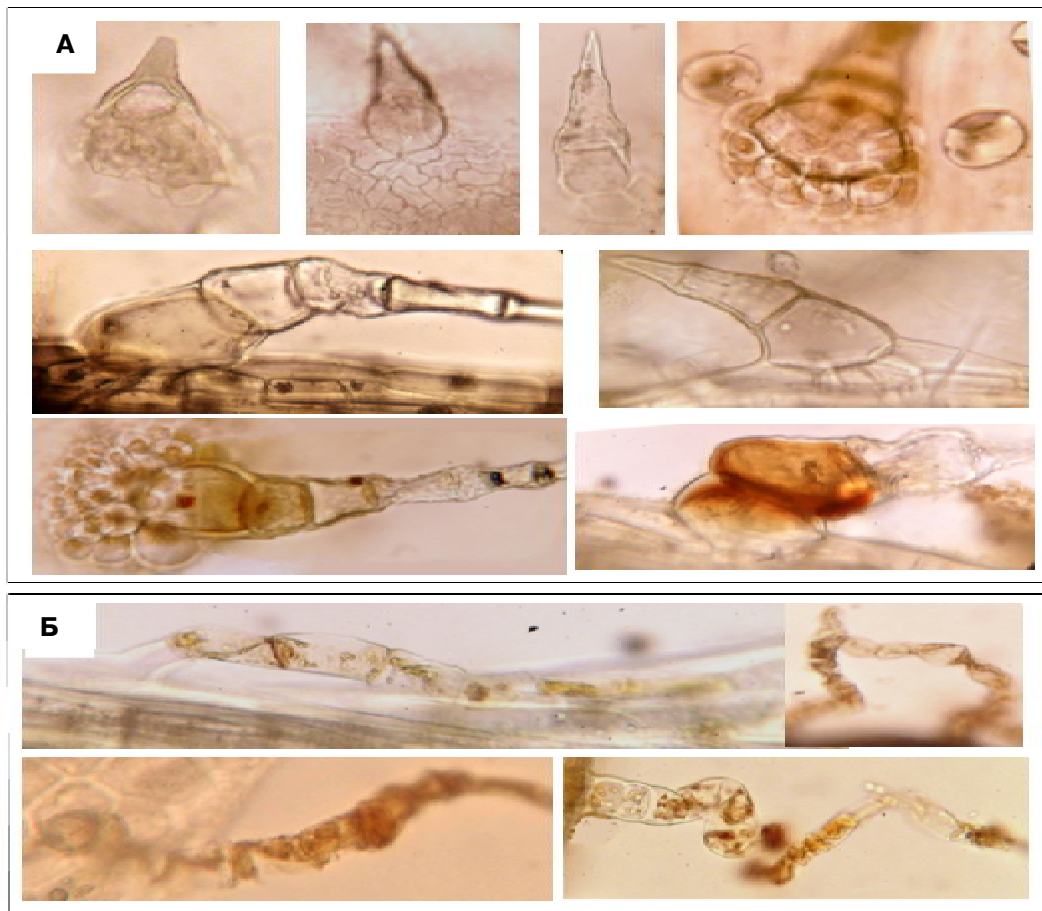


Рис. 6. Прості багатоклітинні трихоми: А – товстостінні, з розеткою клітин, Б – тонкостінні, перекручені.

ни розетки округлі, невеликі, з дуже потовщеними оболонками. Тіло волоска конічне, найчастіше зігнене і спрямоване до верхівки листка, має розширену і здуту основу. Апікальна клітина загострена, з протопластом або порожня. Середні клітини циліндричні, зазвичай мертві, інколи спалі. Клітинні стінки значно потовщені, із бородавчастою кутикулою. Базальні клітини тіла волоска, клітини розетки, а також клітини під розеткою, як правило, містять буро-коричневий пігмент. Морфологічно вирізняють інші прості волоски: довгі, тонкі, 9–20-клітинні, циліндричні, із коричневим вмістом і тонкими оболонками. Часто клітини спадаються і волосок перекручується. Зрідка зустрічаються одно-

клітинні кулясті трихоми з тонкою оболонкою і бородавчастою кутикулою.

Залозисті трихоми (рис. 7) представлені головчастими волосками з коротенькою одноклітинною ніжкою і овальною одноклітинною голівкою, а також чисельними залозками з овальною або круглястою 8-клітинною чотирьохярусною голівкою.

Черешок по своїй доважені змінює форму поперечного січення від півмісячної при основі до округло-трикутної та округлої з виїмкою на абаксильній стороні (рис. 8). Епідерма багата на трихоми, типові для усіх надземних частин (рис. 9). Яскраво виражені масиви пігментованих клітин епідерми разом з кількома шарами колєніми (рис. 8), які обумовлюють плямистість

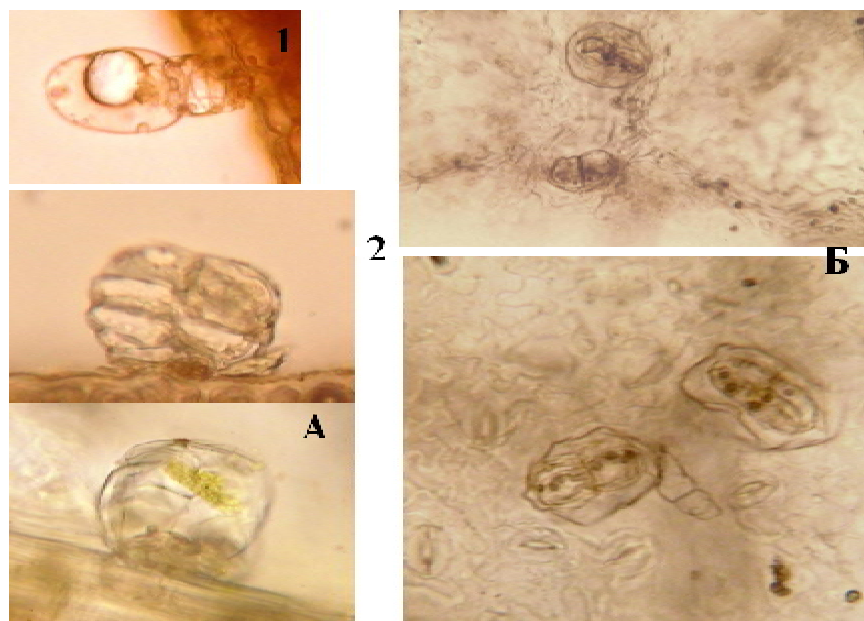


Рис. 7. Залозисті трихоми:
1 – головчастий волосок,
2 – залозки: А – вигляд збоку,
Б – вигляд з поверхні.

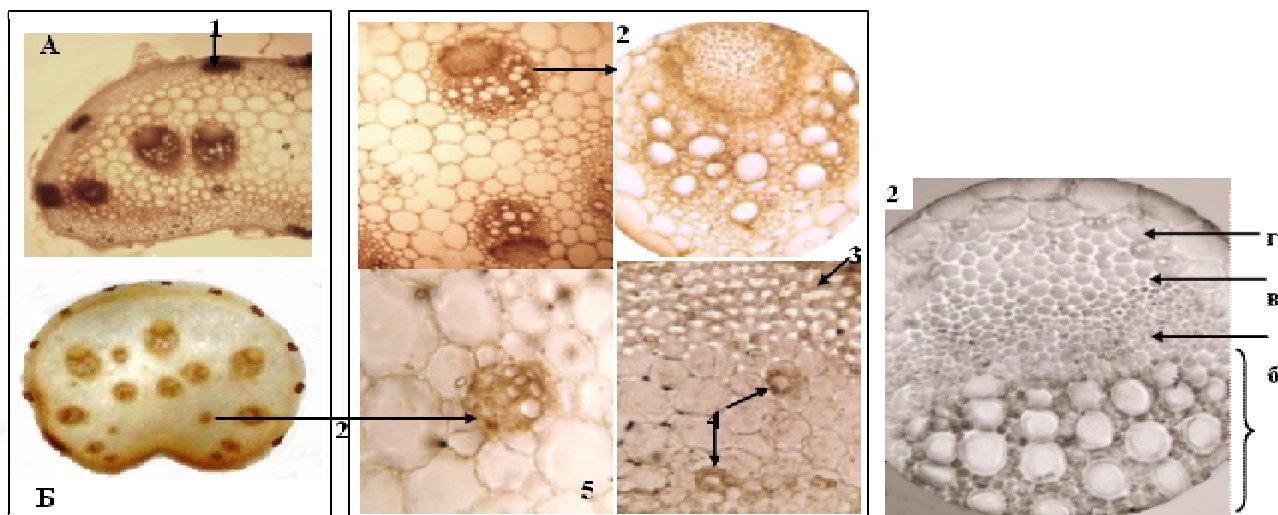


Рис. 8. Зрізи черешка: А – половина зрізу нижньої зони черешка, Б – зріз через верхню ділянку, 1 – пігментовані ділянки, 2 – колатеральні провідні пучки (а – ксилема, б – камбій, в – флоєма, г – обкладкова паренхіма), 3 – колєніма, 4 – секреторні вмістища, 5 – запасуюча паренхіма.

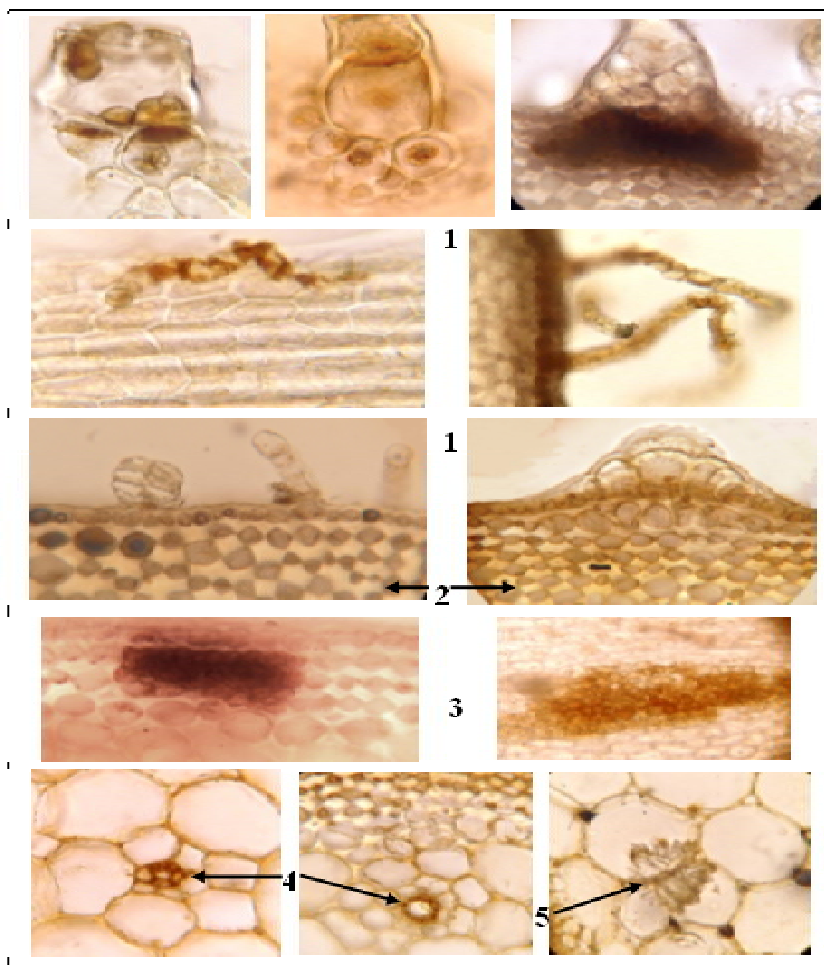


Рис. 9. Тканини черешка:
1 – прості й залозисті трихоми епідерми, 2 – коленхіма, 3 – пігментовані плями, 4 – схизогенні ходи, 5 – паренхіма з інуліном.

черешків і стебел. Таке ж забарвлення має вміст клітин довгих тонких волосків, базисних і розеткових клітин великих волосків. Кутова коленхіма багат шарова, паренхіма з інуліном, подекуди помітні невеличкі схизогенні ходи (рис. 9). Провідних пучків від 5-6 до 12-14. Крупніші пучки відкриті, колатеральні, променисто судинні, з діючим камбієм, добре розвиненою кулястою ділянкою флоєми та з 1-2-шаровою паренхімною обкладкою (рис. 9). Дрібні пучечки частіше оточені пігментованими клітинами, складаються з кількох судин та ледь помітної ділянки ситоподібних трубок.

Стебло. Стебло за формою на зрізах від округлого до овально-кутастого. У верхній частині має пучкову будову, а у середній та нижній набуває перехідної та непучкової. Співвідношення кори, провідної частини та серцевини змінюється залежно від висоти стебла: у верхній частині найбільшу площу займає серцевина, а у нижній вона лише вдвічі перевищує кору і провідне кільце. У середній та нижній зонах збільшується кількість шарів коленхіми та дерев'яних волокон. Епідерма стебла з кутику-

лю, клітини 4–6-ти кутні, трохи видовжені, з прямостінними пористими оболонками (рис. 10). Як і на черешках (рис. 9), в епідермі системно розміщені смугасті групи дрібних клітин з темним вмістом, що забезпечують плямистість стебла. Кількість продихів обмежена. Епідермальні трихоми стебел і листя однакові (рис. 6, 7, 9).

Кора диференційована на 10–20-шарове кільце коленхіми, тонкостінну пухку паренхіму та кільце ендодерми. Коленхіма переходить від пластинчастої до кутової та пухкої. Паренхіма з хлоропластами та інуліном, ендодерма з крохмальними зернами (рис. 11). Відкриті колатеральні провідні пучки центрального циліндра розділені 2–6 рядною міжпучковою паренхімою, різні за розмірами, радіально видовжені за рахунок переважного розвитку ксилеми. Добре виражена камбіальна зона. Серед судин переважають пористі, драбинчасті та спіральні, розміщені променисто. Над провідною частиною флоєми розвинені слабопотовщені, вузькі склеренхімні волокна. Як і для черешка, характерна наявність невеликих схизогенних ходів (рис. 9, 11), у яких порожнину вистеляє від 4–8 епітеліальних клітин.

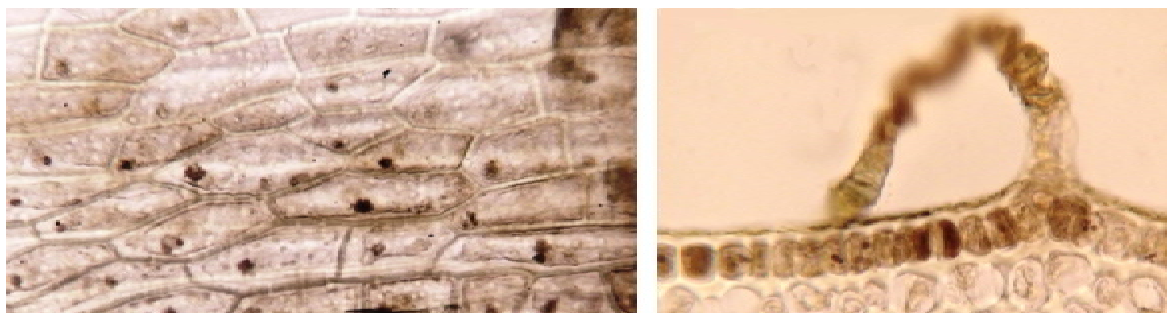


Рис. 10. Епідерма стебла з поверхні й на зрізі.

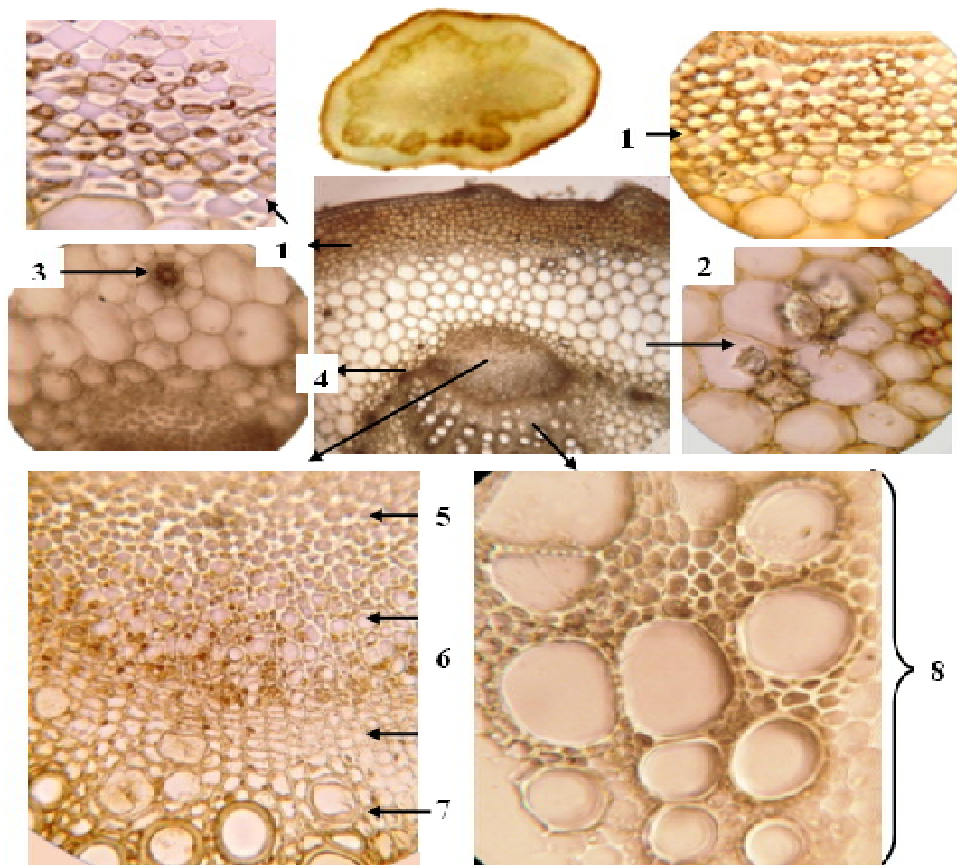


Рис. 11. Зрізи стебла пучкової будови:

- 1 – коленхіма,
- 2 – паренхіма з інуліном (після дії 96 % етанолу),
- 3 – секреторні ходи,
- 4 – ендодерма,
- 5 – товстостінна флоема,
- 6 – тонкостінна флоема,
- 7 – камбій, 8 – ксилема.

Висновки. Проведено макро- та мікроскопічне вивчення трави *Xanthium strumarium* L. та визначено морфолого-анатомічні діагностичні ознаки. Отримані експериментальні дані вико-

ристано при розробці вітчизняної нормативної документації на сировину траву нетреби звичайної (*Herba Xanthii strumarii*).

Література

1. Атлас по анатомии растений / А. Г. Сербин, Л. С. Картмазова, В. П. Руденко [та ін.]. – Х.: Колорит, 2006. – 86 с.
2. Богданова Т. И. Патология щитовидной железы у детей / Т. И. Богданова, В. Г. Коририцкий. – К.: Чернобыльинтеринформ, 2000. – 160 с.
3. Владимірова І. Н. Фармакологічна роль мінеральних речовин *Xanthium strumarium* L. при захворюваннях щитовидної залози / І. Н. Владимірова,

В. А. Георгіянц // Матеріали 65-ї регіональної конференції по фармації і фармакології (18-22 январа 2010 г.) Пятигорская государственная фармацевтическая академия. – С. 436-437.

4. Владимірова І. М. Визначення технологічних та мікробіологічних показників субстанцій та готової лікарської форми добавки дієтичної «Тиреофіт» // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2010. – № 1, Вип. XXIII. – С. 22-25.

5. Захаренко В. А. Борьба с сорняками / В. А. Захаренко // Защита и карантин растений. – 2004. – № 4. – С. 62-142.
6. Паньків В. І. Йододефіцитні захворювання: практичний посібник / В. І. Паньків. – Київ, 2003. – 72 с.
7. Корсун В. Ф. Лекарственные растения и гипотиреоз / В. Ф. Корсун, К. А. Лобанов. – М., 2007. – 35 с.
8. Корсун В. Ф. О фитотерапии гипотиреоза / В. Ф. Корсун, К. А. Лобанов // Матер. XII конф. «Традиционная медицина России – прошлое, настоящее, будущее». – М., 2007. – С. 104-107.
9. Лесюк М. Траволікування захворювань щитоподібної залози / М. Лесюк. – Львов: СП «БаК», – 1999. – 32 с.
10. Флора СССР. В 30-ти томах / Начато при руководстве и под главной редакцией акад. В. Л. Комарова; редактор тома Б. К. Шишкин. – М.–Л.: Издательство Академии Наук СССР, 1959. – Т. XXV. – 630 с.

СТАНДАРТИЗАЦІЯ ТРАВЫ XANTHIUM STRUMARIUM L. ПО МОРФОЛОГО-АНАТОМИЧЕСКИМ ПРИЗНАКАМ

Л. М. Серая, И. Н. Владимирова

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: в статье приведены результаты изучения морфологических и анатомических признаков сырья дурнишника обыкновенного. Для исследования использовали свежую и фиксированную смесью этанол-глицерин-вода (1:1:1) траву. Установлены основные диагностические признаки сырья. Полученные экспериментальные данные использованы при разработке отечественной нормативной документации на сырье травы дурнишника обыкновенного (*Herba Xanthii strumarii*).

Ключевые слова: дурнишник обыкновенный, трава, стандартизация.

THE STANDARDIZATION OF GRASS XANTHIUM STRUMARIUM L. BY THE MORFOLOGO-ANATOMIC SIGNS

L. M. Sira, I. M. Vladymyrova

National Pharmaceutical University, Kharkiv

Summary: the article adduces the results of studying of morphological and anatomic signs of raw materials of the ordinary Cocklebur. For the research there was used fresh and fixed by a mix ethanol-glycerin-water (1:1:1) grass. The basic diagnostic signs of raw materials were established. The received experimental data are used by working out of the domestic standard documentation on raw materials of grass Cocklebur the ordinary (*Herba Xanthii strumarii*).

Key words: Cocklebur, grass, standardization.

ТЕРПЕНОЇДНИЙ СКЛАД ДЕЯКИХ ПРЕДСТАВНИКІВ ПІДРОДУ EUSALVIA РОДУ SALVIA

© О. М. Кошовий

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: вивчено якісний склад та кількісний вміст терпеноїдів листя чотирьох видів підроду *Eusalvia* роду *Salvia*: *S. officinalis*, *S. grandiflora*, *S. scabiosifolia* та *S. glutinosa*. В ефірних оліях з листя досліджуваних видів домінуючими речовинами є 1,8-цинеол, камфора, борнеол, *l*-цимен та α -пінен. За якісним складом та кількісним вмістом основних терпеноїдів найбільш схожим до листя *S. officinalis* є листя *S. grandiflora*. Результати доводять можливість застосування листя *S. grandiflora* як аналог листя *S. officinalis* для створення нових лікарських засобів.

Ключові слова: терпеноїди, листя, шавлія лікарська, підрид *Eusalvia*, рід *Salvia*.

Вступ. За даними ВООЗ (WHO, 2010) смертність хворих унаслідок інфекційних хвороб займає друге місце у світі. При цьому лікування інфекційних захворювань залишається актуальною проблемою. У пошуках ефективних засобів боротьби з інфекціями одним з найперспективніших напрямків є впровадження препаратів, які виявляють поряд з антибактеріальною дією також імуномодельовальну активність, що характерно для рослинних засобів, зокрема представників роду *Salvia*.

Вітчизняна фармацевтична промисловість у різних лікарських формах випускає антистафілококовий препарат хлорофіліпт [3]. Відомо, що його основними БАР є похідні хлорофілів *a* та *b* – мідьзаміщені порфірини та терпеноїди. Щорічно для його виробництва в Україну імпортується близько 30 тон листя евкаліпту, що робить українські фармацевтичні заводи залежними від іноземних постачальників. Для зменшення залежності з цінеоловмісної рослинної сировини, яка характерна для нашої кліматичної зони, для дослідження було обрано листя деяких представників підроду *Eusalvia* роду *Salvia*, до якого входить і шавлія лікарська.

Первинні спиртові екстракти з листя шавлії лікарської та з листя евкаліпту прутіноподібного мають дуже схожий хімічний склад та містять похідні гідроксикоричної кислоти, кумарини, флавоноїди, поліфенольні сполуки, хлорофіли та терпеноїди. Крім того, екстракт з листя шавлії лікарської виявляє антимікробну активність грамполозитивних та грамнегативних бактерій, грибів на рівні з екстрактом з листя евкаліпту прутіноподібного. Все це свідчить про можливість створення нового антибактеріального засобу з листя шавлії лікарської та найбільш споріднених видів підроду *Eusalvia* роду *Salvia* [1, 2]. До цього підроду входять

19 видів, з яких *S. officinalis*, *S. grandiflora*, *S. scabiosifolia*, *S. adenostachya*, *S. Demetreei* та *S. glutinosa* зростають на території України.

Тому метою нашої роботи було вивчити терпеноїдний склад деяких представників підроду *Eusalvia* роду *Salvia* для встановлення можливості створення нових антимікробних засобів з цієї сировини.

Методи дослідження. Об'єктами досліджень були листя *S. officinalis*, *S. grandiflora*, *S. scabiosifolia* та *S. glutinosa*, зібране влітку 2010 року на території АР Крим.

Для отримання ефірної олії з досліджуваної сировини застосовано метод, який дозволяє виділити ефірну олію з невеликої кількості рослинної сировини [4]. Для відгону було використано віали "Agilent" на 22 мл (part number 5183-4536) з відкритими кришками і силіконовим ущільненням. Наважку 2,0-3,0 г рослинного матеріалу вміщували у віалу, заливали водою до половини об'єму. Віалу закривали кришкою з повітряним холодильником та кип'ятили протягом години на піщаній бані. Для запобігання втрат, мікрокількості ефірної олії, які були адсорбовані на внутрішній поверхні холодильника, двічі змивали 1-2 мл петролейного ефіру; змиви збирали у віалу.

Визначення якісного складу та кількісного вмісту терпеноїдів проводили методом ГХ за допомогою газового хроматографа Agilent Technology 6890 (ГХ) з мас-спектрометричним детектором 5973 (МС). Для аналізу використовували колонку HP-5 довжиною 30м та внутрішнім діаметром 0,25 мм. Аналіз проводили за таких умов: температуру термостату програмували від 50 до 250 °С зі швидкістю 4 °С/хв; температура інжектора – 250 °С; газ носій – гелій, швидкість потоку 1 мл/хв; переніс від ГХ до МС прогрівався до 230 °С; температура джерела

підтримувалась 200 °С; електрону іонізацію проводили при 70 eV у ранжировці мас m/z 29 до 450. Ідентифікацію проводили на основі порівняння отриманих мас-спектрів з даними бібліотеки NIST05-WILEY (близько 500000 мас-спектрів). Індокси утримання компонентів розраховували за результатами контрольних аналізів сполук з додаванням суміші нормальних алканів (C₁₀-C₁₈).

Результати й обговорення. Вихід ефірної олії розраховували за сумою усіх площ на хроматограмі. Вміст ефірної олії в листі *S.officinalis* складає 0,85%, в листі *S.grandiflora* – 0,45%, в листі *S.scabiosifolia* – 0,15% та в листі *S.glutinosa* – 0,07%.

Результати дослідження терпеноїдного складу листя *S.officinalis*, *S.grandiflora*, *S.scabiosifolia* та *S.glutinosa* наведено в таблиці 1.

Таблиця 1. Хімічний склад листя деяких видів підроду *Eusaltia* роду *Salvia*

№ за/п	Речовина	Час утримання, хв	Кількісний вміст (мг/кг)			
			<i>S. officinalis</i>	<i>S. grandiflora</i>	<i>S. scabiosifolia</i>	<i>S. glutinosa</i>
1	нонан	4,15				0,9
2	цис-сальвен	4,18	16			
3	транс-сальвен	4,35	2,7			
4	α-пінен	4,62	125,5	1014	15,9	14,2
5	камфен	4,80	218,9	232	54,8	25,3
6	сабінен	5,38			38,1	
7	β-пінен	5,40		555	37,9	
8	трициклен	5,69	5,3			
9	α-гуйєн	5,81	8,9			
10	октанол-3	5,91			2,0	
11	декан	6,18				1,3
12	пара-цимен	6,42	15,1	164	32,4	4,8
13	1,8-цинеол	6,60	721,8	160	56,6	62,2
14	лімонен	6,65		94	9,4	0,4
15	*	6,66			93,9	
16	цис-2-гексен-1-ол ацетат	7,13				0,6
17	мірцен	7,55	63,2			
18	транс-ліналоолоксид	7,65		13		
19	транс-сабіненгідрат	7,68			32,7	
20	цис-ліналоолоксид	8,06	11,6	16		
21	пара-,α-диметилстірен	8,19			6,6	
22	α-піненоксид	8,21		14		
23	α-терпінен	8,31	27,6			
24	цис-сабіненгідрат	8,54			26,9	
25	β-гуйєн	8,76	550,9			
26	α-гуйєн	8,83	2852,5		3,4	
27	ундекан	8,95			3,6	3,9
28	камфора	9,43	1684,8	455	313,1	121
29	транс-пінокарвеол	9,53		103		
30	*	9,87			12,7	
31	пінокарвон	9,95		133		
32	борнеол	10,39	377,4	254	124	113
33	α-феландренепоксид	10,57			13,3	
34	терпінолен	10,59	12,5			
35	миртеналь	10,85		39		
36	пара-цимен-8-ол	10,86				1,8
37	миртенол	11,28	15,1	33		
38	додекан	12,07				3,6
39	*	12,22			78,7	
40	пінокамфон	13,06	9,8			

№ за/п	Речовина	Час утримання, хв	Кількісний вміст (мг/кг)			
			S. officinalis	S. grandiflora	S. scabiosi folia	S. glutinosa
41	терпінен-4ол	13,70	82,8			
42	α-терпінеол	14,16	23,1			
43	*	14,73		50		
44	α-іланген	17,10		93		
45	борнілацетат	17,23	202			
46	α-копасн	17,29		187		
47	β-бурбонен	17,43		24	96,7	
48	сабінілацетат	17,45	32			
49	каріофілен	18,31	104,1	24		
50	тетрадекан	18,33				12,2
51	α-кубебен	18,46			24,1	
52	*	18,74			15,5	
53	α-аморфен	19,82		287		
54	*	19,95		53		
55	*	20,13		19		
56	α-муролен	20,28		29		
57	γ-кадінен	20,54		40		
58	каламенен	20,64		88		
59	*	21,45		65		
60	каріофіленоксид	21,67	122,8	38		
61	спатуленол	21,69			55,1	
62	віридіфлорол	21,93	650,6	34		
63	*	22,13		21		
64	*	22,68		51		
65	гвайазулен	23,26		86		
66	гумулен	23,58	174,4			
67	*	25,63		16		
68	гумуленоксид	26,36	134,4			
69	маноол	28,48	253,6	38		
70	хенейкозан	29,31			8,3	
71	докозан	30,43			12,3	
72	трикозан	31,50			24,2	
73	тетракозан	32,52			27,6	1,6
74	пентакозан	33,50			19,0	3,2
75	гексакозан	34,45			9,4	5,7
76	гептакозан	35,38			8,2	17,5
77	13-докозенамід	35,86				16,5
78	октакозан	36,26				6,3
79	нонакозан	37,13			28,1	56
80	*	37,68				9,6
81	*	37,84				3,7
82	*	38,32				32,4
83	5-окси-6,7-диметокси-3-(4-метоксифеніл)-4Н-1-бензопіран-4-он	38,44			16,1	
84	тріаконтан	38,55				5,8
85	*	38,56				5,8
86	гентріаконтан	38,75			75,1	103,3
87	*	39,45				8,5
88	дотріаконтан	39,51			12,2	11,2

№ за/п	Речовина	Час утримання, хв	Кількісний вміст (мг/кг)			
			S. officinalis	S. grandiflora	S.scabiosifolia	S. glutinosa
89	*	39,83				6,4
90	*	40,13				6,1
91	*	40,21				5,8
92	тритріаконтан	40,28			122,8	70,2
93	*	41,04				8,5
94	*	41,21			23,0	
95	*	41,58				21,0

Примітка. * – речовина не ідентифікована.

У листі шавлії лікарської виявлено 30 речовин, які всі були ідентифіковані, в листі *S.grandiflora* – 34 речовини, 28 з яких ідентифіковано; в листі *S.scabiosifolia* – 36 речовин, 31 з яких ідентифіковано; в листі *S.glutinosa* – 35, з яких ідентифіковано 25. В ефірних оліях з листя досліджуваних видів домінуючими речовинами є 1,8-цинеол, камфора, борнеол, *l*-цимен та α -пінен. Крім того, в листі *S.officinalis* спостерігається високий вміст α - та β -туйонів.

Висновки. Таким чином, вивчено терпеної-

дний склад листя чотирьох видів підроду *Eusalvia* роду *Salvia*. В ефірних оліях з листя досліджуваних видів домінуючими речовинами є 1,8-цинеол, камфора, борнеол, *l*-цимен та α -пінен. За якісним складом та кількісним вмістом основних терпеноїдів найбільш схожим до листя *S.officinalis* є листя *S.grandiflora*. Результати доводять можливість застосування листя *S.grandiflora* як аналог листя *S.officinalis* для створення нових лікарських засобів, але це потребує подальшого вивчення.

Література

1. Перспективи створення нового антибактеріального засобу з листя шавлії лікарської / О. М. Кошовий, Є. О. Передерій, О. П. Гудзенко [та ін.] // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2010. – № 1. – С. 33 – 35.
2. Дослідження ізопреноїдного складу та антимікробної активності густого екстракту листя шавлії лікарської / О. М. Кошовий, Є. О. Передерій, Т. П. Осолодченко [та ін.] // Клінічна фармація. – 2011. – Т. 15,

№ 1. – С. 26 – 29.

3. Пат. № 5242 Україна, МПК А61К35/78. Спосіб одержання хлорофіліпту / В. Л. Надтока, Н. Г. Божко, А. О. Гришко. – № 2753048/SU; заявл. 25.04.79; опубл. 28.12.94, Бюл. № 7-1. – 5 с.

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

ТЕРПЕНОИДНЫЙ СОСТАВ НЕКОТОРЫХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ ПОДРОДА EUSALVIA РОДА SALVIA

О. Н. Кошевой

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: изучено качественный состав и количественное содержание терпеноидов листьев четырех видов подрода *Eusalvia* рода *Salvia*: *S.officinalis*, *S.grandiflora*, *S.scabiosifolia* та *S.glutinosa*. В эфирных маслах из листьев исследуемых видов доминирующими веществами являются 1,8-цинеол, камфора, борнеол, *l*-цимен та α -пінен. По качественному составу и количественному содержанию основных терпеноидов наиболее похожим на листья *S.officinalis* является листья *S.grandiflora*. Результаты доказывают возможность использования листьев *S.grandiflora* как аналог листьев *S.officinalis* для создания новых лекарственных средств.

Ключевые слова: терпеноиды, листья, шалфей лекарственный, подрод *Eusalvia*, род *Salvia*.

TERPENOID COMPOSITION OF SOME REPRESENTATIVES OF EUSALVIA OF GENUS SALVIA

O. M. Koshovi

National University of Pharmacy, Kharkiv

Summary: the qualitative composition and quantitative contents of terpenoids from four species Eusalvia leaves of genus Salvia: *S.officinalis*, *S.grandiflora*, *S.scabiosifolia* and *S.glutinosa* were studied. In the essential oils from leaves of the species, which were studied, dominant substances are 1,8-ceniol, camphor, borneol, *p*-cymene and α -pinene. By the qualitative composition and quantitative contents of main terpenoids the most similar with *S.officinalis* leaves is *S.grandiflora* leaves. The Results proved the possibility of the using *S.grandiflora* leaves, as an analogue of *S.officinalis* leaves, for creating new herbal drugs.

Key words: terpenoids, leaves, *Salvia officinalis*, Eusalvia, genus Salvia.

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

УДК 547.466 : 612.392.2 : 581.48

ВИВЧЕННЯ АМІНОКИСЛОТНОГО СКЛАДУ ТА ВМІСТУ ЗАГАЛЬНОГО АЗОТУ В НАСІННІ SCORZONERA HISPANICA L.

© П. В. Липовецький, М. Ф. Ткаченко

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: вивчено вміст та склад вільних та зв'язаних амінокислот і вміст загального азоту в насінні *Scorzonera hispanica*.

Ключові слова: амінокислоти, азот, насіння, *Scorzonera hispanica*.

Вступ. До актуальних завдань сучасності належить розробка лікарських препаратів на основі натуральної рослинної сировини. Однією з перспективних культур є інулінвмісна рослина скорцонера іспанська *Scorzonera hispanica* L. – багаторічна трав'яниста рослина род. айстрові Asteraceae, яка в незначних кількостях вирощується в Америці і ряді європейських країн [1]. Сьогодні с. іспанська не вивчається і майже не культивується в Україні, відсутні також лікарські препарати на її основі [1, 2].

Найбільш відомим і вивченим видом сировини скорцонери іспанської є коренеплід [1]. В літературних джерелах ми не знайшли відомостей щодо хімічного складу генеративних органів цієї рослини.

Метою роботи було дослідження якісного та кількісного вмісту амінокислот і загального азоту в насінні скорцонери іспанської.

Методи дослідження Об'єктом дослідження було насіння скорцонери іспанської врожаю 2011 р.

Дослідження проводили загальноприйнятими методиками. При проведенні аналізу амінокислот застосовували паперову хроматографію: низхідну, висхідно-низхідну, одномірну та двомірну і тонкошарову хроматографію. При застосуванні паперової хроматографії використовували такі системи розчинників: н-бутанол : піридин : вода (1:1:1); н-бутанол : піридин : кислота оцтова : вода (5:10:3:12); бутанол : вода : мурашина кислота (14:3:3 та 139:59:2); бутанол : кислота оцтова : вода (4:1:2) [3, 4].

Водний витяг концентрували до густого залишку, розчиняли у невеликій кількості води і аналізували [3, 4]. Як стандартні зразки використовували розчини амінокислот у 0,1 н розчині кислоти хлористоводневої. Для виявлення амінокислот хроматограми обробляли 0,25% розчином нінгідрину в ацетоні, який містив 5 % піридину. Хроматограми витримували у вологій

камері, а потім у темряві. Плями амінокислот набували забарвлення, для фіксації якого використовували розчин нітрату міді в етанолі, при цьому забарвлення плям змінювалось від синіх кольорів до червоних і набувало більшої стабільності [3–6].

Повний, якісний та кількісний амінокислотний аналіз проводили на амінокислотному аналізаторі LKB 4151 «Альфа Плюс» (Швеція) у випробувальному центрі Інституту тваринництва НААН України. Аналіз амінокислотного складу зв'язаних амінокислот включав повний гідроліз білка, що міститься у досліджуваній сировині, і кількісне визначення амінокислот у гідролізаті [9, 10]. Наважку сировини подрібнювали, гідролізували з кислотою хлористоводневою в термостаті при t 110 °C протягом доби. Після проходження гідролізу кислоту випаровували на водяній бані та розміщували пробу в ексікаторі з NaOH для остаточної нейтралізації. Додавали буферний розчин з рН 2,2 і фільтрували. Пробу вводили в капсулу і поміщали в магазин автоматичного вводу проб, звідкіля проба потрапляла на колонку з катіонобмінною смолою. Через колонку пропускали буферні розчини, які мали різні значення рН і різну іонну силу. При цьому проходило розділення амінокислот. Елюат, що виходив із колонки, змішувався з нінгідрином, які поступали до фотометра, де вимірялась кількість поглинутого світла. Концентрацію амінокислот реєстрували у вигляді піків. Час утримання піка характеризує кожну амінокислоту, а площа піка вказує на її кількість. Для порівняння результатів проводили аналіз стандартної суміші амінокислот.

Вміст загального азоту визначали методом К'ельдаля [7, 8]. Вміст сирого протеїну визначали згідно з ДСТУ ISO 5983-2003 [11].

Результати й обговорення Результати дослідження якісного хроматографічного аналізу амінокислотного складу насіння скорцонери іспанської наведено в таблиці 1.

Таблиця 1. Якісний хроматографічний аналіз амінокислотного складу насіння скорцонери іспанської

Амінокислота	Формула амінокислоти	Величина Rf у системі розчинників бутанол : кислота оцтова : вода (4:1:2)
замінні амінокислоти		
Аланін	C ₄ H ₈ O ₂ N	0,20
Аспарагінова кислота	C ₄ H ₈ O ₂ N	0,09
Гістидин	C ₆ H ₉ O ₂ N	0,10
Глутамінова кислота	C ₅ H ₉ O ₂ N	0,13
Гліцин	C ₂ H ₅ O ₂ N	0,21
Серин	C ₃ H ₄ O ₂ N	0,15
незамінні амінокислоти		
Аргінін	C ₆ H ₁₃ O ₂ N	0,04
Валін	C ₅ H ₁₁ O ₂ N	0,43
Ізолейцин	C ₆ H ₁₃ O ₂ N	0,72
Лейцин	C ₆ H ₁₃ O ₂ N	0,64
Лізин	C ₆ H ₁₃ O ₂ N	0,05
Треонін	C ₄ H ₉ O ₂ N	0,18
Фенілаланін	C ₉ H ₁₁ O ₂ N	0,32

Результати вивчення якісного і кількісного амінокислотного складу насіння скорцонери, проведеного за допомогою амінокислотного аналізатора, представлено в таблиці 2. Хроматографічний аналіз і аналіз, проведений за допомогою амінокислотного аналізатора, виявили наявність 17 амінокислот. Замінні амінокислоти представлені аланіном, аспарагіновою кислотою, гістидином, глутаміновою кислотою, гліцином, проліном, серином, тирозином і цистеїном. Не-

замінні амінокислоти представлені аргініном, валіном, ізолейцином, лейцином, лізином, метіоніном, треоніном, фенілаланіном. У насінні скорцонери іспанської у кількісному відношенні переважають серед замінних амінокислот – глутамінова кислота і аспарагінова кислота, серед незамінних амінокислот – треонін і валін. Найменшу кількість серед замінних амінокислот спостерігали для цистеїну, серед незамінних амінокислот – для ізолейцину і метіоніну.

Таблиця 2. Якісний і кількісний амінокислотний склад насіння скорцонери іспанської

Амінокислота	Формула амінокислоти	Вміст вільних амінокислот, мкМ/100 г	Вміст вільних амінокислот, мг/100 мг (ваг,%)	Вміст зв'язаних амінокислот, мкМ/100 г
замінні амінокислоти				
Аланін	C ₄ H ₈ O ₂ N	3,25	0,29	1,0
Аспарагінова кислота	C ₄ H ₈ O ₂ N	0,83	0,11	3,4
Гістидин	C ₆ H ₉ O ₂ N	0,52	0,08	0,5
Глутамінова кислота	C ₅ H ₉ O ₂ N	0,61	0,09	3,8
Гліцин	C ₂ H ₅ O ₂ N	0,27	0,02	1,0
Пролін	C ₅ H ₉ NO ₂	-	-	1,0
Серин	C ₃ H ₄ O ₂ N	0,76	0,08	1,0
Тирозин	C ₉ H ₁₁ O ₃ N	0,17	0,03	1,4
Цистеїн	C ₃ H ₇ NO ₂ S	2,00	0,12	сліди
незамінні амінокислоти				
Аргінін	C ₆ H ₁₃ O ₂ N	0,86	0,18	0,45
Валін	C ₅ H ₁₁ O ₂ N	1,37	0,16	1,1
Ізолейцин	C ₆ H ₁₃ O ₂ N	1,37	0,18	0,5
Лейцин	C ₆ H ₁₃ O ₂ N	2,21	0,29	0,8
Лізин	C ₆ H ₁₃ O ₂ N	0,82	0,12	1,0
Метіонін	C ₅ H ₁₁ O ₂ NS	0,74	0,11	0,5
Треонін	C ₄ H ₉ O ₂ N	0,42	0,05	1,15
Фенілаланін	C ₉ H ₁₁ O ₂ N	1,15	0,19	1,5
Сума		17,35	2,10	19,7

Вміст загального азоту в насінні скорцонери, визначений за методом К'ельдаля, складає 3,67 %, вміст сирого протеїну – 22,93 %.

Висновки. Вперше проведено якісний та кількісний аналіз амінокислотного складу насіння скорцонери іспанської, методом

К'ельдаля визначено вміст загального азоту. Отримані результати є першим етапом дослідження перспективної лікарської рослини скорцонери іспанської з метою створення фармакологічно активних субстанцій на її основі.

Література

1. Болотских А. С. Овощи Украины: справочник / А. С. Болотских. – Харьков: Орбита, 2001. – 1088 с.
2. Компендиум 2011 — лекарственные препараты: справочник / под ред. В. Н. Коваленко, А. В. Викторова. – К. : Морион, 2011. – 1200 с.
3. Методы биохимического исследования растений / под ред. А.И. Ермакова. – 3-е изд., перераб. и доп. – Л. : Агропромиздат, Ленинградское отд-ние, 1987. – 430 с.
4. Якубке Х. Д. Аминокислоты. Пептиды. Белки / Х. Д. Якубке, Х. Ешкайт. – М. : Мир, 1985. – 456 с.
5. Берестова С. І. Вивчення амінокислотного складу *Humulus lupulus L.* / С. І. Берестова, В. М. Ковальов, С. В. Ковальов // Фармаком. – 2006. – № 4. – С. 67 - 70.
6. Сорочан О. О. Вільні амінокислоти злаків на перших фазах пророщування під впливом деяких факторів : автореф. дис. на здоб. наук. ступеня канд. біол. наук : 03.00.04 / О. О. Сорочан. – Чернівці, 2001. – 16 с.
7. Государственная фармакопея СССР. Вып. 1. Общие методы анализ. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М. : Медицина, 1987. – 336 с.
8. Девени Т. Аминокислоты, пептиды и белки / Т. Девени, Я. Гергей; пер с англ.; под ред. Р. С. Незмина. – М. : Мир, 1975. – 366 с.
9. Бахтина С. М. Исследование аминокислотного состава полиэкстракта из травы остролодочника остролистного / С. М. Бахтина, Е. Н. Саканян // Актуальные проблемы создания новых лекарственных средств : тез. докл. всерос. науч. конф., 21 - 23 нояб. – СПб., 1996. – С. 39 - 40.
10. Blaschek W. Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis. Folgeband 2 : Drogen A-K / W. Blaschek. – 5-th ed. – Berlin : Springer-Verlag, 1998. – 374 p.
11. ДСТУ ISO 5983-2003 «Корми для тварин. Визначення вмісту азоту і обчислення вмісту сирого білка методом К'ельдаля».

ИЗУЧЕНИЕ АМИНОКИСЛОТНОГО СОСТАВА И СОДЕРЖАНИЯ ОБЩЕГО АЗОТА В СЕМЕНАХ SCORZONERA HISPANICA L.

П. В. Липовецкий, М. Ф. Ткаченко

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: изучено содержание и состав свободных и связанных аминокислот и содержание общего азота в семенах *Scorzonera hispanica*.

Ключевые слова: аминокислоты, азот, семена, *Scorzonera hispanica*.

THE STUDY OF AMINO ACID COMPOSITION AND CONTENT OF TOTAL NITROGEN IN THE SEEDS OF SCORZONERA HISPANICA L.

P. V. Lypovetskyi, M. F. Tkachenko

National University of Pharmacy, Kharkiv

Summary: the content and composition of free and bound amino acids and total nitrogen content in seeds of *Scorzonera hispanica* was studied.

Key words: amino acids, nitrogen, seeds, *Scorzonera hispanica*.

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

УДК 615.32:633.888.271]-08

ВПЛИВ КОНЦЕНТРАЦІЇ СПИРТУ ЕТИЛОВОГО НА ЕКСТРАКЦІЮ СЕСКВІТЕРПЕНОВИХ КИСЛОТ ВАЛЕРІАНИ

©Л. В. Вронська

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Резюме: досліджено вплив концентрації спирту на екстракцію сесквітерпенових кислот валеріани лікарської. Показано, що витяги, отримані на 80 % спирті етилового, мають найвищий вміст ацетоксивалеренової і валеренової кислот та валереналу. Використання водно-спиртових сумішей з низьким вмістом спирту етилового зумовлює значний гідроліз ацетоксивалеренової кислоти і не забезпечує кількісної екстракції валеренової кислоти та валереналу.

Ключові слова: корені валеріани лікарської, екстракція, сесквітерпенові кислоти, валереналь, хроматографія.

Вступ. Ефективність лікарських засобів рослинного походження визначається складом отримуваних екстрактів, їхньою стабільністю в процесі зберігання, видом і технологією готових лікарських засобів. Зокрема, дуже важливим в технології фітохімічних препаратів є вибір оптимального екстрагента.

Екстракт валеріани на основі коренів валеріани в Україні виготовляють типово із застосуванням 40 % спирту етилового, настойка валеріани – 70 % спирту [1, 2]. Відомі способи отримання настойки валеріани із застосуванням 70 % спирту і попередньої обробки сировини натрій гідрогенсульфітом або ультразвуковою обробкою під час екстракції, а екстракту валеріани з трави валеріани – із застосуванням 65–75 % спирту [3]. У всіх згаданих випадках якість екстракту або настойки визначалися вмістом валеріанової кислоти. Разом з тим якість коренів валеріани, відповідно до вимог Державної фармакопеї України (ДФУ) [4], визначається вмістом сесквітерпенових кислот, а отже, якість настойки й екстракту повинні визначатись їхнім вмістом. У сьомому виданні Європейської Фармакопеї (EPH) наведено монографію на настойку валеріани, яку отримують за допомогою 60–80 % спирту та відповідного методу екстракції, а її якість контролюють за вмістом суми сесквітерпенових кислот [5]. У цьому ж нормативному документі наведено монографії на сухий водний (отримують з використанням води з температурою не вище 60 °С) і сухий спиртово-водний (отримують за допомогою водно-етанольних розчинів з вмістом етанолу 30–90 % або водно-метанольних розчинів з вмістом метанолу 40–55 %) екстракти, якість яких контролюють за вмістом сесквітерпенових кислот [5]. Відповідно до вимог Фармакопеї Німеччини DAB 2003 настойку й екстракт валеріани отримують за до-

помогою 70 % спирту етилового, хоча готові таблетовані лікарські засоби німецького виробництва вміщують екстракти, отримані за допомогою різних екстрагентів, не вказаних у DAB 2003.

Тому метою нашої роботи було вивчення залежності екстракції сесквітерпенових кислот валеріани від концентрації спирту етилового в екстрагенті.

Методи дослідження. Витяги отримували з коренів валеріани виробництва «Віола» класичним методом. Як екстрагентів використовували воду (без нагрівання) і спиртові розчини з вмістом спирту етилового 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 і 95 %. Таким чином було отримано 11 витягів, з екстракційним співвідношенням (DER) 1:2,2 (з 45 г сировини отримано по 100 мл екстракту).

Отримані витяги досліджували на наявність сесквітерпенових кислот, визначали вміст сухого залишку за методикою ДФУ [6], вміст суми органічних кислот у перерахунку на валеріанову і вміст суми сесквітерпенових кислот у перерахунку на валеренову відповідно до методик [7, 6].

Наявність сесквітерпенових кислот досліджували методом тонкошарової хроматографії (ТШХ) в умовах, описаних у [8] і методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) відповідно.

Вміст суми сесквітерпенових кислот визначали за двома ВЕРХ-методиками, застосовуючи різні рухомі фази та режими елюювання: методика 1 – ацетонітрил і 5 г/л фосфорна кислота та градієнтне елюювання, методика 2 – метанол і 0.5 % фосфорна кислота та ізократичне елюювання.

Результати й обговорення. Усі отримані витяги мали забарвлення від темно-коричневого до світло-коричневого у міру зростання концентрації спирту у використаному екстрагенті. Результати визначення кількісних показників отриманих витягів валеріани наведено у таб-

лиці 1. Вміст сухого залишку зростає до максимального значення (11,38 %) при застосуванні екстрагенту з вмістом спирту 50 %, після чого стрімко зменшується. Це пояснюється спершу зростанням ступеня екстракції різних класів біологічно активних сполук із зростанням концентрації спирту в екстрагенті, а потім зменшенням її у міру зменшення полярності екстрагенту.

Таблиця 1. Результати аналізу витягів валеріани коренів залежно від концентрації спирту етилового у використаному екстрагенті (P = 0,95, n = 5)

Вміст спирту етилового в екстрагенті, %	Вміст сухого залишку, %	Вміст органічних кислот у перерахунку на валеріанову кислоту, %
0	8,19 ± 0,02	0,502 ± 0,002
10	9,88 ± 0,03	0,483 ± 0,003
20	9,84 ± 0,04	0,245 ± 0,002
30	10,72 ± 0,03	0,240 ± 0,003
40	11,25 ± 0,02	0,252 ± 0,002
50	11,38 ± 0,02	0,236 ± 0,003
60	10,81 ± 0,04	0,351 ± 0,002
70	10,65 ± 0,03	0,316 ± 0,002
80	9,29 ± 0,02	0,258 ± 0,003
90	5,93 ± 0,03	0,223 ± 0,002
95	3,27 ± 0,03	0,191 ± 0,003

При ТШХ-дослідженні встановлено, що екстрагенти з низькою концентрацією спирту етилового забезпечують отримання витягів зі значним вмістом водорозчинних поліфенольних сполук. Екстракція водою і екстрагентами низької концентрації сприяють гідролізу ацетоксивалеренової кислоти і внаслідок цього витяги містять значну кількість гідроксивалеренової кислоти. Присутність гідроксивалеренової кислоти у витягах з високим вмістом етанолу

Вміст органічних кислот у витягах, отриманих за допомогою води і 10 % спирту, найбільший і зменшується у міру збільшення вмісту спирту етилового в екстрагенті. Вода і 10 % спирт значно екстрагують водорозчинні органічні кислоти, наприклад щавлеву, винну, яблучну, тоді як екстрагенти з вищим вмістом етанолу вилучають компоненти ефірної олії.

(80–95 %) можна пояснити її присутністю у вихідній сировині. Разом з тим низький вміст спирту етилового в екстрагентах, за даними ТШХ, не дозволяє екстрагувати валереналь, він виявляється лише у витягах з вмістом спирту 80 % і вище. Ацетоксивалеренова і валеренова кислоти суттєво вилучаються екстрагентами з вмістом спирту вищим 50 %. Результати ТШХ-аналізу досліджуваних витягів приведено у таблиці 2.

Таблиця 2. Результати ТШХ-дослідження витягів з валеріани коренів

Вміст спирту етилового в екстрагенті, %	Зона гідроксивалеренової кислоти	Зона ацетоксивалеренової кислоти	Зона валеренової кислоти	Зона валереналу
0	інтенсивна	відсутня	відсутня	відсутня
10	інтенсивна	відсутня	відсутня	відсутня
20	дуже інтенсивна	дуже слабка	дуже слабка	відсутня
30	дуже інтенсивна	інтенсивна	слабка	відсутня
40	дуже інтенсивна	дуже інтенсивна	інтенсивна	відсутня
50	інтенсивна	дуже інтенсивна	дуже інтенсивна	відсутня
60	інтенсивна	дуже інтенсивна	дуже інтенсивна	відсутня
70	інтенсивна	дуже інтенсивна	дуже інтенсивна	слабка
80	слабка	дуже інтенсивна	дуже інтенсивна	дуже інтенсивна
90	слабка	дуже інтенсивна	дуже інтенсивна	дуже інтенсивна
95	слабка	дуже інтенсивна	дуже інтенсивна	дуже інтенсивна

Дані ТШХ-дослідження добре корелюють з результатами ВЕРХ-дослідження отриманих витягів. На рисунках 1–6 наведено хроматограми, отримані за двома ВЕРХ-методиками, з аналізу яких випливає, що гідроксивалеренова кисло-

та присутня у значній кількості у витягах з низьким вмістом спирту етилового і, навпаки, ацетоксивалеренова й валеренова кислоти та валереналь вилучаються екстрагентами з високою концентрацією спирту етилового.

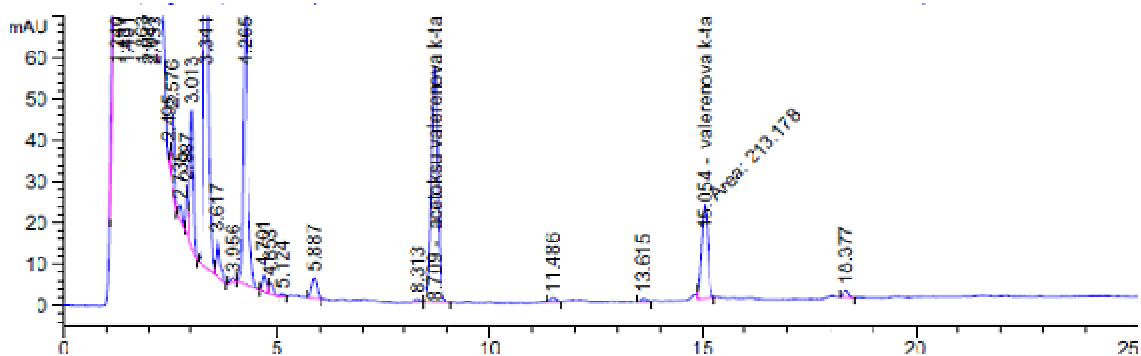


Рис. 1. Хроматограма витягу валеріани коренів, отриманого за допомогою 30 % спирту в умовах ВЕРХ-аналізу за методикою 1.

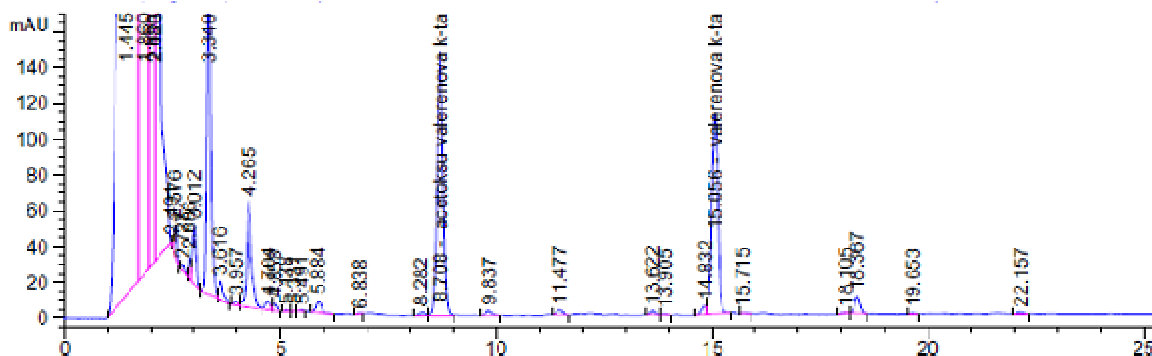


Рис. 2. Хроматограма витягу валеріани коренів, отриманого за допомогою 40 % спирту в умовах ВЕРХ-аналізу за методикою 1.

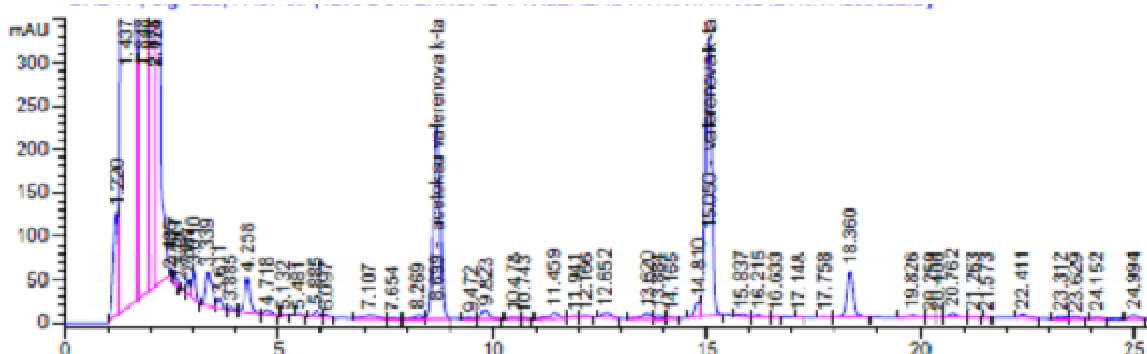


Рис. 3. Хроматограма витягу валеріани коренів, отриманого за допомогою 80 % спирту в умовах ВЕРХ-аналізу за методикою 1.

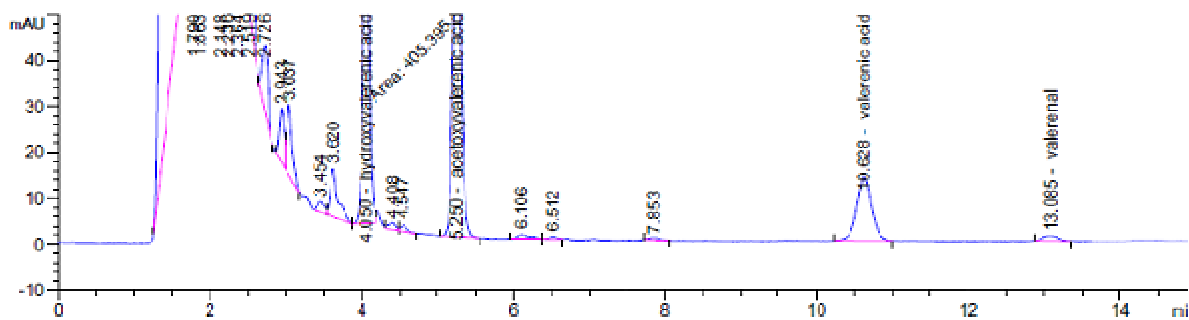


Рис. 4. Хроматограма витягу валеріани коренів, отриманого за допомогою 30 % спирту в умовах ВЕРХ-аналізу за методикою 2.

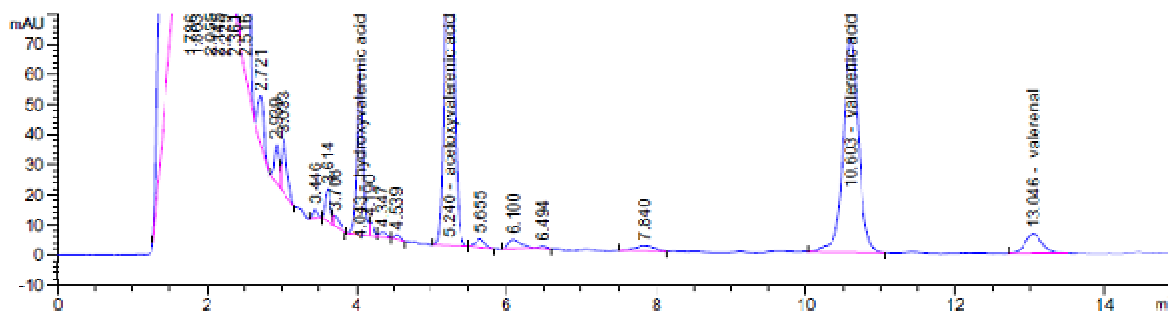


Рис. 5. Хроматограма витягу валеріани коренів, отриманого за допомогою 40 % спирту в умовах ВЕРХ-аналізу за методикою 2.

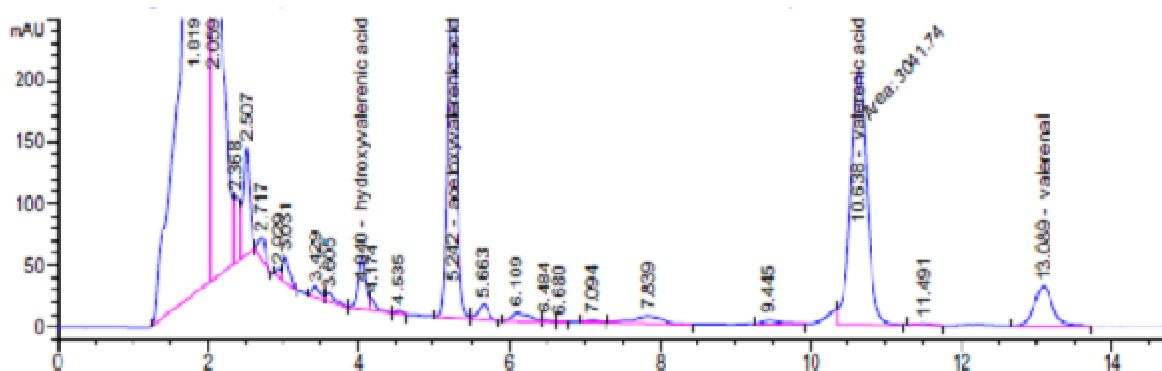


Рис. 6. Хроматограма витягу валеріани коренів, отриманого за допомогою 80 % спирту в умовах ВЕРХ-аналізу за методикою 2.

У таблиці 3 наведено загальні результати виявлення і визначення сесквітерпенових кислот і валереналю методом ВЕРХ за методикою 2. Площі піків вказаних біологічно активних речовин валеріани, виражені в абсолютних значен-

нях і нормалізовані стосовно максимального абсолютного значення, дають змогу представити цілісну картину ефективності екстракції сесквітерпенових кислот і валереналю залежно від концентрації спирту етилового в екстрагенті.

Таблиця 3. Результати хроматографічного дослідження сесквітерпенових кислот і валереналю у витягах валеріани коренів за методикою 2

Вміст спирту етилового в екстрагенті, %	Площа піку гідроксивалеренової кислоти		Площа піку ацетоксивалеренової кислоти		Площа піку валеренової кислоти		Площа піку валереналю	
	абсолютне значення	нормалізоване значення	абсолютне значення	нормалізоване значення	абсолютне значення	нормалізоване значення	абсолютне значення	нормалізоване значення
0	178,58	43,6	6,96	0,3	-	-	-	-
10	310,59	75,9	10,90	0,5	23,15	0,8	13,87	2,7
20	401,96	98,2	67,16	2,9	40,31	1,3	15,04	2,9
30	409,24	100,0	522,29	22,6	196,57	6,5	16,82	3,2
40	379,93	92,8	1359,78	59,0	1015,93	33,5	100,67	19,3
50	260,29	63,6	1862,27	80,7	2172,24	71,6	321,80	61,6
60	246,91	60,3	1919,10	83,2	2483,46	81,9	410,51	78,6
70	253,08	61,8	1995,40	86,5	2660,75	87,7	462,31	88,5
80	296,50	62,5	2306,22	100,0	3032,53	100,0	522,52	100,0
90	260,20	63,6	2008,14	87,1	2608,74	86,0	436,89	83,6
95	253,86	62,0	1915,33	83,1	2459,98	81,1	398,96	76,4

Представлені у таблиці 3 дані вказують, що застосування екстрагента з вмістом спирту етилового 30 % дозволяє отримувати витяги з най-

вищим вмістом гідроксивалеренової кислоти, тоді як у такому витязі ацетоксивалеренової залишиться (внаслідок гідролізу при екстракції)

близько 22 % від можливого, валеренової про-екстрагується близько 7 % від можливого і валереналю – тільки близько 3 %. Максимальний вміст ацетоксивалеренової і валеренової кислот та валереналю у витязі можна отримати за допо-могою 80 % розчину етанолу як екстрагента.

У таблиці 4 наведено результати кількісного

визначення суми ацетоксивалеренової і валере-нової кислот в отриманих витягах. Оцінювали абсолютний вміст тільки цих двох біологічно активних речовин валеріани, оскільки за ними відбувається стандартизація екстрактів, отримуваних за допомогою спиртово-водних сумішей, відповідно до вимог EPh [6].

Таблиця 4. Результати хроматографічного визначення суми сесквітерпенових кислот (ацетоксивалеренової і валеренової) у витягах валеріани коренів

Вміст спирту етилового в екстрагенті, %	Вміст сесквітерпенових кислот у перерахунку на валеренову кислоту, мг/мл	
	методика 1	методика 2
0	0,002	0,001
10	0,004	0,004
20	0,013	0,012
30	0,083	0,081
40	0,270	0,268
50	0,455	0,455
60	0,493	0,497
70	0,519	0,525
80	0,596	0,602
90	0,513	0,521
95	0,485	0,494

Результати кількісного визначення ацетокси-валеренової і валеренової кислот, проведено-го за двома методиками, між собою корелюють повністю. Найвищий вміст суми цих кислот ха-рактерний для витягів з вмістом спирту 80 %. Достатньо висока концентрація цих біологічно активних речовин валеріани визначена у витя-гах, отриманих з використанням екстрагентів із вмістом етанолу більше 50 %. Як показано у таб-лиці 3, валереналь за таких умов також добре вилучався – більше 60 % від можливого. У ро-боті [1] вивчали екстракцію сесквітерпенових кислот за допомогою 40 % спирту етилового як екстрагента, при застосуванні різних методів екстракції (перколяція і реперколяція), внаслідок чого відзначена наявність значного гідро-лізу ацетоксивалеренової кислоти і недо-статність вилучення валеренової кислоти при за-стосуванні методу реперколяції. Останнє збігається з отриманими нами результатами, проте необґрунтованим є вивчення динаміки

екстракції сесквітерпенових кислот 40 % спир-товим екстрагентом.

Висновки. У результаті дослідження впливу концентрації спирту на екстракцію сесквітерпе-нових кислот валеріани лікарської встановле-но, що:

1. 80 % розчин спирту етилового забезпечує кількісну екстракцію ацетоксивалеренової і ва-леренової кислот та валереналю.

2. Застосування екстрагентів з низьким вмістом спирту етилового (менше 50 %) призво-дить до появи у витязі значної кількості гідро-ксивалеренової кислоти і не забезпечує вичерп-ної екстракції валеренової і ацетоксивалере-нової кислот та валереналю.

З метою розробки технології рідкого екстрак-ту валеріани з високим вмістом сесквітерпено-вих кислот, необхідні подальші дослідження з вивчення впливу способу підготовки і под-рібнення сировини, часу і методу екстрагуван-ня на їх вихід.

Література

1. Середя А. В. Сесквитерпеновые кислоты в сырье и препаратах валерианы лекарственной / А. В. Середя, Л. А. Середя // Фармація. – 2009. – № 4. – С. 14–17.
2. Державний формуляр лікарських засобів. Випуск третій. МОЗ України. Центральний формулярний комітет МОЗ України. ДП «Державний експертний центр МОЗ України». – К. – 2011. – 1259 с. – Електронна версія.
3. Пат. 2098115 Россия. А61К35/78. Способ получения экстракта валерианы, обладающего седативным

действием / Талашова С. В., Фурса Н. С., Литвинен-ко В. И., Попова Т. П., Амосов А. С., Дегай А. М.; заявл. 30.06.1995; опубл. 10.12.1997.

4. Державна Фармакопея України / Державне підприє-мство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-ше вид. – Харків: PIPEГ, 2001. –Доповнення 2. – 2008. – С. 383.

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

6. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-ше вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – Доповнення 1. – 2004. – С. 63.
7. Вронська Л. В. Розробка і валідація потенціометричної методики кількісного визначення суми орга-

нічних кислот у настійці валеріани / Л. В. Вронська / Фарм. часопис. – 2011. – № 3. – С. 69–74.

8. Вронська Л. В. Застосування хроматографічних методів для ідентифікації настійки валеріани / Л. В. Вронська // Фарм. часопис. – 2012. – № 1. – С. 53–59.

ВЛИЯНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ СПИРТА ЭТИЛОВОГО НА ЭКСТРАКЦИЮ СЕСКВИТЕРПЕНОВЫХ КИСЛОТ ВАЛЕРИАНЫ

Л. В. Вронска

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

Резюме: исследовано влияние концентрации спирта на экстракцию сесквитерпеновых кислот валерианы лекарственной. Показано, что вытяжки, полученные на 80 % спирте этиловом, имеют высокое содержание ацетоксивалереновой и валереновой кислот и валеренала. Использование водно-спиртовых смесей с низким содержанием спирта этилового приводит к значительному гидролизу ацетоксивалереновой кислоты и не обеспечивает количественной экстракции валереновой кислоты и валеренала.

Ключевые слова: корни валерианы лекарственной, экстракция, сесквитерпеновые кислоты, валеренал, хроматография.

INFLUENCE OF ETHYL ALCOHOL CONCENTRATION ON VALERIAN SESQUITERPENIC ACIDS EXTRACTION

L. V. Vronska

Тernopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Summary: the ethyl alcohol concentration effect on the valerian sesquiterpenic acids extraction has been investigated. It is shown that the extracts obtained on 80 % ethyl alcohol, are high in acetoxy-valerenic and valerenic acids and valeranal. The use of water-alcohol mixtures with low ethyl alcohol leads to a significant acetoxy-valerenic acid hydrolysis and does not provide a quantitative extraction of valerenic acid and valeranal.

Key words: valerian roots, extraction, sesquiterpenic acids, valeranal, chromatography.

ДОСЛІДЖЕННЯ ПЛІВКОУТВОРЮВАЛЬНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ МЕТИЛЦЕЛЮЛОЗИ МАРКИ METOLOSE SM 15 ПРИ НАНЕСЕННІ ОБОЛОНКИ НА ТАБЛЕТКИ В УМОВАХ ПСЕВДОЗРІДЖЕНОГО ШАРУ

© М. Б. Демчук, Т. А. Groшовий, М. М. Пляшко

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Резюме: проведено дослідження плівкоутворювальних властивостей метилцелюлози марки Metolose SM 15 при нанесенні оболонки на модельні таблетки-ядра з екстрактом валеріани в умовах псевдозрідженого шару. Вивчено вплив концентрації розчину і маси полімера Metolose SM 15, температури повітря під газорозподільною решіткою на фармако-технологічні властивості покритих таблеток.

Ключові слова: метилцелюлоза марки Metolose SM 15, полімерна оболонка, модельні таблетки на основі екстракту валеріани, псевдозріджений шар.

Вступ. Нанесення оболонки на тверді дозовані лікарські форми – один з найважливіших процесів фармацевтичної технології, який за останні десятиріччя набув значного прогресу як щодо обладнання, так і матеріалів, які для цього використовують. Одним із найбільш надійних і ефективних вважають плівкове покриття таблеток 1, 2.

Плівкове покриття – тонка оболонка, що утворюється на таблетці після висихання нанесеного розчину полімера. Плівкоутворювачі подають на тверді дозовані форми у вигляді органічних розчинів, водних полімерних дисперсій, мікронізованих порошків. Спосіб формування плівки з органічного розчину полімера не є складний, однак використання таких розчинників робить цей процес менш доступним. Плівкове покриття на основі водних розчинів відзначається меншою собівартістю (розчинника, обладнання для регенерації та утилізації розчинника), більшою безпечністю процесу виробництва і відсутністю необхідності додаткової обробки для видалення залишкової кількості розчинників 1, 3.

Для нанесення водорозчинного покриття на поверхню таблеток застосовують розчини різних плівкоутворювачів: гідроксипропілметил-целюлози, метилцелюлози (МЦ), полівінілового спирту та ін.

Дослідження із вивчення процесу покриття таблеток розчинами МЦ тривають довго. При створенні перших вітчизняних лікарських препаратів із захисною оболонкою (рибоксин та ін.) використовували водні розчини МЦ. Однак використання високомолекулярних зразків МЦ в умовах псевдозрідженого шару часто призводило до сповільнення часу розпадання покритих

таблеток. Враховуючи результати термогравіметричного і рентгеноструктурного аналізів, встановлено, що МЦ при нагріванні переходить із аморфного стану в кристалічний. Поверхня плівки – прилягаючі один до одного кристалічні блоки, що, ймовірно, є причиною погіршення розпадання покритих таблеток [4].

Проведені дослідження із нанесення плівкового покриття на гранули розчинами МЦ низької в'язкості (4мПа/с) показали, що вивільнення активного інгредієнта з гранул, покритих МЦ, наближалися до часу його вивільнення із ядра. Це підтверджує можливість використання МЦ низької в'язкості для утворення плівки у водному середовищі [5].

Компанія Shin-Etsu Chemical Co. Ltd представляє на фармацевтичному ринку допоміжних речовин водорозчинні ефіри целюлози, зокрема метилцелюлози під торговою маркою «Metolose» 3.

Мета дослідження – вивчити плівкоутворювальні властивості метилцелюлози марки Metolose SM 15 в умовах псевдозрідженого шару при нанесенні захисної оболонки на модельні таблетки-ядра з екстрактом валеріани.

Методи дослідження. Об'єктом дослідження були таблетки з екстрактом валеріани, покриті полімерною оболонкою на основі Metolose SM 15. Модельні таблетки-ядра завдяки допоміжним речовинам характеризуються водонепроникністю ядра, що сприяє нанесенню полімерної оболонки. З іншого боку, ексципієнти, що формують ядро, практично не впливають на час розпадання нанесеної оболонки, тобто плівка повинна розпадатися без набухаючої дії компонентів ядра.

Дослідження передбачало вивчення впливу концентрації розчину і маси полімера Metolose SM 15, температури повітря під газорозподільною решіткою на фармако-технологічні показники покритих таблеток. В дослідження не вклю-

чали вивчення пігментів, пластифікаторів, барвників тощо, оскільки вони можуть суттєво впливати на процес плівкоутворення. Фактори та їх рівні, які вивчали в процесі експериментальних досліджень, наведено в таблиці 1.

Таблиця 1. Кількісні фактори та їх рівні, які вивчали при покритті таблеток з екстрактом валеріани, полімерною оболонкою на основі Metolose SM 15

Фактор	Рівень фактора				
	нижня зіркова точка «-α»	нижній «-1»	основний «0»	верхній «+1»	верхня зіркова точка «+α»
x ₁ – концентрація розчину Metolose SM 15, %	1,66	2	2,5	3	3,34
x ₂ – маса полімера, г/300 г таблеток	5,64	7	9	11	12,36
x ₃ – температура повітря під газорозподільною решіткою, °С	71,6	75	80	85	88,5

Для вивчення трьох кількісних факторів, кожний з яких брали на п'яти рівнях, використовували симетричний композиційний план другого порядку 6.

Процес покриття модельних таблеток-ядер проводили в установці псевдозрідженого шару, яку попередньо прогрівали до необхідної температури. Подачу плівкоутворюючого розчину проводили таким чином, щоб забезпечити рівномірність циркуляції таблеток-ядер. Встановлено, що швидкість зрошення таблеток розчином Metolose SM 15 повинна були в межах 6,5-

7,5 мл/хв на 300 г таблеток. При зменшенні швидкості подачі плівкоутворюючого розчину полімерна плівка інтенсивно стирається, можуть з'являтися мікротріщини, особливо при температурі повітря під газорозподільною решіткою 80 °С і вище. При температурі повітря у камері 75 °С і нижче та швидкості подачі плівкоутворюючого розчину 8,0 мл/хв існує ймовірність склеювання таблеток-ядер.

Матриця планування експерименту та результати дослідження покритих таблеток екстракту валеріани наведено в таблиці 2.

Таблиця 2. Матриця планування експерименту та результати дослідження таблеток на основі екстракту валеріани, покритих плівковою оболонкою

№ серії	x ₁	x ₂	x ₃	y ₁	y ₂	y ₃	y ₄
1	+	+	+	4	2,32	79,0	14,2
2	-	+	+	3	2,98	61,0	17,5
3	+	-	+	4	2,18	62,0	12,1
4	-	-	+	5	3,07	56,5	14,3
5	+	+	-	5	2,65	81,6	12,3
6	-	+	-	2	2,50	70,8	13,5
7	+	-	-	5	2,88	69,0	9,5
8	-	-	-	4	2,74	64,5	10,5
9	+α	0	0	5	3,31	83,3	11,5
10	-α	0	0	2	2,53	68,5	15,5
11	0	+α	0	5	2,55	83,0	18,0
12	0	-α	0	4	2,31	57,8	9,5
13	0	0	+α	4	2,96	61,0	18,1
14	0	0	-α	3	2,72	63,5	10,5
15	0	0	0	5	2,44	73,2	12,5
16	0	0	0	4	2,36	70,3	11,5
17	0	0	0	4	2,46	72,5	12,0
18	0	0	0	5	2,26	75,4	11,0
19	0	0	0	5	2,36	75,2	10,3
20	0	0	0	5	2,44	72,3	11,3

Примітки: y₁ – якість плівки покритих таблеток, бал; y₂ – однорідність маси таблеток, покритих оболонкою, %; y₃ – стійкість таблеток до роздавлювання, Н; y₄ – розпадання таблеток, покритих оболонкою, хв.

Результати й обговорення. Результати фармако-технологічних досліджень піддавалися регресійному аналізу. Таблетки на основі екстракту валеріани оцінювали з позиції якості нанесеної оболонки (y_1). Утворену плівку на поверхні таблеток оцінювали в „2” бали, якщо вона мала значні порушення цілісності, виїмки, „кратери” та інші пошкодження поверхні. Оцінку „3” бали отримували таблетки на основі екстракту валеріани з рівною поверхнею, але певними дефектами кромки. При утворенні на поверхні таблеток екстракту валеріани суцільної плівки з рівною поверхнею, без блиску, експерти виставляли „4” бали. Оцінку „5” отримували таблетки з рівномірно нанесеною блискучою оболонкою. Такі таблетки з позиції опису їх поверхні можна вважати відповідними тесту „Опис” [7].

Взаємозв'язок між вивченими факторами та якістю поверхні покритих таблеток з екстрактом валеріани можна описати рівнянням регресії:

$$y_1 = 4,65 + 0,66x_1 - 0,16x_2 + 0,12x_3 + 0,50x_1x_2 - 0,50x_1x_3 + 0,01x_2x_3 - 0,36x_1^2 - 0,01x_2^2 - 0,36x_3^2.$$

Із збільшенням концентрації розчину полімера від 1,66 до 3,0 % якість поверхні покритих таблеток екстракту валеріани покращується. При подальшому збільшенні концентрації до 3,36 % якість оболонки погіршується. Оптимальна якість нанесеного покриття досягалася при використанні 3 % розчину Metolose SM 15.

Найнижчі оцінки експерти виставили покритим таблеткам, реалізованим у дослідіх № 6 і № 10. Низька концентрація плівкоутворюючого розчину призводить до поганої адгезії плівки на поверхні таблеток.

Одним із важливих показників процесу утворення полімерної плівки на поверхні таблеток є її гомогенність, яку виражають через однорідність маси покритих таблеток (y_2). Взаємозв'язок між вивченими факторами і однорідністю маси покритих таблеток екстракту валеріани описується наступним рівнянням регресії:

$$y_2 = 2,38 + 0,004x_1 - 0,001x_2 + 0,013x_3 + 0,03x_1x_2 - 0,23x_1x_3 + 0,065x_2x_3 + 0,17x_1^2 - 0,003x_2^2 + 0,14x_3^2.$$

З рівняння регресії видно, що статистично значущими є коефіцієнт парної взаємодії x_1x_3 та квадратичні коефіцієнти факторів x_1 і x_3 . Відхилення від середньої маси непокритих таблеток складало $\pm 2,37$ %. Результати дослідження показали, що відхилення від середньої маси в 20-ти серіях дослідів складало від $\pm 2,18\%$ до $\pm 3,31\%$.

Процес плівкоутворення характеризує стійкість покритих таблеток до роздавлювання. Тобто, чим краще проходить адгезія плівки до поверхні таблеток, тим більша їх стійкість до роздавлювання. Взаємозв'язок між вивченими факторами та стійкістю до роздавлювання описується рівнянням регресії:

$$y_3 = 73,21 + 4,41x_1 + 6,68x_2 - 1,90x_3 + 2,73x_1x_2 + 1,41x_1x_3 + 0,56x_2x_3 + 0,79x_1^2 - 1,14x_2^2 - 4,33x_3^2$$

Після аналізу графічних однофакторних залежностей встановлено, що із збільшенням концентрації розчину Metolose SM 15 стійкість таблеток до роздавлювання підвищується. При стабілізації фактора x_2 на верхньому рівні, а фактора x_3 – на нижньому рівні, міцність покритих таблеток на основі екстракту валеріани збільшується від 63,2 до 88,1 Н.

Із збільшенням кількості метилцелюлози, яку використовували для покриття таблеток з екстрактом валеріани, їх міцність підвищується. Найсуттєвіше це проявляється у випадку, коли фактор x_1 вивчається на верхньому, а фактор x_3 – на нижньому рівнях.

Менший вплив на стійкість таблеток до роздавлювання проявляє фактор x_3 . Ця залежність описується параболічною кривою: із збільшенням температури повітря від 71,6 до 80 °С міцність покритих таблеток з екстрактом валеріани підвищується. При подальшому підвищенні температури повітря від 80 до 88 °С стійкість покритих таблеток до роздавлювання суттєво зменшується. При підвищенні температури повітря збільшується масообмін, еластичність плівки зменшується.

Взаємозв'язок між вивченими факторами і часом розпадання покритих оболонкою таблеток на основі екстракту валеріани описується наступним рівнянням регресії:

$$y_4 = 11,46 - 1,05x_1 + 1,85x_2 + 1,83x_3 - 0,16x_1x_2 - 0,41x_1x_3 - 0,06x_2x_3 + 0,51x_1^2 + 0,60x_2^2 + 0,80x_3^2.$$

Аналіз рівняння регресії показав статистичну значущість лінійних (x_1, x_2, x_3) та квадратичних коефіцієнтів. Із збільшенням концентрації розчину Metolose SM 15 від 1,66 % до 3 %, час розпадання покритих таблеток з екстрактом валеріани зменшується. При подальшому збільшенні концентрації розчину полімера від 3 до 3,34 % такого зменшення не відбувається. При збільшенні кількості Metolose SM 15 у складі плівкоутворюючого розчину та температури повітря під газорозподільною решіткою, час розпадання покритих таблеток екстракту валеріани сповільнюється.

Проведені дослідження показали, що водні розчини метилцелюлози Metolose SM 15 придатні для покриття таблеток оболонкою в умовах псевдозрідженого шару. У 9-ти серіях дослідів якість утвореної полімерної плівки експерти оцінили на «5». Однорідність маси покритих таблеток екстракту валеріани суттєво не відрізнялась від непокритих таблеток-ядер. Стійкість покритих таблеток до роздавлювання збільшувалась від 41 до 80 Н і більше. Час розпадання покритих полімерною оболонкою таб-

леток екстракту валеріани збільшувався від 9 до 18 хв, і для більшості серій таблеток становив – 13-14 хв. Тобто, полімерна плівка на основі Metolose SM 15 сповільнює час розпадан-ня покритих таблеток на 3–9 хв.

Висновки. 1. На основі проведених дослід-жень апробовано можливість використання вод-них розчинів низькомолекулярної метилцелю-

лози марки Metolose SM 15 для створення за-хисної оболонки на таблетках з рослинними екстрактами в умовах псевдозрідженого шару.

2. Вивчено вплив концентрації розчину і маси полімера Metolose SM 15, температури повітря під газорозподільною решіткою на фармако-тех-нологічні властивості таблеток з екстрактом ва-леріани, покритих полімерною оболонкою.

Література

1. Aqueous polymeric coatings for pharmaceutical dosage forms / edited by James W. McGinity, Linda A. Felton. - 2008. – 3rd ed. – 510 p.
2. Современные пленочные покрытия в технологии таблеток / К. В. Алексеев, С. А. Сизяков, Е. В. Блынская [и др.] // Фармация. – 2009. – № 8. – С. 45–49.
3. Технічна інформація компанії Shin-Etsu Chemical Co. Ltd <http://www.metolose.jp>
4. Демчук І. А. Вивчення властивостей метилцелюлоз-ної плівки, що наноситься на таблетки в псевдозрідженому шарі / І.А. Демчук, Т.А. Groshoviy, Л.І. Кучеренко// Вісн. фармації – 2001. – N 3. – С.68-72.

5. Kokubo Hiroyasu, Obara Sakae, Nishiyama Yuichi Application of extremely low viscosity methylcellulose (MC) for pellet film coating / Kokubo Hiroyasu, Obara Sakae, Nishiyama Yuichi // Chem. and Pharm. Bull. – 1998. – №11, т.46.- P.1803-1806.
6. Математичне планування експерименту при про-веденні наукових досліджень в фармації / [Т. А. Groshoviy, В. П. Марценюк, Л. І. Кучеренко та ін.]. – Тер-нопіль: ТДМУ, 2008. – 368 с.
7. Державна Фармакопея України / Державне підприє-мство „Науково-експертний центр”. – 1-ше вид. – Харків: PIPEГ, 2001. – 556 с.

ИССЛЕДОВАНИЕ ПЛЕНКООБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ СВОЙСТВ МЕТИЛЦЕЛЛЮЛОЗЫ МАРКИ METOLOSE SM 15 ПРИ НАНЕСЕНИИ ОБОЛОЧКИ НА ТАБЛЕТКИ В УСЛОВИЯХ ПСЕВДООЖИЖЕННОГО СЛОЯ

М. Б. Демчук, Т. А. Groshoviy, М. М. Pliashko

Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского

Резюме: проведено исследование пленкообразовательных свойств метилцеллюлозы марки Metolose SM 15 при нанесении оболочки на модельные таблетки-ядра с экстрактом валерианы в условиях псевдоожигенного слоя. Изучено влияние концентрации раствора и массы полимера Metolose SM 15, температуры воздуха под газораспределительной решеткой на фармако-технологические свойства покрытых таблеток.

Ключевые слова: метилцеллюлоза марки Metolose SM 15, полимерная оболочка, модельные таблетки на основе экстракта валерианы, псевдоожигенный слой.

THE RESEARCH OF THE MEMBRANE FORMING PROPERTIES OF METHYLCELLULOSE GRADE METOLOSE SM 15 FOR FILMING ON THE TABLETS IN THE CONDITIONS OF THE PSEUDOFUIDIZED LAYER

M. B. Demchuk, T. A. Hroshovyi, M. M. Pliashko

Terнопil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Summary: the research of the membrane forming properties of methylcellulose grade Metolose SM 15 for filming on the model core-tablets with valerians' extract in the conditions of the pseudofluidized layer was conducted. The influence of solution's concentration and polymer's mass of Metolose SM 15, air temperature under gas-distributing grate on farmaco-technological characteristics of coating tablets was studied.

Key words: methylcellulose grade Metolose SM 15, polymeric membrane, model core-tablets with valerians' extract, pseudofluidized layer.

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ КІЛЬКІСНИХ ФАКТОРІВ НА ФАРМАКО-ТЕХНОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ТАБЛЕТОК ЕКСТРАКТУ ЛИСТЯ ТОПОЛІ КИТАЙСЬКОЇ

© А. І. Денис, Т. А. Groшовий

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Резюме: досліджено вплив шести кількісних факторів на фармако-технологічні властивості таблеток екстракту листя тополі китайської, отриманих методом прямого пресування.

Ключові слова: допоміжні речовини, тополя китайська, таблетки, пряме пресування, математичне планування експерименту.

Вступ. З огляду на тривалість лікування урологічних захворювань, актуальними є безпечність та ефективність застосування лікарських препаратів. Найбільш перспективним є використання високоякісних рослинних лікарських засобів, побічна дія яких мінімальна. Фітотерапія захворювань сечових шляхів має дуже широкий діапазон, оскільки препарати рослинного походження мають різну дію. Вони збуджують видільну функцію інших органів, збільшуючи кількість захисних колоїдів сечового тракту, зменшують запальні процеси, знешкоджують мікроорганізми та продукти розпаду [1]. На підвищений інтерес науковців до фітотерапії хвороб сечовидільної системи вказує ряд досліджень, проведених за останні роки [2]. Активно ведеться розробка зі створення лікарських засобів на основі нових перспективних рослин, зокрема тополі китайської, біологічноактивні речовини якої забезпечують широкий спектр фармакологічної дії [3].

Раніше нами було вивчено вплив 25 допоміжних речовин на основні фармако-технологічні властивості таблеток екстракту листя тополі китайської. За результатами досліджень відібрано кращі допоміжні речовини, які забезпечують отримання таблеток екстракту листя тополі китайської методом прямого пресування [4].

Мета роботи – вивчення впливу кількісних фармацевтичних факторів (маси таблеток і кількості допоміжних речовин) на основні фар-

мако-технологічні показники таблеток екстракту листя тополі китайської.

Методи дослідження. Таблетки екстракту тополі китайської отримували методом прямого пресування. Вивчали вплив кількостей п'яти допоміжних речовин і середньої маси таблеток екстракту тополі китайської на однорідність маси, стійкість до роздавлювання, стиранність, час розпадання. Дослідження проводили за методиками згідно з ДФ України [5]. Враховуючи підвищену чутливість таблеток екстракту листя тополі китайської до дії вологи, додатково досліджували їх вологопоглинання при 80 % відносній вологості.

Для вивчення кількісних фармацевтичних факторів використали метод випадкового балансу [6]. Це дало можливість при мінімальній кількості експериментальних досліджень встановити, як впливає кожний досліджуваний фактор на основні показники якості таблеток екстракту тополі китайської.

Перелік кількісних факторів та їх рівнів наведено в таблиці 1.

План експерименту та результати дослідження таблеток екстракту листя тополі китайської наведено в таблиці 2.

Встановлення впливу кожного із вивчених факторів на досліджуваний показник проводили за допомогою діаграм розсіювання та після статистичної обробки результатів дослідження за методикою, наведеною в роботі [6].

Таблиця 1. Фактори та їх рівні, які вивчали при розробці таблеток екстракту листя тополі китайської

Фактори	Рівні факторів		
	нижній «-»	середній «0»	верхній «+»
x ₁ – середня маса таблеток, г	0,2	0,225	0,25
x ₂ – вміст МКЦ 12, %	40	43	46
x ₃ – вміст цукру-компрі, %	10	13	16
x ₄ – вміст поліплаздону XL 10, %	6	7	8
x ₅ – вміст тальку, %	1	1,5	2
x ₆ – вміст неуселіну US 2, %	1	1,5	2

Таблиця 2. План експерименту та результати дослідження таблеток екстракту листя тополі китайської

№ за/п	x ₁	x ₂	x ₃	x ₄	x ₅	x ₆	y ₁	y ₂	y ₃	y ₄	y ₅	D
1	-	-	-	+	+	+	1,28	92,0	0,82	19,3	5,0	0,60
2	-	+	-	+	-	+	2,35	96,2	0,18	15,5	4,5	0,63
3	+	-	-	-	-	-	1,23	93,0	0,65	23,0	4,4	0,74
4	+	+	-	-	+	-	2,17	91,0	1,39	30,0	4,1	0,00
5	-	-	+	+	-	-	1,62	94,5	0,65	24,0	4,4	0,85
6	-	+	+	-	+	+	1,51	88,7	0,62	30,0	4,6	0,00
7	+	-	+	+	+	-	1,61	91,0	0,71	22,5	4,0	0,81
8	+	+	+	-	-	+	1,32	92,0	0,52	27,0	3,4	0,68

Примітки: y₁ – однорідність маси таблеток, ±%; y₂ – стійкість таблеток до роздавлювання, Н; y₃ – стиранність таблеток в установці псевдозрідженого шару, %; y₄ – час розпадання, хв; y₅ – вологопоглинання таблеток, %; D – функція бажаності.

Результати й обговорення. При дослідженні таблеток екстракту листя тополі китайської на однорідність маси встановлено, що у всіх серіях значення показника знаходиться у межах фармакопейної норми (не більше ± 5 %). Із збільшенням кількості МКЦ 12 та поліплаздону XL 10 в суміші для таблетування однорідність маси таблеток погіршується. Введення в масу для таблетування більших кількостей цукру-компрі та неуселіну US 2 покращує значення даного показника. Вплив факторів x₁ та x₅ в межах вивчених інтервалів на однорідність маси таблеток екстракту тополі китайської незначний.

Найбільш суттєво на стійкість таблеток екстракту листя тополі китайської до роздавлювання впливає тальк: із зменшенням його кількості таблетки значно міцніші. Також позитивно на цей показник впливає і зменшення середньої маси таблетки. Із збільшенням кількості поліплаздону XL 10 даний відгук покращується. Кількість МКЦ 12, цукру-компрі та неуселіну US 2 в межах вивчених інтервалів таблетках не має значного впливу на їх міцність.

Таблетки екстракту листя тополі китайської передбачається покривати захисною полімерною оболонкою в установці псевдозрідженого шару. Встановлено, що найбільший вплив на стиранність таблеток екстракту листя тополі китайської в установці псевдозрідженого шару має кількість тальку в їх складі. Із збільшенням його кількості у таблетках втрата в масі при стиранності збільшується. Стиранність таблеток зменшується із введенням у їх склад більшої кількості МКЦ 12, цукру-компрі та неуселіну US 2. Фактори x₁ та x₄ незначно впливають на даний показник.

При дослідженні часу розпадання таблеток екстракту листя тополі китайської встановлено, що найбільше значення різниці медіан має фактор x₄ (вміст поліплаздону XL 10), із збільшенням якого таблетки розпадаються швидше. Введення в таблетки екстракту листя тополі китайської більшої кількості МКЦ 12 призводить до

значного сповільнення їх розпадання. Сповільнюється час розпадання таблеток також при збільшенні в їх складі кількості тальку. Кількість неуселіну US 2 в межах вивчених інтервалів не впливає на досліджуваний показник.

Вивчали вплив досліджуваних кількісних факторів на вологопоглинання таблеток екстракту листя тополі китайської при 80% відносній вологості. Найбільше вологопоглинання таблеток тополі китайської залежить від середньої маси таблетки, із збільшенням якої показник покращується, та від кількості неуселіну US 2: при збільшенні його кількості в таблетках показник погіршується. Менший вплив на поглинання таблетками води здійснюють цукор-компрі та поліплаздон XL 10. Із збільшенням вмісту цукру-компрі вологопоглинання таблеток тополі китайської зменшується, а із збільшенням поліплаздону XL 10 – збільшується.

Для узагальнення показників отримані результати переводили в безрозмірні величини за допомогою функції бажаності, і на їх основі будували амедіани. На підставі аналізу результатів статистичної обробки даних з вивчення впливу кількісних факторів на властивості порошкової суміші, основні показники якості таблеток екстракту листя тополі китайської та функцію бажаності можна зробити наступні узагальнення: середню масу таблеток тополі китайської доцільно стабілізувати на нижньому рівні – 0,2 г, кількість тальку на стадії опудрення порошкової суміші повинна складати 1%. При встановленні оптимального складу таблеток екстракту листя тополі доцільно більш детально вивчити кількість МКЦ 12, цукру-компрі, поліплаздону XL 10 і неуселіну US 2 в їх складі з врахуванням інформації отриманої на даному етапі досліджень.

Висновки. 1. За допомогою методу випадкового балансу встановили вплив досліджуваних допоміжних речовин на основні фармакологічні характеристики таблеток, а також виділили значущі фактори.

Відібрано допоміжні речовини для подальших досліджень з отримання оптимального складу

таблеток екстракту листя тополі китайської методом прямого пресування.

Література

1. Неймарк А. И. Комплексное лечение больных нефролитиазом, осложненным вторичным пиелонефритом / А. И. Неймарк, Н. А. Ноздрачев, А. П. Скопа // Урология. – 2011. – № 3. – С. 9–13.
2. Опыт применения растительных препаратов в комплексном лечении хронической инфекции верхних мочевыводящих путей у пациентов, перенесших дистанционную ударно-волновую литотрипсию / В. А. Максимов, Л. А. Ходырева, А. А. Дударева [и др.] // Урология. – 2011. – № 3. – С. 6 – 9.
3. Патент № 56038 Україна, МПК А 61 К 36 / 76, А 61 К 127 / 00. Спосіб одержання засобу з протизапальною, анальгетичною та діуретичною активністю / Рудник А. М., Кравченко В. М., Ковальов В. М., Бородіна Н. В., Денис А. І., Грошовий Т. А.; патентовласник

- Нац. фармац. ун-т. – № и 201006280; заявл. 25.05.2010; опубл. 27.12.2010, Бюл. № 24.
4. Денис А. І. Обґрунтування вибору допоміжних речовин для створення таблеток на основі екстракту листя тополі китайської / А. І. Денис, Т. А. Грошовий // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки і практики. – 2012. – № 1 (8). – С. 58 – 62.
5. Державна Фармакопея України: Доповнення 1 // Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр» – 1-ше вид. – Х.: PIPEГ, 2004.– 520 с.
6. Математичне планування експерименту при проведенні експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / Т. А. Грошовий, В. П. Марценюк, Л. І. Кучеренко [та ін.]. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2008. – 367с.

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ КОЛИЧЕСТВЕННЫХ ФАКТОРОВ НА ФАРМАКО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ТАБЛЕТОК ЭКСТРАКТА ЛИСТЬЕВ ТОПОЛЯ КИТАЙСКОГО

А. И. Денис, Т. А. Грошовый

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

Резюме: исследовано влияние шести количественных факторов на фармако-технологические свойства таблеток экстракта листьев тополя китайского, полученных методом прямого прессования.

Ключевые слова: вспомогательные вещества, тополь китайский, таблетки, прямое прессование, математическое планирование эксперимента.

RESEARCH OF INFLUENCE OF QUANTITATIVE FACTORS ON PHARMACO-TECHNOLOGICAL PROPERTIES OF TABLETS OF EXTRACT FROM SIMON POPLAR LEAVES

A. I. Denys, T. A. Hroshovi

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Summary: the influence of six quantitative factors on pharmaco-technological properties of tablets of extract from Simon Poplar leaves by the method of the direct pressing was researched.

Key words: excipients, Simon Poplar, tablets, direct pressing, mathematical planning of experiment.

Рекомендована д. фармац. наук, проф. Д. І. Дмитрієвським
615. 014: 615. 324: 599. 731.1-035.51

ОБГРУНТУВАННЯ ВИБОРУ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН ПРИ СТВОРЕННІ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВІ КРІОЛІОФІЛІЗОВАНОЇ КСЕНОДЕРМИ СВИНІ

© Ю. А. Равлів, Т. А. Groшовий

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Резюме: вивчено вплив 24-х допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості порошкових мас і таблеток на основі кріоліофілізованої ксенодерми свині.

Ключові слова: таблетки, допоміжні речовини, кріоліофілізована ксенодерма свині, математичне планування експерименту.

Вступ. Проблема створення високоефективних лікарських засобів на основі природної сировини, особливо тваринного походження, набуває все більшої актуальності. Джерелом структурних білків з широким спектром біологічної активності є компоненти шкіри свині, що містять макро- і мікроелементи та амінокислоти, а також поліпептидний епідермальний фактор росту, який прискорює проліферацію тканин, впливає на таксис клітин, запобігає утворенню рубців, прискорює епітелізацію шкіри, сприяє швидкому загоєнню ран [1, 2]. На даний час такий підхід використовується зовнішньо при опіках, післяопераційних ранах або після косметологічної процедури (шліфування, пілінг, дермабразія) [3].

Проте цікавим для дослідження залишається використання унікальних властивостей ксенодерми свині для терапії внутрішніх органів, оскільки подрібнений субстрат консервованої шкіри свині має гастропротекторну активність, яка проявляється в зниженні вірогідності утворення пептичних виразок при дії речовин з улцерогенною активністю, зниженні в сироватці крові інтенсивності показників ліпідної пероксидації, попередженні зниження активності ферментів антиоксидантного захисту в умовах експериментальної пептичної виразки шлунка. Введення подрібненого субстрату консервованої шкіри свині тваринам з експериментальним atopічним дерматитом супроводжувалось покращенням стану шкірного покриву та підвищенням резистентності клітинних мембран [4, 5].

Для проведення доклінічних та клінічних досліджень кріоліофілізованої ксенодерми свині необхідно створити раціональну лікарську форму – таблетки.

Мета роботи – вибір допоміжних речовин (ДР) для отримання таблеток на основі кріоліофілізованої ксенодерми свині.

Методи дослідження. Дослідження проводили з використанням субстрату кріоліофілізо-

ваної ксенодерми свині, отриманої за методикою проф. В. В. Бігуняка [6, 7]. Отримані в процесі кріоліофілізації шкірні частинки подрібнювали і просіювали через систему сит. В ході експерименту використовували порошок трьох фракцій (фактор А) – розміром частинок 1,0–1,5 мм (рівень a_1), розміром частинок 0,5–1,0 мм (рівень a_2) і суміш порошоків вказаних розмірів (рівень a_3). Отриманий порошок кріоліофілізованої ксенодерми свині має погані фармако-технологічні властивості (низьку текучість, малу насипну густину до і після ущільнення). В даному випадку при створенні таблеток доцільно використовувати метод вологої грануляції. Однак використання водних та спиртових розчинів зв'язувальних речовин призводить суттєвого набухання продукту і втрати ним фізичних і технологічних властивостей. Раціональним методом отримання таблеток є пряме пресування, яке можливе при використанні сучасного асортименту ДР.

З метою надання таблеткам здатності до розпадання використовували ДР з групи суперрозпушувачів (фактор В) – натрій кроскармелозу (рівень b_1), поліплаздон XL 10 (рівень b_2) і натрій карбоксиметилкрохмаль (рівень b_3). Для покращення технологічних властивостей порошкових сумішей використовували ДР з великою питомою поверхнею і адсорбційними властивостями (фактор С) – магній карбонат основний (рівень c_1), кавамакс W 7 (рівень c_2) і неуселін US 2 (рівень c_3). Для надання порошковій масі плинності використовували ДР з доброю текучістю (фактор D): таблетозу 80 (рівень d_1), манітол (рівень d_2), фарматозу DCL 14 (рівень d_3), лудіпрес (рівень d_4), колікоат IR (рівень d_5), лудіфлеш (рівень d_6), кальцію гідрофосфат безводний (рівень d_7), сорбіт (рівень d_8) і цукор-компрі О (рівень d_9).

Досліджували групу ДР на основі мікрокристалічної целюлози (МКЦ) і силіконової целюлози

(фактор E), які традиційно використовують для отримання таблеток методом прямого пресування: МКЦ 102 (рівень e_1), МКЦ 112 (рівень e_2), МКЦ 101 (рівень e_3), МКЦ 12 (рівень e_4), вітацель (рівень e_5), просолв 90 (рівень e_6), МКЦ 132 (рівень e_7), МКЦ 500 (рівень e_8) і просолв 50 (рівень e_9).

Першим етапом наших досліджень було вивчення як фармако – технологічних властивостей субстрату ксенодерми і допоміжних речовин, так і їх сумішей. Для цього приготували порошкові суміші, що містили 0,5 г субстрату ксенодер-

ми і 0,35 г допоміжних речовин і визначили їх фармако-технологічні властивості – насипну густину до і після ущільнення, плинність і кут природного відкосу. Дослідження проводили за фармакопейними методиками [8, 9]. Пресування здійснювали на лабораторній таблетковій машині. Для вивчення п'яти якісних факторів використовували математичне планування експерименту [10]. Матриця планування експерименту і результати дослідження таблеток субстрату ксенодерми наведено в таблиці 1.

Таблиця 1. П'ятифакторний план експерименту на підставі греко-латинського куба другого порядку та результати дослідження порошкових мас і таблеток ксенодерми свині

	A	B	C	D	E	y_1	y_2	y_3	y_4	y_5	y_6	y_7	y_8
1	a_1	b_1	c_1	d_1	e_1	0,35	0,51	23,52	4,53	26	72,1	0,79	1,0
2	a_1	b_2	c_1	d_5	e_2	0,32	0,43	41,17	4,63	78	152	0,19	1,0
3	a_1	b_3	c_1	d_9	e_3	0,39	0,54	14,70	4,78	36	103	0,19	3,0
4	a_1	b_1	c_2	d_2	e_4	0,38	0,55	20,58	5,46	27	98	0,60	1,0
5	a_1	b_2	c_2	d_6	e_5	0,38	0,54	32,35	7,49	23	89	0,40	3,0
6	a_1	b_3	c_2	d_7	e_6	0,37	0,51	29,41	9,99	53	141	0,19	3,0
7	a_1	b_1	c_3	d_3	e_7	0,37	0,51	26,47	8,78	59	198	0,15	2,0
8	a_1	b_2	c_3	d_4	e_8	0,37	0,49	14,70	7,77	66	204	0,19	3,5
9	a_1	b_3	c_3	d_8	e_9	0,37	0,52	29,41	10,07	64	231	0,19	15,0
10	a_2	b_1	c_1	d_4	e_9	0,35	0,45	20,58	12,67	22	74,8	1,19	3,5
11	a_2	b_2	c_1	d_8	e_7	0,35	0,35	29,41	8,16	38	178	0,19	5,0
12	a_2	b_3	c_1	d_3	e_8	0,34	0,45	20,58	6,48	19	83	0,39	3,0
13	a_2	b_1	c_2	d_5	e_3	0,35	0,49	26,47	9,24	28	146	0,19	2,5
14	a_2	b_2	c_2	d_9	e_1	0,35	0,47	26,47	12,27	37	152	0,99	1,0
15	a_2	b_3	c_2	d_1	e_2	0,32	0,45	41,17	6,81	39	172	0,39	2,0
16	a_2	b_1	c_3	d_6	e_6	0,34	0,44	23,52	12,43	66	273	0,40	7,0
17	a_2	b_2	c_3	d_7	e_4	0,35	0,47	20,58	12,83	76	157	0,19	2,0
18	a_2	b_3	c_3	d_2	e_5	0,35	0,45	29,41	13,56	34	120	0,19	1,0
19	a_3	b_1	c_1	d_7	e_5	0,36	0,52	26,47	10,54	24	88	0,99	2,0
20	a_3	b_2	c_1	d_2	e_6	0,36	0,49	32,35	8,75	37	106	0,59	4,0
21	a_3	b_3	c_1	d_6	e_4	0,37	0,49	23,52	7,07	29	115	0,39	3,0
22	a_3	b_1	c_2	d_8	e_8	0,36	0,49	20,58	8,68	28	90	0,78	3,0
23	a_3	b_2	c_2	d_3	e_9	0,34	0,53	29,41	8,52	55	201	0,19	3,0
24	a_3	b_3	c_2	d_4	e_7	0,35	0,51	17,64	6,95	25	104	1,13	2,5
25	a_3	b_1	c_3	d_9	e_2	0,30	0,42	20,58	11,19	61	238	0,19	4,0
26	a_3	b_2	c_3	d_1	e_3	0,37	0,53	20,58	8,1	56	267	0,15	4,0
27	a_3	b_3	c_3	d_5	e_1	0,37	0,49	14,70	6,17	58	166	0,19	15,0

Примітки: y_1 – вільна насипна густина порошкових сумішей, г/см³; y_2 – насипна густина порошкових сумішей після ущільнення, г/см³; y_3 – плинність порошкових сумішей, г/с; y_4 – однорідність маси таблеток, ±%; y_5 – стійкість таблеток до роздавлювання, Н; y_6 – стійкість таблеток до роздавлювання після пресування при питомому тиску 400 МПа, Н; y_7 – стираність таблеток, %; y_8 – розпадання, хв.

Результати й обговорення. На підставі результатів дисперсійного аналізу експериментальних даних та порівнянь рівнів вивчених факторів зробили висновки про їх вплив на основні фармако-технологічні показники порошкових мас і таблеток кріоліофілізованої ксенодерми свині. Встановлено, що найбільше значення вільної насипної густини порошкової маси кріоліофілізованої ксенодерми свині от-

римали при використанні частинок розміром 1,5-2,0 мм. Серед розпушувачів найбільше значення вільної насипної густини забезпечувало використання натрію карбоксиметилкрохмалю, серед зразків мікрокристалічної целюлози – МКЦ 101 і МКЦ 12. Інші вивчені групи допоміжних речовин (фактори C і D) статистично не відрізняються за впливом на вільну насипну густину.

За результатами проведеного дослідження порошкових мас на ущільнення після усадки можна стверджувати, що найбільше значення насипної густини забезпечує використання частинок розміром 1,0-1,5мм (0,51 г/см³), натрію карбоксиметилкрохмалю (0,49 г/см³), кавамаксу W 7 (0,50 г/см³), кальцію гідрофосфату безводного (0,50 г/см³) і МКЦ 101 (0,52 г/см³).

При дослідженні порошкових мас з кріоліофілізованої ксенодерми свині на плинність встановлено, що найкращий показник отримано при додаванні частинок суміші різних фракцій (22,87 г/с), натрію кроскармелози (23,19 г/с), неуселіну US 2 (22,21 г/с) лудіпресу (17,64 г/с), цукру-компрі О (20,5 г/с), МКЦ 500 (18,62 г/с), МКЦ 101 (20,6 г/с) і МКЦ 102 (20,6 г/с).

Після пресування таблеток кріоліофілізованої ксенодерми свині встановлено, що заповнення матриці у багатьох серіях дослідів проходило нерівномірно.

Кращі значення щодо однорідності маси отриманих таблеток відмітили при використанні частинок розміром 1,0-1,5мм ($\pm 7,05\%$), які мають перевагу на сумішшю ($\pm 8,44\%$) і фракцією порошоків 0,5-1,5 мм ($\pm 10,49\%$).

При застосуванні розпушувачів найменше значення відносного стандартного відхилення від середньої маси таблеток визначили при додаванні натрію карбоксиметилкрохмалю ($\pm 7,98\%$), який має перевагу над поліплаздом ХЛ 10 ($\pm 8,725\%$) і натрієм кроскармелозою ($\pm 9,28\%$). Серед дрібнодисперсних порошоків кращий результат отримано при використанні магнію карбонату основного ($\pm 7,51\%$), що має перевагу над кавамаксом W 7 ($\pm 8,37\%$) і неуселіном US 2 ($\pm 10,1\%$).

Ранжований ряд переваг для речовин фактора D за впливом на однорідність маси має наступний вигляд: таблетоза 80 ($\pm 6,48\%$) = колікоат ІР ($\pm 6,68\%$) > фарматоза DCL 14 ($\pm 7,92\%$) > сорбіт ($\pm 8,97\%$) = лудіфлеш ($\pm 8,99\%$) = лудіпрес ($\pm 9,13\%$) = манітол ($\pm 9,25\%$) = цукор-компрі О ($\pm 9,41\%$) > кальцію гідрофосфат безводний ($\pm 11,12\%$).

Ефективність дії зразків МКЦ можна зобразити в наступній послідовності: МКЦ 101 ($\pm 7,37\%$) = МКЦ 112 ($\pm 7,54\%$) = МКЦ 102 ($\pm 7,65\%$) = МКЦ 132 ($\pm 7,95\%$) > МКЦ 12 ($\pm 8,45\%$) > МКЦ 500 ($\pm 10,35\%$) = просолв 90 ($\pm 10,39\%$) = просолв 50 ($\pm 10,42\%$) = вітацель ($\pm 10,53\%$).

При пресуванні таблеток на лабораторній таблетковій машині через нерівномірне заповнення матриці порошковою масою їх стійкість до роздавлювання була невисокою. Тільки в 11-ти серіях дослідів із 27 досліджуваних показник був найбільшим 50 Н. Встановлено, що найбільш стійкі до роздавлювання таблетки отримали при ви-

користанні частинок розміром 1,0-1,5 мм (середнє значення 48,0 Н), поліплазду ХЛ 10 (51,8 Н), неуселіну US 2 (65,9 Н), колікокоату ІР (54,7 Н), таблетоза 80 (52,7 Н), кальцію гідрофосфату безводного (51,0 Н), МКЦ 112 (59,3 Н) і просолву 90 (52 Н).

Стійкість до роздавлювання таблеток є одним із основних показників, що характеризує порошкову масу до пластичної деформації і зчеплення. Ми провели дослідження таблеток кріоліофілізованої ксенодерми свині, які були спресовані на гідравлічному пресі при питомому тиску 400 МПа, при цьому маса таблеток у всіх серіях дослідів була однаковою.

Встановлено, що з порошкових мас вдається отримувати таблетки з високою стійкістю до роздавлювання. При використанні будь-якої із вивчених ДР отримували таблетки із стійкістю до роздавлювання більше 100 Н. Найміцнішими виявились таблетки при використанні суміші порошку різних розмірів (152,7 Н), поліплазду ХЛ 10 (167,3 Н), неуселіну US 2 (206,0 Н), таблетоза 80 (170,3 Н), сорбіту (166,3 Н), цукру-компрі О (164,3 Н), МКЦ 112 (187,3 Н), просолву 90 (173,3 Н) і просолу 50 (168,9 Н).

Спресовані на таблетковій машині таблетки кріоліофілізованої ксенодерми свині з стійкістю до роздавлювання менше 50 Н мали високе значення стираності (2-5%), а з міцністю менше 25 Н повністю руйнувались під час випробування. Спресовані таблетки при питомому тиску 400 МПа виявились стійкими до стирання в процесі випробування, тільки у двох серіях стираність таблеток була більшою 1%. Найбільш стійкими до стираності виявились таблетки кріоліофілізованої ксенодерми свині, виготовлені з частинок розміром 1,0-1,5 мм (0,32%) і вміщують в своєму складі поліплазду ХЛ 10 (0,34%), неуселін US 2 (0,20%), колікоат ІР (0,19%) фарматозу DCL 14 (0,24%), сорбіт (0,38%), МКЦ 101 (0,17%), МКЦ 112 (0,19%) і МКЦ 12 (0,39%).

Отримані таблетки кріоліофілізованої ксенодерми свині у більшості серій дослідів розпадалися протягом 5 хвилин. Із вивчених ДР час розпаданя отриманих таблеток сповільнюють неуселін US 2 (середнє значення 5,9 хв), колікоат ІР (6,1 хв), сорбіт (7,6 хв), МКЦ 102 (5,7 хв) і просолв 50 (7,2 хв). При використанні інших вивчених речовин час розпаданя отриманих таблеток складає 2-3 хвилини.

Проведені дослідження показали, що для отримання таблеток кріоліофілізованої ксенодерми свині методом прямого пресування найбільшою мірою необхідно досягти однорідності їх маси і стійкості до роздавлювання. Важливим показником їх якості є також середня маса, сила виштовхування таблеток та прилипання до

прес-інструменту. За цими показниками найкращі результати отримали при використанні порошку розміром частинок 1,0-1,5 мм. Серед розпушувальних речовин однаковою мірою проявляють ефективність поліплаздон ХЛ 10 та натрій карбоксиметилкрохмаль. Неуселін US 2 найбільшою мірою сприяє підвищенню стійкості таблеток до роздавлювання, покращує процес пресування таблеток, однак погіршує їх однорідність маси. Ця речовина вимагає більш детального дослідження при створенні таблеток кріоліофілізованої ксенодерми свині. Таблетоза 80, колікоат IR і МКЦ 112 забезпечують найкраще значення за відносного стандартного відхилення таблеток. Заслужують подальшого вивчення МКЦ 101 і МКЦ 102, які покращують

однорідність маси таблеток кріоліофілізованої ксенодерми свині. Кількісне співвідношення перерахованих ДР в складі таблеток кріоліофілізованої ксенодерми свині вимагає подальшого експериментального дослідження.

Висновки. 1. Проведені дослідження дозволили встановити вплив 3 розмірів субстрату кріоліофілізованої ксенодерми свині і 24 допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості порошкових мас і таблеток на основі кріоліофілізованої ксенодерми свині.

2. Найкращі результати отримано з ксенодерми розміром частинок 1,0-1,5 мм та наступних допоміжних речовин: поліплаздону ХЛ 10, натрію карбоксиметилкрохмалю, неуселіну US 2, таблетози 80, колікоату IR, МКЦ 112 та МКЦ 101.

Література

1. Гуда Н. В. Вміст амінокислот та мікроелементів у кріоліофілізованій ксеноскірі як показник її біологічної активності / Н. В. Гуда, А. В. Цимбалюк // Медична хімія. – 2012. – № 1. – С. 70-72.
2. Дем'яненко В. В. Біофізичні властивості полімерних матеріалів і перспективи їх використання в медицині: матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Современные вопросы лечения термических поражений и их последствий» / В. В. Дем'яненко, В. М. Таран, В. В. Хаба – Донецк: Nord Press, 2005. – С. 20–21
3. Бігуняк В. В. Застосування комбінованого генетично неоднорідного субстрату в хірургічній дермопластиці / В. В. Бігуняк, В. В. Дем'яненко, Н. О. Старикова // Шпитальна хірургія. – 2007. – № 2. – С. 52–56.
4. Подрібнений субстрат кріоконсервованої ксеноскіри: новий технологічний етап системної тканинної терапії / В. В. Бігуняк, В. В. Дем'яненко, І. М. Кліщ, Ю. С. П'ятницький // Здобутки клінічної та експериментальної медицини: збірник матеріалів конф. (4 червня 2009 р.). – Тернопіль: Укрмедкнига, 2009. – С. 52-53.
5. Перспективи створення лікарських засобів на основі ксенодерми свині: матеріали 4-ї науково-практичної конференції з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних про-

цесів створення лікарських препаратів» (29-30 вересня 2011 року) / Ю. А. Равлів, А. В. Бігуняк, Т. А. Грошовий, В. В. Дем'яненко. – Тернопіль: ТДМУ, 2011. – С. 170.

6. Пат. 36675 У. Україна. МПК (2006) А61К 35/36 G01N 13/00 G01N 21/00 Біоадсорбент / Бігуняк В. В., Дем'яненко В. В., П'ятницький Ю. С., Денищук П. А.); заявл. 08.05.2008; опубл. 10.11.2008, Бюл № 21.

7. Біоактивний засіб („Біопласт ВDP”). Україна / Бігуняк В. В., Дем'яненко В. В., П'ятницький Ю. С.– № а 2008 01834 від 12.02.2008 р.

8. Державна Фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-ше вид. – Харків: РІПЕГ, 2001. – 556 с.

9. 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. – 280 с.

10. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / [Грошовий Т. А., Марценюк В. П., Кучеренко Л. І. та ін.]; під ред. Т. А. Грошового. – Тернопіль: ТДМУ, Укрмедкнига, 2008. – 367 с.

ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ ПРИ СОЗДАНИИ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВАНИИ КРИОЛИОФИЛИЗИРОВАННОЙ КСЕНОДЕРМЫ СВИНЬИ

Ю. А. Равлив, Т. А. Грошовый

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

Резюме: изучено влияние 24-х вспомогательных веществ на фармако-технологические свойства порошковых масс и таблеток на основании криолиофилизированной ксенодермы свиньи.

Ключевые слова: таблетки, вспомогательные вещества, криолиофилизированная ксенодерма свиньи, математическое планирование эксперимента.

SUBSTANTIATION OF THE CHOICE OF EXCIPIENTS AT THE CREATING OF TABLETS ON THE BASIS OF KRIOLIOFILIZAT XENODERM OF PIG

Yu. A. Ravliv, T. A. Hroshovi

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Summary: the effect of 24 excipients in the pharmaco-technological properties of powder mass and tablets based on krioliofilizat xeroderm of pig was studied.

Key words: tablet, excipients, krioliofilizat xenoderm of pig, mathematical experiment of planning.

ВИБІР ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН З МЕТОЮ ОТРИМАННЯ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВІ ЕКСТРАКТУ КОРИ ОСИКИ ТА ВІСМУТУ СУБЦИТРАТУ

© О. І. Онишків, Т. А. Groшовий

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

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

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

Вступ. Відповідно до сучасних принципів фармакотерапії, програма лікування будь-якого захворювання включає два основних напрямки: етіотропний, націлений на усунення основної причини виникнення хвороби і патогенетичний, метою якого є адекватна фармакологічна корекція усіх ланок патогенезу.

Основними завданнями при лікуванні виразкової хвороби шлунка є усунення симптомів загострення даного захворювання (болю та диспептичних розладів), досягнення в найкоротші терміни загоєння виразкового дефекту та попередження його рецидивів [1, 2].

У патогенезі виразкової хвороби шлунка останніми роками великого значення надають хелікобактерній інфекції, яка в 60 – 80 % випадків є причиною виникнення виразок шлунка. Незважаючи на наявність низки потужних антибактеріальних засобів, лікування хворих з *Helicobacter pylori*-асоційовною патологією є досить складним, що пов'язано як з властивостями самої бактерії, так і з середовищем її заселення. До складу схем антихелікобактерної терапії рекомендовано включати вісмуту субцитрат (ВС), ефективність якого щодо *Helicobacter pylori* є беззаперечною [3, 4]. Під впливом ВС бактерії втрачають здатність до адгезії, при цьому його антиадгезивна активність проявляється при концентрації у 1000 разів меншій, ніж при застосуванні інших антихелікобактерних препаратів. Поряд з антимікробною дією, ВС сприяє зниженню впливу факторів агресії в травному каналі завдяки підвищенню стійкості слизової оболонки шлунка до дії хлористоводневої кислоти шляхом зміцнення мукозно-бікарбонатного бар'єра, а також знижує пептичну активність соку внаслідок утворення комплексних сполук вісмуту з пепсином [5].

Для потенціювання фармакологічної дії вісмуту субцитрату доцільно його поєднувати з екст-

рактом кори осики. В фармакологічних експериментах на тваринах доведено, що екстракт кори осики як при профілактичному введенні тваринам з гострими виразками, так і в разі лікування виразкової хвороби хронічного характеру, має виражену гастропротекторну дію. Також доведена антисекреторна дія екстракту кори осики, яка полягає у пригніченні секреції шлункового соку в базальній частині шлунка. Ця властивість екстракту і зумовлює його цитопротекторну дію, тобто захист слизової оболонки від шкідливого впливу ульцерогенних речовин [6].

У зв'язку з цим, актуальною є проблема розробки складу і технології нового вітчизняного комбінованого препарату противиразкової дії на основі екстракту кори осики та вісмуту субцитрату.

Мета роботи – вивчення різних груп допоміжних речовин (ДР) для отримання таблеток на основі екстракту кори осики та вісмуту субцитрату методом прямого пресування.

Методи дослідження. При розробці складу комбінованого лікарського препарату, який містить сухий екстракт кори осики та вісмуту субцитрат, необхідно здійснити відбір ДР, використання яких покращить плинність і пресованість порошкової маси, а також дозволить отримати таблетки методом прямого пресування. Загалом було вивчено вплив 16-ти ДР, умовно згрупованих відповідно до функціональних призначень: група А – порошокоподібні зразки мікрокристалічної целюлози (МКЦ) (a_1 – МКЦ 102, a_2 – МКЦ 12, a_3 – МКЦ 112, a_4 – Prosolv 90); група В – структуроутворюючі речовини на основі цукрів (b_1 – Ludipress, b_2 – Ludiflash, b_3 – цукор Compri, b_4 – Pharmatose DCL 21); група С – розпушуючі речовини (c_1 – Polyplasdone XL 10, c_2 – натрію кроскармелоза, c_3 – натрію карбоксиметилкрохмаль, c_4 – Sundinone K 15); група D – ковзні речовини (d_1 – кремнію діоксид, d_2 – магнію карбонат основний, d_3 – тальк, d_4 – неуселін US 2). При проведенні досліджень використовували

один із планів дисперсійного аналізу – 4x4 греко-латинський квадрат [7]. Відгуками слугували якість процесу пресування, зовнішній вигляд, однорідність маси таблеток, їх стійкість до роздав-

лювання, стираність та розпадання [8, 9]. Матриця планування експерименту та результати дослідження таблеток на основі екстракту кори осики та вісмуту субцитрату наведено в таблиці 1.

Таблиця 1. Чотирифакторний експеримент на основі греко-латинського квадрату та результати дослідження таблеток екстракту кори осики та вісмуту субцитрату

№ за/п	A	B	C	D	y ₁	y ₁ '	y ₂	y ₂ '	y ₃	y ₃ '	y ₄	y ₄ '	y ₅	y ₅ '	y ₆	y ₆ '	D ₁	D ₂
1	a ₁	b ₁	c ₁	d ₁	4	3	3	4	3,65	3,62	389	378	0,34	0,33	2	3	0,87	0,68
2	a ₁	b ₂	c ₂	d ₄	3	4	4	3	4,51	4,49	367	375	0,28	0,29	3	2	0,45	0,61
3	a ₁	b ₃	c ₃	d ₂	4	5	5	4	3,10	3,13	214	222	0,66	0,64	15	16	0,00	0,00
4	a ₁	b ₄	c ₄	d ₃	3	2	2	3	4,74	4,71	466	458	0,46	0,44	17	18	0,00	0,00
5	a ₂	b ₁	c ₂	d ₃	4	5	5	4	2,70	2,67	251	260	0,37	0,36	3	4	0,85	0,90
6	a ₂	b ₂	c ₁	d ₂	5	4	4	5	2,10	2,08	234	240	0,45	0,43	5	6	0,88	0,85
7	a ₂	b ₃	c ₄	d ₄	3	2	2	3	5,07	5,04	437	440	0,44	0,45	12	13	0,00	0,00
8	a ₂	b ₄	c ₃	d ₁	2	3	3	2	5,97	5,94	489	495	0,34	0,35	17	16	0,00	0,00
9	a ₃	b ₁	c ₃	d ₄	2	3	3	2	2,00	2,02	462	470	0,22	0,20	9	8	0,00	0,68
10	a ₃	b ₂	c ₄	d ₁	3	4	4	3	2,73	2,70	464	458	0,34	0,32	19	18	0,00	0,00
11	a ₃	b ₃	c ₁	d ₃	4	5	5	4	5,72	5,70	488	476	0,89	0,87	6	7	0,00	0,00
12	a ₃	b ₄	c ₂	d ₂	5	4	4	5	2,95	2,92	259	271	0,10	0,12	10	9	0,84	0,82
13	a ₄	b ₁	c ₄	d ₂	5	4	4	5	5,84	5,82	409	398	0,18	0,19	17	16	0,00	0,00
14	a ₄	b ₂	c ₃	d ₃	4	5	5	4	3,44	3,41	341	329	0,31	0,33	10	9	0,79	0,85
15	a ₄	b ₃	c ₂	d ₁	4	3	3	4	8,15	8,12	297	315	0,36	0,34	5	6	0,00	0,00
16	a ₄	b ₄	c ₁	d ₄	3	4	4	3	6,80	6,77	478	487	0,17	0,18	2	3	0,00	0,00

Примітки: y₁, y₁' – якість процесу пресування першої і другої серії таблеток відповідно, бал; y₂, y₂' – зовнішній вигляд таблеток першої і другої серії таблеток відповідно, бал; y₃, y₃' – однорідність маси таблеток першої і другої серії таблеток відповідно, ±%; y₄, y₄' – стійкість таблеток до роздавлювання першої і другої серії таблеток відповідно, Н; y₅, y₅' – стираність таблеток першої і другої серії таблеток відповідно, %; y₆, y₆' – розпадання таблеток першої і другої серії таблеток відповідно, хв; D₁, D₂ – функція бажаності таблеток першої і другої серії таблеток відповідно.

Результати й обговорення. Результати статистичної обробки даних дослідження процесу пресування та зовнішнього вигляду таблеток на основі екстракту кори осики та вісмуту субцитрату показали, що найсуттєвіший вплив на вивчені показники мала лише група ковзних речовин. Ранжований ряд переваг для речовин даної групи, який відображає ступінь їхнього впливу на значення відгуків y₁ та y₂, виглядає так: магнію карбонат основний (4,5) > тальк (4,0) > кремнію діоксид (3,25) > неуселін US 2 (3,1).

Отримані таблетки екстракту кори осики з вісмуту субцитратом контролювали на однорідність маси (y₃) відповідно до вимог Державної Фармакопеї України [8, 9]. Результати досліджень показали, що на даний показник найбільше впливає група порошкоподібних зразків МКЦ, причому кращий результат отримували при додаванні речовин марок МКЦ 112 (3,34 %), МКЦ 12 (3,94 %) та МКЦ 102 (3,99 %), їм поступається Prosolv 90 (6,04 %).

Також суттєвий вплив на досліджуваний показник якості отриманих таблеток має група структуроутворюючих речовин на основі цукрів. Ранжований ряд переваг для ДР цієї групи мож-

на представити так: b₂ (3,18 %) > b₁ (3,54 %) > b₃ (5,1 %) > b₄ (5,5 %). Отже, найкращі результати відхилення від середньої маси забезпечує Ludiflash та Ludipress, які значно перевищують Pharmatose DCL 21 та цукор Compri.

На третьому місці за впливом на однорідність маси таблеток екстракту кори осики з вісмуту субцитратом знаходиться група ковзних речовин. При порівнянні середніх значень отриманих результатів досліджень можна побудувати наступний ряд переваг: магнію карбонат основний (3,49 %) > тальк (4,13 %) > неуселін US 2 (4,58 %) > кремнію діоксид (5,11 %).

Результати дослідження однорідності маси таблеток показали, що в меншій мірі даний показник залежить від розпушувальних ДР. Мінімальне відхилення від середньої маси таблетки забезпечує натрію карбоксиметилкрохмаль (3,62 %), близькі результати отримали при використанні таких розпушувачів, як Polyplasdone XL 10 (4,55 %), натрію кроскармелози (4,55 %) та Sundinone K 15(4,58 %).

Результати статистичної обробки даних дослідження стійкості таблеток на екстракту кори осики та вісмуту субцитрату до роздавлювання по-

казали статистичну значимість усіх вивчених груп ДР. Домінтний вплив на даний показник якості таблеток має тип ковзної речовини, причому найміцнішими були таблетки, до складу яких ввели неуселін US 2 (439 Н), який в 1,07 раза переважає кремнію діоксид (410 Н), в 1,14 раза – тальк (383 Н) та в 1,56 раза – магнію карбонат основний (280 Н).

Серед ДР групи розпушуючих речовин найкращі результати стійкості таблеток до роздавлення забезпечував Sundinone K 15 (441 Н), гірші значення даного показника спостерігалися при використанні Polyplasdone XL 10 (396 Н) і натрію карбоксиметилкрохмалю (337 Н). Найменша міцність була у таблеток, до складу яких входила натрію кроскармелооза (299 Н).

У групі наповнювачів на першому місці за позитивним впливом на стійкість таблеток до роздавлення з великим відривом від усіх інших ДР розмістилася Pharmatose DCL 21 (425 Н), за нею – Ludipress (377 Н) і цукор Comprі (361 Н), а на останньому місці – Ludiflash (351 Н).

Найменш суттєвий вплив на досліджуваний показник мали речовини, які згруповані у групу А. Найстійкішими до роздавлення виявилися таблетки, до складу яких входила МКЦ 112 (418 Н), меншу міцність забезпечував Prosolv 90 (381 Н), найменша стійкість до роздавлення була у таблеток, які містили МКЦ 102 (358 Н) та МКЦ 12 (355 Н).

Також важливим показником якості таблеток є стиранисть (y_5). На даний відгук найбільш вагомий і однаковий за величиною вплив мають дві групи ДР – структуроутворювачі на основі цукрів та ковзні речовини.

Аналізуючи результати статистичних даних дисперсійного аналізу щодо впливу на стиранисть готових таблеток структуроутворюючих речовин на основі цукрів, можна відмітити, що найкращі результати стиранисті були у серіях, до складу яких входили Pharmatose DCL 21 (0,27 %) та Ludipress (0,27 %), дещо гірші – з Ludiflash (0,34 %). Найгірші результати стиранисті спостерігалися у таблетках, які містили в своєму складі цукор Comprі (0,58 %).

Серед ковзних речовин найменшу втрату маси таблеток при стиранисті отримували при використанні неуселіну US 2 (0,27 %), йому дещо поступаються кремнію діоксид (0,34 %) та магнію карбонат основний (0,34 %). Останнє місце щодо впливу на досліджуваний показник займає тальк (0,5 %).

За ступенем впливу на стиранисть таблеток на основі екстракту кори осики та вісмуту субцитрату порошкоподібні марки МКЦ можна розмістити наступним чином: Prosolv 90 (0,25 %) > МКЦ 112 (0,38 %) > МКЦ 12 (0,39 %) > МКЦ 102

(0,43 %).

Щодо групи розпушуючих речовин, то при введенні до складу розроблених таблеток натрію карбоксиметилкрохмалу отримали найкращі результати стиранисті – 0,27 %, меншою мірою впливали Sundinone K 15 та Polyplasdone XL 10, які забезпечили близькі результати – 0,35 та 0,38 % відповідно. Їм дещо поступався натрію карбоксиметилкрохмаль – 0,45 %.

Дисперсійний аналіз експериментальних даних щодо розпадання таблеток екстракту кори осики з вісмуту субцитратом показав статистичну значущість всіх досліджуваних ДР. Найсуттєвіший вплив на процес розпадання отриманих таблеток мали розпушувальні речовини. Найшвидше розпадалася таблетки, до складу яких входили Polyplasdone XL 10 (4,2 хв) та натрію кроскармелооза (5,2 хв), незадовільні результати отримали при використанні натрію карбоксиметилкрохмалу (12,5 хв) та Sundinone K 15 (16,2 хв).

При вивченні впливу ковзних речовин на процес розпадання досліджуваних таблеток встановлено, що тривалість даного процесу для таблеток, які містять неуселін US 2, складає 6,5 хв. Всі інші ДР щодо впливу на результати відгуку y_6 можна розмістити в наступній послідовності: тальк (9,2 хв) > кремнію діоксид (10,7 хв) > магнію карбонат основний (11,7 хв).

За ступенем впливу на тривалість розпадання таблеток на основі екстракту кори осики та вісмуту субцитрату наповнювачі можна розмістити в такій послідовності: Ludipress (7,7 хв) > Ludiflash (9,0 хв) > цукор Comprі (10,0 хв) > Pharmatose DCL 21 (11,5 хв).

У групі порошкоподібних зразків МКЦ на першому місці за позитивним впливом на тривалість досліджуваного процесу з невеликим відривом від усіх інших речовин розміщується Prosolv 90 (8,5 хв), абсолютно однакові результати отримали при використанні речовин марки МКЦ 102 (9,5 хв) та МКЦ 12 (9,5 хв), їм поступається МКЦ 112 (10,7 хв).

Проведені експериментальні дослідження дозволили встановити вплив допоміжних речовин на основні показники якості таблеток.

Вибір кращих ДР здійснювали з використанням функції бажаності [7]. За допомогою шкали отримані результати досліджень переводили у безрозмірні величини. Безрозмірні значення перемножували, а корінь 6-го ступеня добутку піддавали дисперсійному аналізу. Отримані в результаті проведених перетворень значення дозволили відібрати ряд ДР, які забезпечують необхідні фармако-технологічні показники якості таблеток на основі екстракту кори осики та вісмуту субцитрату, а саме: МКЦ 102,

Prosolv 90, Ludipress, натрію кроскармелозу, тальк, неуселін US 2 та магнію карбонат основний.

Висновки. 1. Проведено дослідження з метою отримання таблеток на основі екстракту кори осики та вісмуту субцитрату.

2. Вивчено вплив чотирьох груп допоміжних речовин на фармако-технологічні показники

якості таблеток екстракту кори осики та вісмуту субцитрату.

3. На підставі результатів, отриманих з використанням функції бажаності, відібрано ряд допоміжних речовин для подальших досліджень з метою оптимізації складу і технології таблеток екстракту кори осики та вісмуту субцитрату методом прямого пресування.

Література

1. Палій І. Г. Вісмуту субцитрат: роль і місце у фармакоterapiї захворювань шлунка та дванадцятипалої кишки / І. Г. Палій, С. В. Заїка // Сучасна гастроентерологія. – 2011. – № 3 (59). – С. 64–69.
2. Передерий В. Г. Язвенная болезнь. Прошлое, настоящее, будущее / В. Г. Передерий, С. М. Ткач, С. В. Скопиченко. – К., 2003. – 256 с.
3. Vakil N. Helicobacter pylori treatment: new wine in old bottles / N. Vakil / Am. J. Gastroenterol. – 2009. – N 104 (1). – P. 26–30.
4. Рациональная фармакоterapia хронического гастрита / Е. С. Бурдина, О. Н. Минушкин, И. А. Зверков [и др.] // Эффективная фармакоterapia в гастроентерологии. – 2009. – № 1. – С. 6–12.
5. Гриценко І. І. Вітчизняний колоїдний субцитрат вісмуту – Гастро-норм – базисний препарат у комп-

лексному лікуванні пептичних виразок / І. І. Гриценко, М. Б. Щербиніна // Сучасна гастроентерологія. – 2001. – № 2 (4). – С. 27–30.

6. Осика як перспективне джерело нових лікарських засобів / О. І. Онишків, С. В. Ковальов, Н. В. Бородіна [та ін.] // Фармацевтичний часопис. – 2009. – № 3. – С. 16–22.

7. Математичне планування експерименту при проведенні експерименту наукових досліджень в фармації / [Т. А. Грошовий, В. П. Марценюк, Л. І. Кучеренко та ін.]. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2008. – 367 с.

8. Державна Фармакопея України / Державне п-во “Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-ше вид. – Х.: РІПЕГ, 2001.– 556 с.

9. Державна Фармакопея України: Доповнення 1 / Державне п-во “Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-ше вид. – Х.: РІПЕГ, 2004.– 520 с.

ВЫБОР ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ С ЦЕЛЬЮ ПОЛУЧЕНИЯ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВЕ ЭКСТРАКТА КОРЫ ОСИНЫ И СУБЦИТРАТА ВИСМУТА

О. И. Онышків, Т. А. Грошовый

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

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

Ключевые слова: таблетки, вспомогательные вещества, сухой экстракт коры осины, субцитрат висмута, основные показатели качества таблеток, математическое планирование эксперимента.

CHOICE OF EXCIPIENTS FOR PURPOSE OF CREATION OF TABLETS BASED ON EXTRACT ASPEN BARK AND BISMUTH SUBCITRATE

O. I. Onyshkiv, T. A. Hroshovyi

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

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

Key words: tablets, excipients, dry aspen bark extract, bismuth subcitrate, basic indices of tablets, mathematical planning of experiment.

ОБҐРУНТУВАННЯ ПРИДАТНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ СУБСТАНЦІЇ РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ ТА ЇЇ ВМІСТУ У СКЛАДІ МЕДИЧНИХ ОЛІВЦІВ МЕТОДОМ *IN VIVO*

© Л. І. Шульга, О. Ф. Пімінов, Т. С. Безценна

Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: висвітлено можливість застосування хлорофіліпту екстракту густого як біологічно активної субстанції при розробці складу медичних олівців стоматологічного призначення. Методом *in vivo* за рівнем репаративної активності обґрунтовано вміст рослинної субстанції у лікарському засобі.

Ключові слова: хлорофіліпту екстракт густий, медичні олівці, репаративна активність.

Вступ. В останні роки значну увагу приділяють пошуку нових антисептичних препаратів для досягнення позитивного результату при лікуванні захворювань пародонту та слизової оболонки порожнини рота. Впровадження нових поколінь антибактеріальних ліків вирішує проблему короткостроково, оскільки даний процес супроводжується селекцією резистентних штамів і утворенням нових механізмів стійкості мікроорганізмів. Останнє не стосується рослинних засобів та лікарських препаратів на основі біологічно активних субстанцій природного походження, які займають окреме місце у фармако-терапії стоматологічних хвороб [2, 5, 13, 14].

Антибактеріальний препарат хлорофіліпт, одержаний з листя евкаліпту кулястого та евкаліпту прутоподібного, має бактеріостатичну та бактерицидну активність щодо антибіотикостійких та антибіотикозалежних стафілококів. Він не чинить пригнічуючого впливу на нормальну мікрофлору людського організму, чим істотно відрізняється від антибіотиків широкого спектра дії [7, 15].

Отже, підвищити терапевтичну ефективність, спростити та полегшити проведення самостійного курсу лікування, порівняно з іншими лікарськими формами [8], може застосування у стоматологічній практиці медичних олівців з екстрактом хлорофіліпту.

Метою роботи було обґрунтування придатності застосування субстанції рослинного походження – хлорофіліпту екстракту густого у складі медичних олівців, а також проведення визначення його дієвої концентрації дослідженнями *in vivo*.

Методи дослідження. Об'єкти дослідження – серії медичних олівців, виготовлені екстемпорально та містили 1, 2, 3% хлорофіліпту екстракту густого відповідно.

Вивчення ранозагоювальної активності досліджуваних об'єктів проводили на моделі лінійної різаної рани, для відтворення якої шурали під барбаміловим наркозом паравертебрально в асептичних умовах за допомогою металевого скальпеля робили надріз довжиною 5,0 см на депільованій ділянці шкіри. Відразу накладали шви на відстані 1,0 см один від одного та обробляли шкіру 5 % розчином йоду.

Піддослідні тварини були розділені на 5 груп. Перша група – «контрольна патологія». Тваринам 2 – 4 груп лікування ран здійснювали олівцями, які містили хлорофіліпту екстракт густий 1, 2 та 3% відповідно. Тварин п'ятої групи лікували препаратом порівняння – олією з обліпихи. Нанесення досліджуваних засобів починали наступного дня після відтворення моделі впродовж 5 діб. Тварин контрольної групи не лікували. На шостий день експерименту тварин декапітували, вирізали шматочки шкіри з рубцем.

Випробування міцності зрощування країв рани проводили на спеціальному приладі – ранотензіометрі. Критерієм оцінки репаративної активності слугувала міцність зрощування країв рани. Репаративну активність розраховували за формулою:

$$PA = \frac{(\Delta M_{\delta} - \Delta M_{\kappa})}{\Delta M_{\kappa}} \times 100\%,$$

де PA – репаративна активність, %;
 ΔM_{δ} – навантаження, при якому розходився шов у тварин дослідної групи;

ΔM_{κ} – навантаження, при якому розходився шов у тварин контрольної групи.

Дослідження проводили, керуючись правилами гуманного поводження з тваринами Директиви Ради ЄС з питань захисту тварин, яких використовують для експериментальних та інших наукових цілей.

Результати й обговорення. Лікарські препарати на основі субстанції хлорофіліпту екстракту густого постачають на фармацевтичний ринок 3 вітчизняних виробника – ТОВ «Дослідний завод «ГНЦЛС», АТ «Галичфарм», АТ «Лекхім-Харків», а дієтичну добавку, профілактичний та косметичний засоби, які також містять дану рослинну субстанцію, пропонує споживачам ТОВ Фармацевтична фірма «Вертекс» (табл. 1). Зазначимо, що представлені засоби наявні у вигляді різних лікарських форм, серед яких домінують рідкі та тверді [4].

Незважаючи на начебто тривалий час випуску та медичного застосування препаратів на основі хлорофіліпту екстракту густого набувається удосконалення технології його одержання, створюються нові лікарські форми [1, 9].

Таблиця 1. Вітчизняні засоби на основі екстракту хлорофіліпту

№ за/п	Назва	Фірма-виробник
1	Хлорофіліпт, розчин спиртовий 10 мг/мл, флакони 100 мл	ТОВ «Дослідний завод «ГНЦЛС», м. Харків
2	Хлорофіліпт, розчин олійний 20 мг/мл, флакони 20 мл	
3	Хлорофіліпт, таблетки 12,5 мг, блістер № 10, блістер № 20, банка № 10	
4	Хлорофіліпт, таблетки 25 мг, блістер № 10, блістер № 20, банка № 10, контейнер № 40	
5	Хлорофіліпт спреї, контейнер 15 мл (0,002 г/мл)	
6	Хлорофіліпт, концентрат для ін'єкційного розчину спиртовий 2,5 мг/мл, ампули 2 мл № 10	
7	Хлорофіліпт, розчин олійний 2 %, флакони 30 мл	Корпорація «Артеріум»
8	Хлорофіліпт, розчин спиртовий 10 мг/мл, банка 100 мл, флакон 100 мл	АТ «Галичфарм», м. Львів
9	Евколек, супозиторії 0,05 г (екстракту хлорофіліпту густого) контурна стрічка, упаковка № 5, супозиторії 0,05 г контурна стрічка, упаковка № 10	АТ «Лекхім-Харків», м. Харків
10	Хлорофілін, таблетки для розсмоктування 25 мг, блістер № 20 в упаковці	ТОВ «Фармацевтична фірма «Вертекс», м. Харків
11	Травмоверт (хлорофіліпт з живокостом), косметичний крем-бальзам, банка полімерна 30 г, туба 25 г в упаковці	
12	Фітосвічки з хлорофіліптом (кількісний вміст екстракту хлорофіліпту густого – 0,03 г) 10 свічок по 1,5 г в упаковці	

Методика полягає у наступному: після видалення зубного каменя у ясенні кишені на 20 хвилин вводять туруни, змочені водно-спиртовим розчином хлорофіліпту і далі щоденно обробляють ясна 2 % олійним розчином до повного одужання [15].

Більш ефективним засобом лікування у вигляді аплікацій на уражену ділянку слизової оболонки ротової порожнини та на ясна, інстиляції в пародонтальні кишені є олійний розчин препарату, особливо при стоматитах, пародонтиті, хронічних періодонтитах та інших хворобах, у патогенезі яких, поряд з мікробним фактором, присутня порушена трофіка тканин.

У повідомленнях клініцисти підкреслюють, що провідну роль у розвитку запальних захворю-

вань пародонтальних тканин відіграє мікробний чинник, особливо на тлі зниження специфічних та неспецифічних механізмів загального і місцевого захисту [13]. На противагу цьому, встановлена багаторічним досвідом застосування загальна сприятлива дія препаратів хлорофіліпту на організм, стимулювання гуморального та фагоцитарного захисту, збільшення вмісту кисню у тканинах, поряд з антибактеріальним та етіотропним ефектом.

Отже, як активної діючої субстанції для створення лікарського засобу у вигляді медичних олівців для місцевої терапії запальних захворювань пародонту було обрано хлорофіліпту екстракт густий, якому характерна антибактеріальна та імуномодулювальна дія.

Першочерговим етапом створення лікарського засобу є встановлення концентраційного вмісту діючих речовин чи субстанцій. Вміст даної рослинної субстанції у лікарських препаратах хлорофіліпту, які застосовують у місцевій медикаментозній терапії запальних захворювань пародонту, становить 1 та 2% [3, 4, 15].

Мікробіологічним скринінгом встановлено, що починаючи з концентрації 2 % хлорофіліпту екстракт густий виявляє переважно мікробіцидні властивості щодо чутливих та антибіотикорези-

стентних штамів золотавого стафілокока. Також відмічено відсутність статистично значущих розбіжностей при порівняльному зіставленні вираженості антистафілококових властивостей розчинів хлорофіліпту 3 та 3,5 % [7].

Враховуючи вищевикладене, було виготовлено 3 серії медичних олівців на основі хлорофіліпту екстракту густого, які містили 1, 2, 3 % біологічно активної субстанції. Результати, одержані при вивченні ранозагоювальної активності медичних олівців на моделі лінійної різаної рани, представлено у таблиці 2.

Таблиця 2. Вплив олівців з хлорофіліпту екстрактом густим на загоєння різаної рани у щурів (n=6 у кожній групі)

Умови досліджу	ΔV , мл	РА, %
Контрольна патологія	487,50 ± 6,02	–
Олівці з хлорофіліпту екстрактом густим 1% + патологія	629,17 ± 11,14*/**	29,06
Олівці з хлорофіліпту екстрактом густим 2% + патологія	702,50 ± 7,72*/**	44,10
Олівці з хлорофіліпту екстрактом густим 3% + патологія	605,83 ± 13,32*/**	24,27
Олія обліпихи + патологія	503,33 ± 11,95	–

Примітки: ΔV – об'єм рідини, необхідний для розриву рубця; * – розбіжність, достовірна відносно контрольної патології, $p \leq 0,05$; ** – розбіжність, достовірна відносно препарату порівняння, $p \leq 0,05$.

Отримані дані дозволили виділити виразну репаративну дію всіх досліджуваних зразків медичних олівців з хлорофіліпту екстрактом густим, про що свідчило суттєве збільшення показника міцності рубця.

Найвиразніший ефект спостерігали при застосуванні олівців із вмістом хлорофіліпту екстракту густого 2 %, значення репаративної активності становило 44,10 %.

Хоча застосування медичних олівців з концентрацією хлорофіліпту екстракту густого 1 та 3 % і позначалося меншим впливом на перебіг репаративних процесів (РА – 29,06 % та 24,27 % відповідно), порівняно із дією зразків олівців із 2% субстанції рослинного походження, але було значно ефективнішим та перевищувало дію олії обліпихи, яку було використано у якості препарату порівняння. Необхідно також зазначити, що застосування олії обліпихи взагалі не привело

до статистично значущих, порівняно з групою «контрольної патології», змін показника міцності рубця.

Висновки. 1. Обґрунтовано раціональність використання хлорофіліпту екстракту густого як активної діючої субстанції при розробці складу нового лікарського препарату у вигляді медичних олівців.

2. Встановлено репаративну активність стоматологічних олівців з хлорофіліпту екстрактом густим на моделі лінійних різаних ран. За вираженістю ранозагоювального ефекту підібрано концентрацію рослинної субстанції у складі лікарського засобу, яка дорівнює 2 %.

3. Наявність репаративної активності медичних олівців з хлорофіліпту екстрактом густим вказує на можливість використання їх для усунення пошкоджень слизової оболонки ротової порожнини, чим допоможе вирішенню ряду актуальних питань терапевтичної стоматології.

Література

1. Балаев Т. А. Галенофиллипт – препарат из листьев эвкалипта прутовидного / Т. А. Балаев, Б. Л. Молдавер // Фармация. – 2008. – № 3. – С. 35-37.
2. Галенофиллипт®: новое качество известного препарата / Т. А. Балаев, И. Б. Бадюгина, Б. Л. Молдавер [и др.] // Российская оториноларингология. – 2010. – № 6. – С. 101-106.
3. Зилфикаров И. Н. Вопросы стандартизации препарата "Хлорофиллипта раствор в масле 2%" /

И. Н. Зилфикаров, О. В. Гунар // Фармация. – 2007. – № 3. – С. 7-9.

4. Компендиум 2011 – лекарственные препараты / под ред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторова. – К.: МОРИОН, 2011. – 2320 с.

5. Коритнюк Р. С. Деякі питання застосування лікарських рослин у якості місцевої протизапальної терапії при стоматологічних захворюваннях / Р. С. Коритнюк, О. Я. Коритнюк, С. А. Гладишева // Запорожский ме-

дицинский журнал. – 2011. – Т.13, № 6. – С. 106-109.

6. Лікарські форми у вигляді полімерних плівок як засіб лікування стоматологічних та інших захворювань слизової оболонки (огляд літератури та власних досліджень) / І. С. Гриновець, Т. Г. Калинюк, А. В. Магльованій, В. С. Гриновець // Журн. АМН України. – 2008. – Т. 14, № 2. – С. 336-343.

7. Мікробіологічне обґрунтування придатності хлорофіліпту для створення м'якої лікарської форми антиінфекційного призначення / І. Л. Дикий, В. М. Остапенко, Н. І. Філімонова [та ін.] // Вісник фармації. – 2005. – № 4. – С. 73-76.

8. Панкрушева Т. А. Лекарственные формы, используемые в местной терапии воспалительных заболеваний пародонта / Т.А. Панкрушева, Н.В. Автина, А.А. Панкрушев // Вестник новых медицинских технологий. – 2009. – Т. XVI, №1. – С.139-141.

9. Фитопрепарат антимикробного и противовоспалительного действия – Эвкалимин / О. А. Семкина, Т. А. Сокольская, И. И. Краснюк [и др.] // Хим.-фарм. журнал. – 2006. – Т. 40, № 8. – С. 52-56.

10. Хаджиева З. Д. Выбор оптимального состава композиции спрея на основе густого экстракта хлорофиллипта / З. Д. Хаджиева, И. Н. Зилфикаров, И. С. Крах-

малев // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2010. – № 22, Вып. 12/2. – С. 133-136.

11. Хаджиева З. Д. Изучение антимикробной активности и количественное определение биологически активных веществ в фитопластыре противовоспалительного действия / З. Д. Хаджиева, Е. А. Тернова // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2010. – № 22, Вып. 12/2. – С. 52-54.

12. Ярних Т. Г. Розробка складу та технології екстемпоральної емульсії з хлорофіліптом / Т. Г. Ярних, О. С. Данькевич // Вісник фармації. – 2011. – № 1. – С. 13-15.

13. Dorfer C. E. Antimicrobials for the treatment of aggressive periodontitis / C. E. Dorfer // Oral disease. – 2003. – Vol. 9 (1). – P. 51-53.

14. Site specific delivery system for treatment of periodontitis // A. Ahuja, S. Rahman, J. Ali, R.K. Khar // Indian J. of Pharm. Sci. – 2003. – Vol. 65 (2). – P. 106-112.

15. Some aspects of therapeutic efficiency of antibiotic Chlorophyllipt at extreme states in patients / V. L. Nadtoka, G. F. Ponomareva, O. Ya. Rul [et al.]. – Kharkov, 1997. – 28 p.

ОБОСНОВАНИЕ ПРИГОДНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СУБСТАНЦИИ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ И ЕЕ КОНЦЕНТРАЦИИ В СОСТАВЕ МЕДИЦИНСКИХ КАРАНДАШЕЙ МЕТОДОМ IN VIVO

Л. И. Шульга, А. Ф. Пиминов, Т. С. Безценная

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

Резюме: показана возможность использования хлорофиллипта экстракта густого в качестве биологически активной субстанции при разработке состава медицинских карандашей стоматологического назначения. Методом in vivo по уровню репаративной активности обоснована концентрация растительной субстанции в составе лекарственного средства.

Ключевые слова: хлорофиллипта экстракт густой, медицинские карандаши, репаративная активность.

THE SUBSTANTIATION OF USEABILITY OF PHYTOGENOUS SUBSTANCE AND ITS CONCENTRATION IN COMPOSITION OF MEDICAL PENCILS BY THE IN VIVO METHOD

L. I. Shulha, O. F. Piminov, T. S. Beztsenna

Institute of Pharmacy Professionals Qualification Improvement of National University of Pharmacy, Kharkiv

Summary: potential usage of the dense chlorophyllipt extract as a bioactive substance in developing of medical pencils composition was demonstrated. Concentration of phytoogenous substance in composition of the medicament was substantiated by the in vivo method on the grounds of reparative activity level.

Key words: dense chlorophyllipt extract, medical pencils, reparative activity.

РЕОЛОГІЧНЕ ВИВЧЕННЯ КОМБІНОВАНОГО ГЕЛЮ З ТІОКТОВОЮ КИСЛОТОЮ ТА АЛАНТОЇНОМ

© С. М. Коваленко, І. І. Баранова

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: дослідили структурно-механічні параметри гелевих композицій на основі карбомеру марки Ultrez-10 NF з тіоктовою кислотою та алантоїном. Встановлено, що розроблений комбінований гель має структуровану систему та задовільні споживчі властивості.

Ключові слова: гель, реограма, карбомер, діабетичні виразки.

Вступ. З кінця минулого століття тривають наукові дослідження з розробки високоефективних засобів місцевої дії. Доведено, що природа м'якої основи активно впливає на лікарські активні субстанції, причому можливе як посилення, так послаблення фармакологічної дії. Найпоширенішою формою на даний час є гідрогелі. Реологічні дослідження показали, що гідрогелі зберігають свою консистенцію при температурі шкіри людини, що забезпечує пролонгований ефект препаратів; більш рівномірно визволяються активні речовини, добре [1,7] розподіляються по шкірній поверхні, не проявляють токсичної та подразнювальної дії, мають задовільні сенсорні та споживчі властивості

Враховуючи значні переваги даної форми випуску перспективним є розробка гелю для лікування діабетичних виразок (ДВ). Для ефективного та швидкого загоєння ДВ нижніх кінцівок необхідні умови: метаболічна компенсація, контроль ранового та запального процесів (адекватна антибактеріальна терапія), розвантаження ураженої кінцівки, а також відносно збережений кровотік у ділянці ніг [2, 3, 4, 10].

Таким чином, для більш ефективного лікування ДВ необхідна комплексна терапія, що повинна включати як сучасні пероральні та парентеральні лікарські препарати, так і засоби місцевої дії [6,14]. На даний час найбільш розповсюдженими для лікування таких тяжких ускладнень цукрового діабету (ЦД) є лікарські препарати з тіоктовою кислотою, однак засоби місцевої дії з даною речовиною відсутні. Тому актуальним є розробка засобу з тіоктовою кислотою [15]. Іншою речовиною для розробки комбінованого гелю обрано алантоїн з вираженою репаративною активністю [8,9].

Мета дослідження – вивчення структурно-механічних параметрів гелевих композицій на ос-

нові карбомеру марки Ultrez-10 NF з тіоктовою кислотою та алантоїном.

Методи дослідження. Як об'єкти дослідження обрано гелеві зразки з тіоктовою кислотою та алантоїном, додатково використовували низку допоміжних речовин, необхідних при розробці гелевих основ або розчинення обраних активних речовин (карбомер марки Ultrez-10 NF, трометамол, пропіленгліколь) [8].

Структурно-механічні дослідження проводили на віскозиметрі BROOKFIELD DV-II+PRO з ротаційним шпинделем SC4-21 (США). Структурна в'язкість η (мПа·с) та напруга зсуву τ_r (Па) вимірювали при різних швидкостях зсуву $D\dot{\gamma}$ або $\dot{\gamma}$ (с⁻¹). З метою об'єктивного оцінювання реопараметрів за даними отриманих значень розраховано коефіцієнти динамічного розрідження (K_d) та механічної стабільності (МС) зразків гелів [16, 18]. Дослідження проведено при 20 об./хв та при 20 °С.

Рівень значення рН досліджуваних зразків визначали потенціометрично (ДФУ 1.2, 2.2.3) за допомогою приладу "pH Meter Metrohm 744" (Німеччина).

Результати й обговорення. За допомогою біологічних, біофармацевтичних, технологічних досліджень розроблено склад гелю для місцевого застосування для лікування ДВ [8, 9].

З метою вибору оптимального гелеутворювача вивчали експериментальні зразки гелів з сучасними речовинами, а саме: карбомером марки Ultrez-10 NF, натрію альгінатом, ксантановою камеддю, гідроксиетилцелюлозою (ГЕЦ), а також двох модифікованих гелеутворювачів – «Structure XL» та AMAZE XT» [8].

Необхідно зазначити, що карбомери найчастіше використовують при розробці засобів місцевої дії та відповідають основним вимогам, які висуваються до препаратів місцевої дії. Також відомо, що обрана марка карбомеру – Ultrez-10

NF має кращі технологічні та споживчі характеристики, а також найменш токсична [8].

Доведено попередніми дослідженнями, що як розчинник тіоктової кислоти доцільно обрати пропіленгліколь [8]. Оскільки гель з карбомером марки Ultrez-10 NF (нейтралізуючий агент – трометамол) мав найкращі споживчі, реологічні та фізико-хімічні характеристики, дану гелеву основу обрано для подальших досліджень.

На основі проведених фармакологічних досліджень обрано концентрацію тіоктової кислоти та алантоїну (1,0 % та 0,1 % відповідно). Наступним етапом було вивчення впливу обраних активних речовин у даних концентраціях на структурно-механічні властивості експериментальних зразків гелів на основі карбомеру, які є важливими з точки зору споживчих та технологічних характеристик.

На підставі реограм (рис. 1) та даних, наведених у таблиці 1, можна зробити висновок, що введення активних речовин до складу гелевої основи майже не впливає на основні реопараметри. Відмічено, що тип течії не змінився та залишався пластичним. Деякі зміни були відмічені відносно площі гістерезису. У зразка № 2 (геле-

ва основа з карбомером) відсутні тиксотропні властивості, що пов'язано з наявністю міцної просторової сітки, яка утворюється нейтралізованими молекулами карбомеру.

При додаванні до цієї основи обраних активних речовин було відмічено, що тип течії не змінювався, але значення реопараметрів змінилися, також у даних зразків з'явилися певні тиксотропні властивості. Необхідно відмітити, що додавання тіоктової кислоти значно зменшує значення реопараметрів, що пов'язано з тим, що додавання кислот руйнує в'язкість гелів на основі карбомеру акрилової кислоти. У той час алантоїн також зменшує значення реопараметрів, однак меншою мірою.

З рисунка 1 видно, що реограма комбінованого засобу, як і гелевої основи, займають проміжне положення між реограмами однокомпонентних гелів. Як видно з даного рисунка 1, усі зразки повністю вкладаються в межі реологічного оптимуму, а зразок розробленого гелю знаходиться посередині оптимуму, що дає можливість припустити про стабільність гелю у майбутньому на протязі передбачуваного строку зберігання.

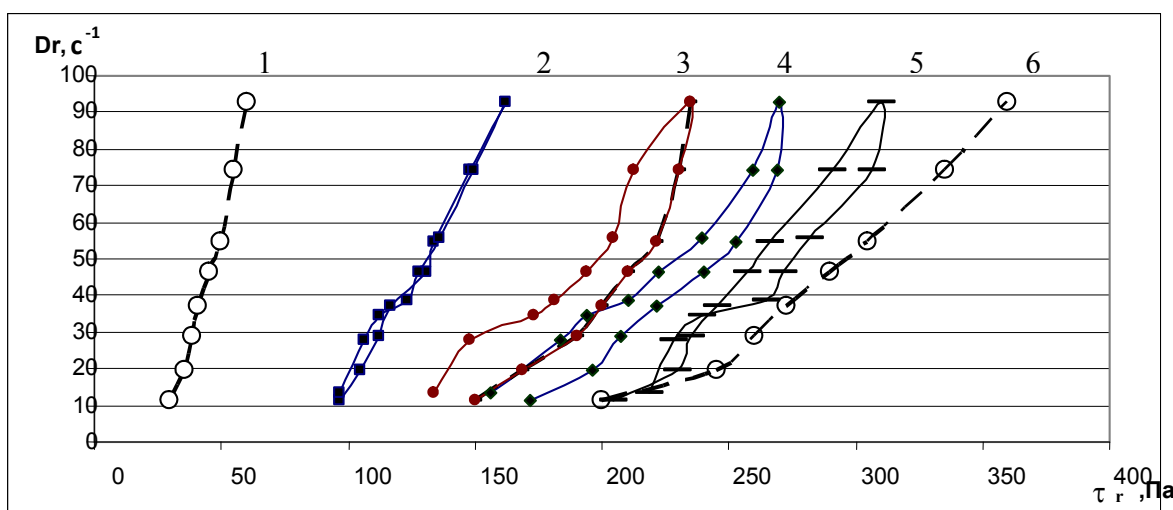


Рис. 1. Реограми експериментальних зразків, де 2 – гелева основа з тіоктової кислотою; 3 – гелева основа з тіоктовою кислотою та алантоїном; 4 – гелева основа; 5 – гелева основа з алантоїном; 1,6 – межі реологічного оптимуму.

Додатково нами був розрахований показник, який відображає ступінь руйнування внутрішньої структури гелю, що важливо при технологічних операціях (гомогенізації, перемішуванні тощо) – механічну стабільність (МС). Також з метою вивчення екструзійних властивостей за показниками реологічних досліджень нами були розраховані коефіцієнти динамічного розрідження (K_d) експериментальних зразків (табл. 1).

Розраховане значення МС свідчить про незначний ступінь руйнування структурної сітки всіх

зразків гелів в процесі його перемішування. Близькість значень МС для комбінованого засобу та гелевої основи свідчить про відсутність взаємодії між обраними активними речовинами та основою.

З аналізу даних видно, що K_d основ нижчі, ніж даний показник у гелю з тіоктовою кислотою та алантоїном. Отримані значення припускають якісніше нанесення готового лікарського засобу на шкіру при розтиранні, а також забезпечить краще розрідження під час гомогенізації в реакторі.

Таблиця 1. Структурно-механічні характеристики досліджуваних зразків гелів (при 20°C)

Найменування показника	Гелева основа з карбомером марки Ultrez-10 NF	Гель з тіоктовою кислотою	Гель з алантоїном	Гель з тіоктовою кислотою та алантоїном
МС	1,10	1,22	1,15	1,39
Коефіцієнт динамічного розрідження, K_d	40,3	43,5	39,6	43,4

При дослідженні залежності структурної в'язкості від градієнта швидкості зсуву видно, що структурна в'язкість експериментальних зразків поступово зменшувалася зі збільшенням градієнта швидкості зсуву (рис. 2). Дана залежність

характерна для систем із пластичним типом течії та характеризує досліджувані гелі як структуровані дисперсні системи, в яких при додаванні обраних активних речовин не відбувається взаємодії з обраною основою.

η , мПа·с

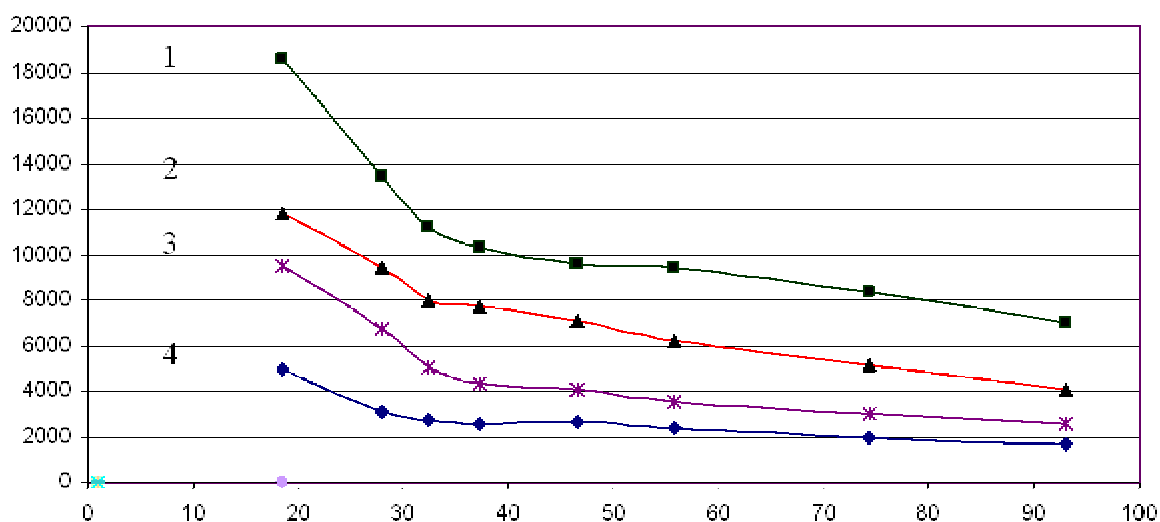


Рис. 2. Залежність структурної в'язкості експериментальних зразків від швидкості зсуву (при 20 °С, шпindelь SC4-21), де 1 – гелева основа; 2 – гелева основа з алантоїном; 3 – гелева основа з тіоктовою кислотою та алантоїном; 4 – гелева основа з тіоктовою кислотою.

Такими чином, проведені дослідження для розробленого гелю з тіоктовою кислотою та алантоїном свідчать про незначне руйнування структури у процесі зростаючого динамічного впливу та підтверджує наявність позитивних екструзійних та консистентних властивостей досліджуваного комплексного засобу з тіоктовою кислотою та алантоїном місцевої дії.

Висновки. Доведено, що реопараметри розробленого гелю з тіоктовою кислотою та алантоїном характеризують його як пружно-в'язкопластичну систему з вираженими тіксотропними властивостями.

Встановлено, що розраховані значення «ме-

ханічної стабільності» та коефіцієнта динамічного розрідження характеризують досліджуваний гель як структуровану систему та зумовлюють її добре намазування та здатність до видавлювання з туб. З точки зору технологічних властивостей отримані дані підтверджують незначний ступінь руйнування структури гелів у процесі перемішування та добре розрідження під час перемішування в реакторі.

Досліджуваний комбінований засіб з карбомером марки Ultrez-10 NF (нейтралізуючий агент – трометамол) має задовільні споживчі властивості, оскільки розроблений гель вкладався в межі реологічного оптимуму.

Література

1. Баранова І. І. Теоретичне та експериментальне обґрунтування застосування сучасних гелеутворювачів природного та синтетичного походження у технології м'яких лікувально-косметичних засобів : дис. ... докт.

фармац. наук: 15.00.01 / І. І. Баранова. – Харків, 2011. – 308 с.

2. Бахарев І. В. Синдром диабетической стопы: диагностика, лечение, профилактика / И. В. Бахарев,

- Ю. А. Редькин // Сахарный диабет. – 2003. – № 1.
3. Грекова Н. М. Хирургия диабетической стопы / Н. М. Грекова, В. Н. Бордуновский. – М., 2009. – 188 с.
4. Гурьева И. В. Профилактика, лечение, медико-социальная реабилитация и организация междисциплинарной помощи больным с синдромом диабетической стопы: дисс. докт. мед. наук. – М., 2001.
5. Светухин А. М. Гнойно-некротические формы синдрома диабетической стопы / А. М. Светухин, А. Б. Земляной // *Consilium medicum*. – 2002. – Т 4, № 10.
6. Дибиров М. Д. Современные возможности консервативного и хирургического методов лечения гнойно-некротических поражений стоп у больных сахарным диабетом / М. Д. Дибиров, Д. И. Черкезов, Р. А. Манушарова // РМЖ. – 2005. – Том 13, № 28. – С. 1915 – 18.
7. Изучение реологических показателей гелей с папаверина гидрохлоридом и альпростадиллом / В. В. Гладышев, А. А. Люлько, Б. С. Бурлака [и др.] // Запорожский мед. журн. – 2007. – № 4 (43). – С. 140–144.
8. Коваленко С. М. Обґрунтування складу гелю з тиоктовою кислотою та алантоїном / С. М. Коваленко, І. І. Баранова // Актуальні питання медичної науки та практики: Зб. наук. пр. ДЗ «ЗМАПО МОЗ України»; Вип. 78, Т 2, К 2. – Запоріжжя, 2011. – С. 139-146.
9. Коваленко С. М. Розробка технології гелю з тиоктовою кислотою та алантоїном для лікування діабетичних виразок / С. М. Коваленко, І. І. Баранова // «Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики». – 2011. – Вип. XXIV, № 3. – С. 32-35.
10. Комелягина Е. Ю. Факторы риска и профилактика синдрома диабетической стопы / Е. Ю. Комелягина, М. Б. Анциферов // РМЖ. – 2003. – Том 11, № 27. – С. 1503–1507.
11. Справочник по гидроколлоидам / под ред. Г. О. Филлипса, П. А. Вильямса; пер. с англ.; под ред. А. А. Кочетковой, Л. А. Сарафановой. – СПб.: «ГИОРД», 2008. – 536 с.
12. Строков И. А. Актовегин по сравнению с плацебо у пациентов с диабетической полинейропатией. – М., 2009. – 7 с.
13. Токмакова А. Ю. Современная концепция ведения больных с хроническими ранами и сахарным диабетом / А. Ю. Токмакова, Г. Ю. Страхова, Г. Р. Галстян // Сахарный диабет. – 2005. – № 1.
14. Boulton A. J. M. International collaboration on the diabetic foot: a 15-year progress report / A. J. M. Boulton // *Diabet Metab. Res. Rev.* – 2004. – Vol. 20, № 1. – P. 2–3.
15. Efficacy of DL-alpha lipoic acid against systemic inflammation-induced mice: antioxidant defense system / E. P. Jesudason, J. G. Masilamoni, C. E. Jebaraj [et al.] // *Mol. Cell Biochem.* – 2008. – Vol. 313, № 1-2. – P. 113–123.

РЕОЛОГИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ КОМБИНИРОВАННОГО ГЕЛЯ С ТИОКТОВОЙ КИСЛОТОЙ И АЛЛАНТОИНОМ

С. Н. Коваленко, И. И. Баранова

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: исследовали структурно-механические параметры гелевых композиций на основе карбомера марки Ultrez-10 NF с тиоктовой кислотой и аллантоином. Установлено, что разработанный комбинированный гель имеет структурированную систему и удовлетворительные потребительские свойства.

Ключевые слова: гель, реограмма, карбомер, диабетические язвы.

RHEOLOGY STUDY OF THE COMBINED GEL WITH THIOCTIC ACID AND ALLANTOIN

S. M. Kovalenko, I. I. Baranova

National Pharmaceutical University, Kharkiv

Summary: there were studied the structurally-mechanical parameters of gel compositions on the basis of carbomer Ultrez-10 NF with thioctic acid and allantoin. It was set that the developed combined gel has the structured system and satisfactory consumer properties.

Key words: gel, rheogramma, carbomer, diabetic ulcers.

СТВОРЕННЯ БІОЛОГІЧНО АКТИВНОЇ ДОБАВКИ, ЩО МІСТИТЬ ДИГІДРОКВЕРЦЕТИН

© О. Ю. Владимиров, С. В. Гарна

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: у статті наведено результати проведених теоретичних та практичних досліджень з обґрунтування складу і технології отримання добавки дієтичної. За результатами експериментальних даних до складу увійшли: трава гадючника в'язолистого, трава гречки звичайної, трава буркуну лікарського, плоди гіркого каштана звичайного, хвоя сосни звичайної, дигідрокверцетин. Розроблена добавка дієтична може бути використана в раціонах дієтичного харчування з метою покращення функціонального стану серцево-судинної, нервової та імунної систем.

Ключові слова: лікарська рослинна сировина, екстракція, добавка дієтична, дигідрокверцетин.

Вступ. На сьогодні знайшло широке практичне застосування велика кількість добавок дієтичних, що містять різні групи біологічних речовин. Однією з чисельних та розповсюджених груп є група добавок дієтичних, що містить комплекси рослинного походження та забезпечує підтримку функціональної активності органів і систем організму в рамках фізіологічних норм [7].

Лікарські рослини мають розмаїтий хімічний склад та містять різні групи біологічно активних речовин. Можливості застосування лікарських рослин та субстанцій на їх основі визначаються наявністю різних хімічних класів та груп, які в певній кількості присутні практично в кожній рослині (флавоноїди, ефірні олії, полісахариди, гідроксикоричні кислоти тощо). Рослинні засоби широко застосовують для профілактики різних захворювань, а також як джерела есенціальних речовин для організму. Останнім часом широким попитом користуються добавки дієтичні на основі лікарської рослинної сировини (ЛРС) [7, 12].

Згідно з законодавством України [9], добавки дієтичні – вітамінні, вітамінно-мінеральні або трав'яні добавки окремо та/або в поєднанні у формі пігулок, таблеток, порошків, які необхідно приймати перорально разом з їжею або додавати до їжі в межах фізіологічних норм для додаткового, порівняно із звичайним харчуванням, вживання цих речовин; дієтичні добавки також містять або включають різні речовини або суміші речовин, у тому числі протеїни, вуглеводи, амінокислоти, їстівні олії та екстракти рослинних і тваринних матеріалів, необхідні або корисні для харчування та загального здоров'я людини.

Виходячи з визначення добавок дієтичних, до спектра їх застосування не входить лікування захворювань, проте вони є ефективними про-

філактичними засобами, їх можна застосовувати разом із лікарськими препаратами, виключно при раціональному їх поєднанні, для підтримки організму при дії різних несприятливих факторів навколишнього середовища, в терапії хронічних захворювань, зокрема захворювань серцево-судинної системи, високому рівню розвитку яких сприяють напружений ритм життя сучасного суспільства, схильність людини до хронічного стресу, малорухливий спосіб життя, ожиріння, шкідливі звички (куріння, алкоголізм тощо) [7, 9].

Отже, мета роботи – розробка складу і технології комбінованої добавки дієтичної на основі ЛРС та дигідрокверцетину у вигляді розчину для внутрішнього застосування.

Методи дослідження. Дослідження проводили за допомогою теоретичних досліджень електронних і паперових джерел інформації та власних експериментальних досліджень.

Для розрахунку проведення процесу екстрагування визначено технологічні параметри ЛРС: ступінь подрібнення сировини; питому поверхню часток сировини; поглинання сировиною екстрагенту; питома, об'ємна та насипна маси, пористість і порізність, вільний об'єм шару сировини [2].

Отримували настойку методом, зазначеним у ДФУ, мацерацією визначених видів ЛРС у певному співвідношенні. При виготовленні настойки з однієї вагової частини ЛРС отримували п'ять об'ємних частин готового продукту. Отриману настойку відстоювали протягом 3-х діб при температурі не вище 10 °С до отримання прозорої рідини і фільтрували [8]. Необхідну кількість дигідрокверцетину розчиняли в отриманій настойці.

Результати й обговорення. При захворюваннях серцево-судинної системи необхідно за-

безпечити організм всіма необхідними есенціальними речовинами, що попереджують розвиток захворювань та мають виражену профілактичну дію, нейтралізують вільні радикали, які відіграють не останню роль в розвитку атеросклерозу, артеріальної гіпертензії, інфаркту міокарда [3, 4, 11].

Речовиною, що має виражені антиоксидантні властивості, обрано дигідрокверцетин, який за молекулярною будовою та функціям схожий до рутину і кверцетину, але переважає їх за фармакобіологічною активністю. Дигідрокверцетин має виражені протизапальні та протиалергічні властивості; зміцнює та відновлює сполучну тканину; сприяє зниженню холестерину; підсилює дію вітамінів С і Р, зміцнює судини і капіляри; покращує мікроциркуляцію крові; попереджує утворення тромбів; зміцнює імунітет; позитивно впливає на нервову систему, активізує нервові процеси тощо [14].

Вибір ЛРС для настойки ґрунтувався на досвіді народної та офіційної медицини, хімічному складі та спрямованості дії лікарських рослин, а також наявності нормативної бази на ЛРС, адже для створення ефективного і, перш за все, безпечного продукту необхідно використовувати тільки стандартизовану сировину. Важливим показником для виробника є також сировинна база, яка визначає економічну вартість сировини, і в подальшому – готового продукту.

Основними завданнями лікарських рослин при серцево-судинних захворюваннях є покращення метаболізму серцевого м'яза; створення сприятливих умов для периферійного кровообігу; підтримка нормальних показників згортання крові; профілактика та лікування серцевої недостатності; нормалізація нейрон-вегетативних механізмів; санація вогнищ хронічної інфекції; забезпечення організму есенціальними речовинами [6, 10].

Отже, на основі вищевикладеного до складу добавки дієтичної нами запропоновано введення ЛРС:

– *трава гадючника в'язолистого*, що містить флавоноїди, дубильні речовини, аскорбінову і саліцилову кислоти, глікозид гаультерин і спіреїн, ефірну олію. У складі добавки дієтичної забезпечує анальгетичні, протизапальні, протиревматичні, потогінні, сечогінні властивості [5, 9]. Якість сировини визначає монографія Європейської Фармакопеї (ЄФ) 5.5 «Meadowsweet» [13]. Проведено дослідження зі стандартизації трави гадючника в'язолистого у складі групи «Лікарська рослинна сировина» під керівництвом провідного наукового співробітника відділу ДП «Український науковий фармакопейний

центр якості лікарських засобів» А. Г. Котова та розроблений проект монографії «Гадючника в'язолистого трава»;

– *трава гречки звичайної*, що містить флавоноїди (рутин), хлорогенову, галову та кофейну кислоти, макро- та мікроелементи, вітаміни. Гречка у складі добавки дієтичної має капіляррозміцнювальну дію, спазмолітичні, протисклеротичні, помірні гіпотензивні властивості, покращує вуглеводний та жировий обмін [5, 10]. Якість сировини визначає монографія Європейської Фармакопеї (ЄФ) 6.0 «Buckwheat herb» [12];

– *поди гіркогоштана звичайного*, що містять глікозиди кумаринів – ескулін, який розщеплюється на ескулетин (6,7-діоксикумарин) і D-глюкозу, а також фраксин, що відщеплює D-глюкозу і фраксетин (6-метокси-7,8-діоксикумарин); крім того – флавоноїди (похідні кверцетину і кемпферолу), крохмаль, амінокислоти, дубильні речовини. Серед галенових препаратів, виготовлених з різних частин рослини, найвищу активність (при відносно невисокій гострій токсичності) виявляє спиртовий екстракт плодів. Експериментально з'ясовано, що екстракт плодів гіркогоштана звичайного виявляє протизапальну і протинабрякову дію, зменшує в'язкість крові, має капіляррозміцнюючі властивості, знижує артеріальний тиск, нормалізує вміст холестерину і лецитину в крові, зменшує ліпоїдоз аорти і печінки. Доведено також вазотонічну, судинозвужувальну і знеболювальну дію рослини [6, 10, 11]. Якість сировини визначається ТУ У 15.8-31062507-022:2009 «Сировина рослинна, натуральна для виробництва добавок дієтичних»;

– *хвоя сосни звичайної*, що містить ефірну олію, смоли, аскорбінову кислоту, каротин, дубильні та інші речовини. Виявлено вітаміни групи В, С, К і Р, дубильні речовини, каротин, мінеральні солі, крохмаль. Хвоя сосни проявляє сечогінні, кровоспинні, протизапальні та дезінфікувальні властивості, є джерелом вітаміну С для організму, містить речовини фенольної природи, що мають антиоксидантні властивості [10]. Якість сировини визначається ТУ У 15.8-31062507-022:2009 «Сировина рослинна, натуральна для виробництва добавок дієтичних»;

– *трава буркуну лікарського*, що містить глікозиди (мелілотозид), кумарини, мелілотин, похідні пурину, жироподібні речовини, білок, ефірну олію, мінеральні речовини. У складі добавки дієтичної трава буркуну проявляє заспокійливу дію (психоседативну), необхідну для зменшення ступеня активації серця нервовою системою, для зменшення незначно виражених больових відчуттів та порушень серцевого ритму при кардіоневрозі, для послаблення спаз-

муючих нервових впливів на судини [6]. Якість сировини визначається ТУ У 15.8-31062507-022:2009 «Сировина рослинна, натуральна для виробництва добавок дієтичних».

Вибір рідкої лікарської форми добавки дієтичної можна пояснити рядом переваг, зокрема зручністю при застосуванні; можливістю тривалого зберігання, відсутністю у складі консервантів та стабілізаторів; достатньо високим рівнем всмоктування в організмі та мінімальною взаємодією з компонентами їжі при сумісному застосуванні тощо.

Для визначення оптимальних умов екстракції визначено технологічні параметри сировини. Ступінь подрібнення сировини характеризується розміром часток, мірою руйнації тканин і поверхню екстрагування, необхідних для визначення оцінки якості підготовки сировини до екстракції та при розрахунку констант масопередачі.

Питома, об'ємна та насипна маси, пористість і порізність дозволяють визначити об'єм, який займає суха і набухла сировина, необхідні співвідношення сировини та екстрагенту та виб-

рати те чи інше обладнання для проведення процесів подрібнення, екстрагування, транспортування та ін.

Втрату в масі при висушуванні визначали згідно з методикою Державної фармакопеї України [8].

Результати проведених досліджень ЛРС, що входить до складу добавки дієтичної, представлено в таблиці 1.

Результати визначення пористості, порізності та вільного об'єму шару ЛРС наведено в таблиці 2.

Дані таблиці 1 і 2 свідчать, що досліджувана сировина має вміст вологи в межах 8,0-9,0 %, крім хвої сосни звичайної, де була використана свіжа сировина; питому масу в діапазоні від 1,3049 г/см³ до 1,5476 г/см³; об'ємну масу – від 0,512 г/см³ до 0,876 г/см³; насипну масу – від 0,287 г/см³ до 0,435 г/см³; пористість – від 0,4546 до 0,6149; порізність – від 0,3149 до 0,6095; вільний об'єм шару – від 0,6794 до 0,7870.

Важливою характеристикою якості ЛРС є розмір часток, який визначали методом ситового аналізу. Результати дослідження ЛРС наведено у таблиці 3.

Таблиця 1. Результати визначення вмісту вологи, питомої, об'ємної та насипної маси

Найменування сировини	Вміст вологи, %	Питома маса, г/см ³	Об'ємна маса, г/см ³	Насипна маса, г/см ³
Трава гадючника в'язолистого	9,41±0,57	1,3049±0,0134	0,562±0,061	0,385±0,016
Трава гречки звичайної	8,75±0,15	1,3570±0,0156	0,682±0,026	0,435±0,025
Плоди гіркокаштана звичайного	9,83±0,32	1,5476±0,0267	0,876±0,032	0,415±0,014
Хвоя сосни звичайної свіжа	-	1,3298±0,0193	0,512±0,032	0,376±0,023
Трава буркуну лікарського	8,87±0,31	1,3476±0,0319	0,735±0,014	0,287±0,021
Суміш ЛРС	9,14±0,13	1,4007±0,0432	0,713±0,010	0,347±0,015

Таблиця 2. Результати визначення пористості, порізності та вільного об'єму шару

Найменування сировини	Пористість сировини	Порізність шару	Вільний об'єм шару
Трава гадючника в'язолистого	0,5693	0,3149	0,7049
Трава гречки звичайної	0,4974	0,3622	0,6794
Плоди гіркокаштана звичайного	0,4339	0,5263	0,7318
Хвоя сосни звичайної	0,6149	0,2656	0,7173
Трава буркуну лікарського	0,4546	0,6095	0,7870
Суміш ЛРС	0,4909	0,5133	0,7523

Таблиця 3. Ситовий аналіз суміші ЛРС

Розмір чарунок сита, мм	Ситовий аналіз суміші сировини			
	г	%	сумарний залишок, %	прохід через сито, %
7,00	-	-	-	100
5,00	25,0	25,0	25,0	75,0
3,50	38,5	38,5	63,5	37,0
2,00	14,0	14,0	77,5	23,0
1,02	7,5	7,5	85,0	15,5
0,43	5,0	5,0	90,0	10,5
0,25	4,5	4,5	94,5	5,5
0,15	4,0	4,0	98,5	1,5
Піддон	1,5	1,5	100	0

Як видно із даних таблиці 3, суміш ЛРС неоднорідна за своїм складом: близько 60–70 % складають частки розміром 3,5–5,0 мм.

З суміші ЛРС трави гадючника в'язолистого, трави гречки звичайної, плодів гіркокаштана звичайного, хвої сосни звичайної та трави буркуну лікарського, яку брали у рівному співвідношенні, з урахуванням отриманих вище експериментальних даних, методом мацерації 40 % спиртом етиловим отримано настойку, в якій потім розчиняли певну кількість дигідрокверцетину. Отриманий розчин для внутрішнього застосування – однорідна прозора рідина без сторонніх включень, коричневого кольору з приємним запахом та гіркуватим смаком, зумовленими наявністю ЛРС.

Висновки. У результаті проведених дослід-

жень визначено основні технологічні параметри сировини для розробки оптимальних умов екстракції; обґрунтовано склад і технологію отримання добавки дієтичної, яка містить: траву гадючника в'язолистого, траву гречки звичайної, плоди гіркокаштана звичайного, хвою сосни звичайної, траву буркуну лікарського у певному співвідношенні та дигідрокверцетин.

Розроблену добавку дієтична можна використовувати в раціонах дієтичного харчування з метою покращення функціонального стану судин та зміцнення судинної стінки, поліпшення функціональної діяльності серцево-судинної, нервової та імунної систем, попередження розвитку венозної недостатності та застою вен у нижніх кінцівках, як джерело флавоноїдів, зокрема дигідрокверцетину, рутину, кверцетину.

Література

1. Берестова Е. С. Краткий медицинский справочник для врачей-гомеопатов / Е. С. Берестова. – Х., 1991. – 78 с.
2. Ветров П. П. Технологические параметры растительного сырья / П. П. Ветров, С. В. Гарная // Фармацевтический журнал. – 1987. – № 3. – С. 52–56.
3. Владимиров А. Ю. Стандартизация добавок диетических, применяющихся в лечебном питании больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями / А. Ю. Владимиров, С. В. Гарная // «Современные проблемы фитотерапии и этнического травничества»: материалы 2-го Международного съезда фитотерапевтов и травников (11-12 сентября 2010 г., Москва). – М.: Институт фитотерапии, 2010. – С. 29–35.
4. Владимиров О. Ю. Аналітичний огляд сучасних ангіопротекторних препаратів / О. Ю. Владимиров, С. В. Гарна // Фармацевтичний часопис. – 2010. – № 4 (16). – С. 94–100.
5. Владимиров О. Ю. Значення мінеральних речовин трави *Fagopyrum sagittatum* Gilib. у процесах кровотворення / О. Ю. Владимиров, С. В. Гарна // Молодь – медицині майбутнього: міжнар. наук. конф. студентів та молодих вчених, присвячена 200-річчю з дня народження М. І. Пирогова (22-23 квітня, 2010 р.): тези доп. – Одеса: Одес. держ. мед. ун.-т, 2010. – С. 90.
6. Гарбарець М. О. Довідник з фітотерапії / М. О. Гарбарець, В. Г. Западнюк. – К.: Вища школа, 1982. – 201 с.
7. Георгианц В. А. Есть вещи, сила которых в их со-

- держании, или составляющие компоненты БАД / В. А. Георгианц, И. Н. Владимиров, А. Ю. Владимиров // БАД эксперт. – 2009. – № 1 (декабрь). – 7-12.
8. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакологічний центр». 1-ше вид. Харків: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
9. Закон України «Про якість та безпечність харчових продуктів та продовольчої сировини» із змінами і доповненнями, внесеними Законами України від 08.09.2005 р. N 2863-IV, від 31.05.2007 р. N 1104-V, від 22.10.2009 р. N 1665-VI, від 17.12.2009 р. N 1778-VI.
10. Корсун В. Ф. Фитотерапия. Традиции российского травничества / В. Ф. Корсун, Е. В. Корсун. – М., 2010. – 880 с.
11. Петров И.Н. Лечение заболеваний сердечно-сосудистой системы: новейший справочник. – М.: Феникс, 2007. – 233 с.
12. Natural flavonoids as micronutrients, medicinal preparations and biology active additions / A. V. Glushchenko, A. Yu. Vladymyrov, N. B. Burd, O. A. Vasilyeva / Programme and Abstracts 42nd IUPAC Congress (SECC, Glasgow, Scotland, UK, 2-7 August 2009). – P. 107–017.
13. European Pharmacopeia. – 5.5th ed. – Strasbourg, Council of Europe, 2007.
14. Mladenka P. Cardiovascular effects of flavonoids are not caused only by direct antioxidant activity / P. Mladenka, L. Zatloukalova // Free Radic. Biol. Med. – 2010. – Vol. 49(6) – P. 963–975.

СОЗДАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОЙ ДОБАВКИ, СОДЕРЖАЩЕЙ ДИГИДРОКВЕРЦЕТИН

А. Ю. Владимиров, С. В. Гарная

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: в статье приведены результаты проведенных теоретических и практических исследований по обоснованию состава и технологии получения добавки диетической. По результатам экспериментальных данных

в состав вошли: трава лабазника вязолистного, трава гречки посевной, хвоя сосны обыкновенной, трава донника лекарственного, плоды каштана конского, дигидрокверцетин. Разработанная добавка диетическая может быть использована в рационах диетического питания с целью улучшения функционального состояния сердечно-сосудистой, нервной и иммунной систем.

Ключевые слова: лекарственное растительное сырье, экстракция, добавка диетическая, дигидрокверцетин.

CREATION OF BIOLOGICALLY ACTIVE ADDITIVE CONTAINING DIHYDROQUERCETIN

O. Yu. Vladymyrov, S. V. Harna

National Pharmaceutical University, Kharkiv

Summary: in the article results of conducted theoretical and practical researches on a substantiation of structure and technology of reception of an additive dietary are presented. According to the results of experimental data the content consists of entered: a grass Meadowsweet, a grass Buckwheat, needles of a Pine, a grass Melilot, fruits of a Chestnut horse, dihydroquercetin. The developed additive dietary can be used in diets of a dietary food for the purpose of improvement of a functional condition of cardiovascular, nervous and immune systems.

Key word: raw material, extraction, additive dietary, dihydroquercetin.

Рекомендована д. фармац. наук, проф. С. О. Васюк

УДК 54.062:615.214.21:615.218.3: 543.42.0.62

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ТІОРИДАЗИНУ ГІДРОХЛОРИДУ У ВИГЛЯДІ S,S'-ДІОКСИДУ, ОДЕРЖАНОГО ЗА ДОПОМОГОЮ ПЕРОКСОМОНОСУЛЬФАТУ

© О. І. Шлюсар, М. Є. Блажеєвський¹

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

¹Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: запропоновано вибірккову методику спектрофотометричного визначення тіоридазину гідрохлориду в драже у вигляді його S,S'-діоксиду ($\epsilon_{350\text{nm}}=4950$), добутого за допомогою калію гідрогенпероксомоносульфату. RSD=2,04% ($\delta=-1,83\%$, Ph Eur).

Ключові слова: тіоридазину гідрохлорид, S-окиснення, спектрофотометрія, калій гідрогенпероксомоносульфат (калій гідрогенкарбат) як окисник, S,S'-діоксид тіоридазину.

Вступ. Відомий синтетичний лікарський препарат «Тіоридазин» (син. Thioridazine hydrochloride, Ридазин, Сонапакс, Меллерил, Тіорил) належить до піперидинового похідного фентіазину і знаходить широке застосування у медичній практиці як нейролептичний, седативний, тимолептичний та заспокійливий засіб [3]. За антипсихотичною активністю тіоридазин слабший від хлорпромазину гідрохлориду. Антипсихотична дія поєднується із заспокійливим ефектом без загальмованості та млявості. Виявляє помірний антидепресивний ефект. Найефективніший при розладах, які супроводжуються страхом, напруженням, збудженням. Дози – 50–100 мг на добу. Випускають у драже по 10, 25 і 100 мг; для дітей – 0,2% суспензію та сироп.

Методи дослідження. Вміст основної речовини у субстанції рекомендують визначати методом ацидиметрії – у середовищі льодяної ацетатної кислоти та оцтового ангїдриду потенціометрично [5], у пігулках і драже – методом прямої УФ-спектрофотометрії за власним світлопоглинанням у середовищі етанолу [5].

Відомо, що окиснення є однією з найхарактерніших реакцій сполук фентіазинового ряду, які широко використовують у хімічному аналізі [1, 2, 4, 6, 7].

Нами запропоновано кількісний вміст тіоридазину гідрохлориду у лікарських формах знаходити за світлопоглинанням відповідного дисульфоксиду ($\epsilon_{350\text{nm}}=4950$), добутим за допомогою калію гідрогенпероксомоносульфату у кислому середовищі. Попередньо методом йодометричного титрування встановлено, що на 1 моль тіоридазину витрачається 2 моль пероксомоносульфату, тобто в результаті реакції S-окиснення утворюється дисульфоксид тіоридазину. Ці дані

добре узгоджуються з такими, отриманими раніше з використанням дипероксикарбонової кислоти, природа продукту реакції була доведена незалежним методом осцилополярографії [1].

Аналізували препарат «СОНАПАКС» 10 мг, виробництва Фармзавод Ельфа А.Т. (м. Ельня Гура, Польща), серія № 904133. Субстанція тіоридазину гідрохлориду фармакопейної чистоти, яка відповідала вимогам Європейської фармакопеї. Світлопоглинання розчинів вимірювали на спектрофотометрі СФ-46 (ЛОМО) у кварцовій кюветі з $l=10$ мм. Як окисник використовували потрійну калійну сіль $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$ (Оксон®) (extra pure, Sigma- Aldrich®). Активною діючою речовиною її є KHSO_5 (калій гідрогенпероксомоносульфат). Зважування здійснювали на терезах АВ 204-S (Метлер Толедо, Швейцарія) з точністю $\pm 0,01$ мг.

Результати й обговорення. На рисунку 1 наведено електронні спектри світлопоглинання дисульфоксиду тіоридазину, добутого в реакції S-окиснення тіоридазину надлишком калій гідрогенпероксомоносульфату залежно від концентрації тіоридазину. Як видно, спектри характеризуються двома смугами при 305 та 350 нм відповідно. Залежність світлопоглинання при 350 нм від концентрації в межах $(2-15) \cdot 10^{-5}$ має лінійний характер, а отже, підпорядковується закону Бера (рис. 2). Це дозволяє здійснювати кількісне визначення методом стандарту.

Виготовлення розчину РСЗ тіоридазину, 0,30 мг/мл. 30,00 мг тіоридазину гідрохлориду переносили у мірну колбу на 100 мл, додавали 5,0 мл 0,1 моль/л розчину сульфатної кислоти, доводили до позначки дистильованою водою і ретельно перемішували. За допомогою піпетки відбирали 10,0 мл одержаного розчину, пере-

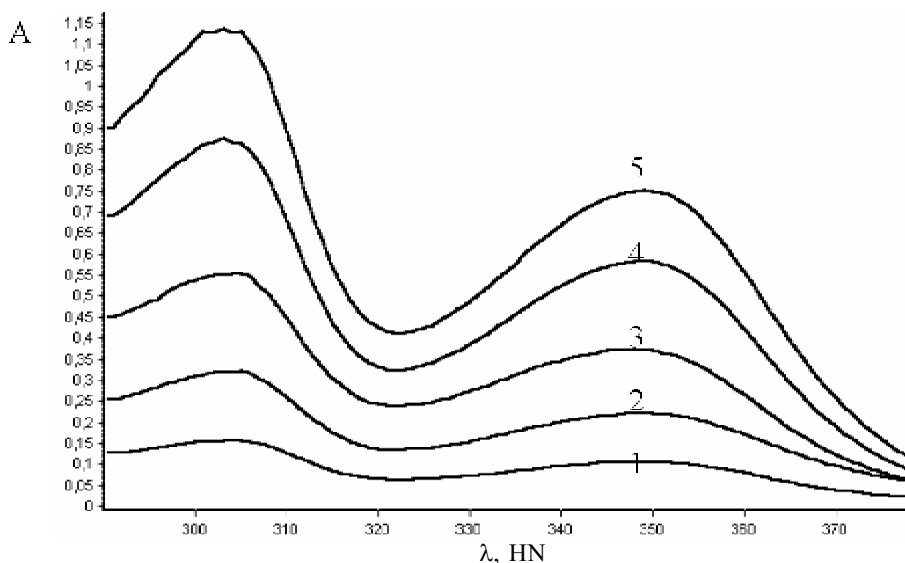


Рис. 1. Електронні спектри поглинання S,S-діоксиду тіоридазину, одержаного за реакцією тіоридазину з KHSO_5 , $2,5 \cdot 10^{-4}$ моль/л H_2SO_4 , c , моль/л: 1 – $1,85 \cdot 10^{-5}$, 2 – $3,7 \cdot 10^{-5}$, 3 – $7,4 \cdot 10^{-5}$, 4 – $11,1 \cdot 10^{-5}$, 5 – $14,8 \cdot 10^{-5}$.

носили у мірну колбу на 100 мл, додавали 5,0 мл 0,1 моль/л розчину сульфатної кислоти, доводили до позначки дистильованою водою і ретельно перемішували.

Виготовлення робочого розчину калій гідрогенпероксомоносульфату, $2 \cdot 10^{-2}$ моль/л. Наважку 0,615 г солі $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$ розчиняли у 100 мл двічі дистильованої води при $+20^\circ\text{C}$. Концентрацію розчину контролювали методом йодометричного титрування.

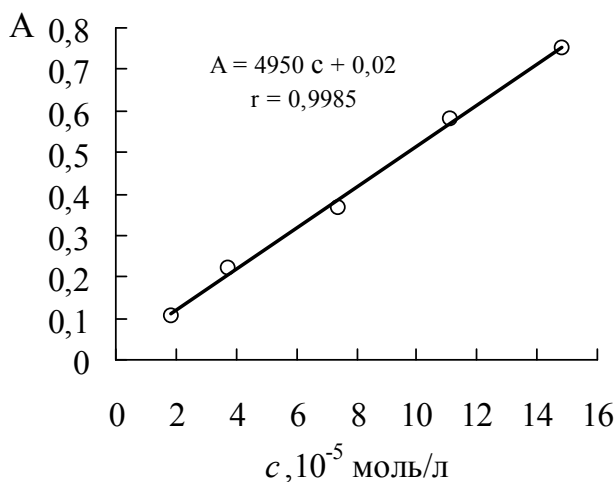


Рис. 2. Градувальний графік спектрофотометричного визначення тіоридазину у вигляді S,S-діоксиду, одержаного за реакцією з калію гідрогенпероксомоносульфату, $0,0025$ моль/л H_2SO_4 .

Методика побудови градувального графіка. 30,00 мг тіоридазину гідрохлориду переносили у мірну колбу на 100 мл, додавали 5,0 мл 0,1 моль/л розчину сульфатної кислоти, доводили

до позначки дистильованою водою і ретельно перемішували. У п'ять мірних колб на 100 мл почергово вносили за допомогою піпетки відміряні об'єми 2,5; 5,0; 10,0; 15,0; 20,0 мл одержаного розчину, по 2,5 мл 0,1 моль/л розчину сульфатної кислоти, 2,0 мл $2 \cdot 10^{-2}$ моль/л розчину калію гідрогенпероксомоносульфату і доводили до позначки дистильованою водою. Розчини фотометрували при 350 нм, використовуючи як компенсаційний – розчин сліпого дослідження (без визначуваного похідного фентіазину).

Методика кількісного визначення тіоридазину в таблетках по 10 мг. Близько 0,3 г (точна наважка) порошку розтертих драже розчиняли у хімічному стакані на 100 мл у суміші 5,0 мл 0,1 моль/л розчину сульфатної кислоти та 30 мл води, ретельно збовтуючи вміст впродовж 10 хв. Після цього фільтрували суспензію у мірну колбу на 100 мл через фільтр з червоною стрічкою, промивали осад дистильованою водою і доводили до позначки дистильованою водою. Розчин ретельно перемішували. За допомогою піпетки відбирали 10,0 мл одержаного розчину, перенесли у мірну колбу на 100 мл, додали 5,0 мл 0,1 моль/л розчину сульфатної кислоти, 2,0 мл $2 \cdot 10^{-2}$ моль/л розчину калію гідрогенпероксомоносульфату, доводили до позначки дистильованою водою і знову ретельно перемішували. Розчин фотометрували при 350 нм навпроти розчину сліпого дослідження (компенсаційний розчин).

Отримані результати, представлені у таблиці 1, свідчать про можливість здійснення визначення кількісного вмісту тіоридазину у драже по 10 мг за опрацьованою методикою із задовільною точністю ($\text{RSD} = 2,04\%$, $\delta = -1,83\%$).

Таблиця 1. Результати визначення кількісного вмісту тіоридазину у драже «СОНАПАКС» 10 мг

Взято для аналізу препарату	Знайдений вміст, мг/драже	Метрологічні характеристики P=0,95
0,31200 г (10,30 мг до 1 драже) *	9,73	$\bar{x} = 10,11$
СОНАПАКС 10 мг, виробництва Фармзавод	10,00	$S = 0,22$
Сльфа А.Т. (м. Єльня Гура, Польща), серія № 904133	10,13	$S_x = 0,08$
	10,00	\bar{x}
	10,27	$\Delta x = 0,21$
	10,25	$RSD = 2,04\%$
	10,40	$\varepsilon = 2,28\%$
		$\delta^* = -1,83\%$

Примітка. *Точний вміст вказаний у сертифікаті якості (Ph Eur).

Висновки. Опрацьована нова спектрофотометрична методика та показана можливість кількісного визначення тіоридазину гідрохлориду в драже «СОНАПАКС» 10 мг після окиснення його до відповідного S,S'-діоксиду за до-

помогою надлишку калій гідрогенпероксомоносульфату у кислому середовищі. Методика характеризується достатньою селективністю та задовільною точністю: RSD=2,04% ($\delta = -1,83\%$, Ph Eur).

Література

1. Блажеєвський М. Є. Спектрофотометричне визначення 10-алкілпохідних фенотіазину в лікарських формах з використанням пероксикислотного окиснення / М. Є. Блажеєвський // Фармац. журнал. – 2003. – № 1. – С. 64–73.
2. Кувырченкова И. С. Методики анализа производных фенотиазина / И. С. Кувырченкова // Фармация – 2006. – № 7. – С. 18–21.
3. Машковский М. Д. Лекарственные средства: пособие для врачей / М. Д. Машковский. – 15-е изд. перераб., испр. и доп. – М.: Новая волна, 2005. – 1200 с.
4. Diehl G. Post-column oxidative derivatization for the liquid chromatographic determination of phenothiazines / G. Diehl, U. Karst // J. Chromatogr. – 2000. A. – Vol.

890, № 2. – P. 281–267.

5. European Pharmacopoea. – 5th ed. – Strasbourg: European department for the Quality of Medicines, 2005. – 2781 p.

6. Individual and simultaneous determinations of phenothiazine drugs using PCR, PLS and (OSC)-PLS multivariate calibration methods / Neznad, H. Amiryani / M. A. Karimi, M. M. Ardakani, R. Behjatmanesh-Ardakani [et al.] // J. Ser.Chem. Soc. – 2008. – 73, № 2. – P. 233–247.

7. Efficient oxidizing agents for determination of 2,10-disubstituted phenothiazines / H. Puzanowska-Tarasiewicz, L. Kuzmicka, J. Karpinska, K. Mielech-Lukasiewicz // Anal. Sci. – 2005. – Vol. 21, № 10. – P. 1149–1153.

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТИОРИДАЗИНА ГИДРОХЛОРИДА В ВИДЕ S,S'-ДИОКСИДА, ПОЛУЧЕННОГО С ПОМОЩЬЮ ПЕРОКСОМОНОСУЛЬФАТА

О. И. Шлюсар, Н. Е. Блажеевский¹

Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы

¹*Национальный фармацевтический университет, Харьков*

Резюме: предложена избирательная методика спектрофотометрического определения тиоридазина гидрохлорида в растворе для инъекций и таблетках в виде его S,S'-диоксида, полученного с помощью гидропероксомоносульфата калия. RSD=2,04% ($\delta = -1,83\%$, Ph Eur).

Ключевые слова: тиоридазина гидрохлорид, S-окисливание, спектрофотометрия, гидропероксомоносульфат калия (гидрокарбат калия) как окислитель, S,S'-диоксид тиоридазина.

SPECTROPHOTOMETRIC DETERMINATION OF THIORIDAZINE HYDROCHLORIDE IN FORM OF S,S-DIOXIDE OBTAINED BY PEROXOMONOSULPHATE

O. I. Shliuser, M. Ye. Blazhevskyi¹

Bukovynian State Medical University, Chernivtsi

¹*National Pharmaceutical University, Kharkiv*

Summary: a selective method for spectrophotometric determination of thioridazine hydrochloride in tablet in the form of its S,S'-dioxide ($\epsilon_{350\text{nm}}=4950$) obtained by potassium hydrogenperoxomonosulfate was proposed. RSD=2,04 % ($\delta=-1,83$ %, Ph Eur).

Key words: thioridazine hydrochloride, spectrophotometric analysis, potassium hydrogenperoxomonosulfate as oxidator, S,S'-dioxide thioridazine.

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

УДК 614.273:615.33]:614.8(-33)

ФОРМУВАННЯ ОПТИМАЛЬНОГО АСОРТИМЕНТУ РЕГІОНАЛЬНОГО РЕЗЕРВУ АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ВИПАДОК НАДЗВИЧАЙНИХ СИТУАЦІЙ

© С. П. Олійник, Т. Г. Калинюк

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Резюме: запропоновано методику формування оптимального асортименту регіонального резерву антибактеріальних лікарських засобів, необхідних для ліквідації наслідків надзвичайних ситуацій природного і техногенного походження з урахуванням санітарно-епідемічних особливостей регіону і використанням методів контент-аналізу і ABC/VEN-аналізу. Визначений оптимальний асортимент регіонального резерву антибактеріальних лікарських засобів для Львівської області у кількості 22 найменувань, які забезпечують 61,4% призначень для екстреної профілактики і лікування інфекційних хвороб в умовах ліквідації наслідків надзвичайних ситуацій природного і техногенного походження.

Ключові слова: інфекційні захворювання; антибактеріальні лікарські засоби; надзвичайна ситуація; регіональний резерв.

Вступ. Аналіз техногенно-екологічної ситуації у Західному регіоні України свідчить про високу імовірність виникнення на території Львівської області надзвичайних ситуацій (НС) природного і техногенного походження із значною кількістю постраждалого населення, для надання медичної допомоги і лікування якого виникне потреба у значних кількостях антибактеріальних лікарських засобів (АЛЗ) [6]. Згідно з офіційними даними Головного управління охорони здоров'я Львівської обласної державної адміністрації на території області як наслідок НС природного і техногенного походження можливе виникнення осередків інфекційних хвороб (ІХ), у тому числі й особливо небезпечних [5]. Постановою Кабінету Міністрів України № 1012 від 8 серпня 2007 року визначений перелік бактерій, небезпечних для людини, які підлягають контролю у випадках міжнародних передач послуг і робіт, як засоби, що можуть бути використані у створенні біологічної зброї. Серед них збудники ІХ, які є ендемічними для Західного регіону України, що дозволяє маскувати факт застосування біологічної зброї під спалах ендемічного захворювання [8]. Наказом МОЗ України № 331 від 10.08.2001 року для попередження і ліквідації наслідків НС передбачено створення регіонального резерву у кількості 9 найменувань АЛЗ [9]. Асортимент резерву є типовим для усіх областей України і не враховує санітарно-епідемічних особливостей Львівської області. Тому для екстреної профілактики розповсюдження ІХ, лікування інфекційних хворих в осередках НС та продовження лікування інфекційних хворих, які знаходяться на стаціонарному лікуванні у ліку-

вальних закладах регіону, необхідно сформу-вати оптимальний асортимент регіонального резерву АЛЗ, що і стало підставою для даного дослідження.

Наукові роботи останніх років присвячені дослідженням у напрямі оптимізації методики розрахунку потреби в окремих препаратах АЛЗ [10], обґрунтуванню формулярних переліків для медикаментозного забезпечення постраждалих при виникненні НС [1, 2]. Окремі роботи стосуються фармакоекономічних проблем утворення резерву АЛЗ для ліквідації осередків особливо небезпечних ІХ [4], першочергових потреб постраждалого населення в АЛЗ в осередку деяких природних катастроф [3].

Незначна кількість наукових досліджень щодо визначення і обґрунтування переліку АЛЗ для ліквідації осередків ІХ в умовах НС, відсутність методики формування оптимального асортименту регіонального резерву АЛЗ зумовили актуальність даного дослідження.

Мета роботи – обґрунтування методики формування оптимального асортименту регіонального резерву АЛЗ для поліпшення фармацевтичного обслуговування інфекційних хворих у період ліквідації наслідків НС природного і техногенного походження.

Методи дослідження. У процесі дослідження використовували: методи контент-аналізу, ABC/VEN-аналізу, узагальнення. Об'єкти досліджень: Національний перелік основних лікарських засобів і виробів медичного призначення; перелік життєво важливих антимікробних препаратів, рекомендованих ВОЗ (10 редакція) [7]; Державний формуляр лікарських засобів

(третій випуск); база клінічних протоколів для лікування інфекційних захворювань, затверджених МОЗ України; нормативні документи МОЗ України, що стосуються утворення резервів лікарських засобів для попередження і ліквідації наслідків НС природного і техногенного походження.

Результати й обговорення. Для досягнення поставленої мети нами розроблено алгоритм проведення досліджень, який включає ряд послідовних етапів (рис. 1) На першому етапі досліджень проводиться визначення переліку ІХ, що можуть виникнути у регіоні внаслідок НС природного і техногенного походження, транскордонного перенесення та біотероризму. На другому етапі досліджень проводиться визначення переліку АЛЗ, необхідних для екстреної профілактики розповсюдження ІХ і лікування інфекційних хворих в осередках НС та продовження лікування інфекційних хворих, які знаходяться на стаціонарному лікуванні у лікувальних закладах регіону.

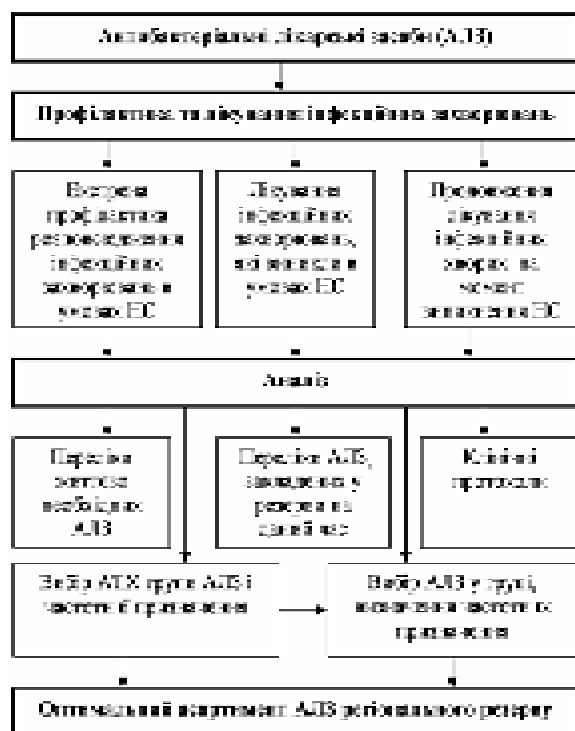


Рис. 1. Алгоритм формування оптимального асортименту АЛЗ регіонального резерву.

На третьому етапі досліджень проводиться формування оптимального асортименту АЛЗ регіонального резерву для запобігання та ліквідації медико-санітарних наслідків НС.

На першому етапі досліджень нами проведений аналіз нормативних документів ГУОЗ Львівської ОДА, МОЗ України і визначений перелік ІХ, які можуть виникнути у регіоні внаслідок

НС природного і техногенного походження, транскордонного перенесення та біотероризму. До них належать: бруцельоз, лептоспіроз, паратифи А та В, сальмонельоз, сап, сибірська виразка, туляремія, холера, черевний тиф, чума, шигельоз [6].

На другому етапі досліджень, для визначення асортименту АЛЗ, необхідних для екстреної профілактики розповсюдження ІХ і лікування інфекційних хворих в осередках НС та продовження лікування інфекційних хворих, які знаходяться на стаціонарному лікуванні у лікувальних закладах регіону, нами був застосований метод контент-аналізу (від англ.: *contents* – *вміст, зміст*) – стандартний метод дослідження, предметом якого є аналіз текстових масивів. У результаті контент-аналізу переліків життєво необхідних АЛЗ, за даними ВООЗ і МОЗ України, Державного формуляру лікарських засобів (третій випуск), клінічних протоколів і схем лікування 169 нозологічних форм ІХ [7;11], встановлено, що для екстреної профілактики розповсюдження ІХ і лікування інфекційних хворих в осередках НС та продовження лікування інфекційних хворих, які знаходяться у стаціонарах, необхідно 76 АЛЗ за міжнародними непатентованими найменуваннями (МНН), що належать до 26 груп за анатомічно-терапевтичною і хімічною класифікацією ВООЗ (АТХ). Розподіл груп АТХ за сумою частоти призначень АЛЗ для екстреної профілактики ІХ і лікування інфекційних хворих представлено у таблиці 1.

Визначені нами 76 найменувань АЛЗ можуть бути закладені на зберігання у регіональному резерві. Проте, як свідчать результати контент-аналізу, частота їх призначень для профілактики і лікування 169 нозологічних форм ІХ коливається від 1 (0,09%) до 156 (14,16%), що не дозволяє вважати цей асортимент оптимальним. Тому на третьому етапі досліджень нами застосований метод АВС/VEN-аналізу, який дозволяє здійснити формування оптимального асортименту регіонального резерву АЛЗ. Застосований нами VEN-аналіз, який проводиться паралельно з АВС-аналізом, дозволяє визначити пріоритетні АЛЗ відповідно до міжнародної практики їх поділу на життєво необхідні (Vital або V), необхідні (Essential або E) і другорядні (Non-essential або N).

Визначення критеріїв для віднесення АЛЗ до груп V, E, і N здійснювали з врахуванням загальних правил VEN-аналізу і основних завдань ліквідації наслідків НС. До групи V нами віднесені 33 (43,42%) найменування АЛЗ, необхідних для екстреної профілактики розповсюдження ІХ і лікування інфекційних хворих в осередках НС, які можуть виникнути у регіоні. До групи E відне-

Таблиця 1. Розподіл груп АТХ за сумою частоти призначень АЛЗ для екстреної профілактики ІХ і лікування інфекційних хворих

№ за/п	Код АТХ	Група АТХ АЛЗ	Кількість МНН АЛЗ у групі АТХ		Сума частот призначень АЛЗ	
			абс.	%	абс.	%
1	J01DD	Цефалоспорины 3-го покоління	8	10,54	156	14,16
2	J01MA	Фторхінолони	9	11,84	152	13,79
3	J01CR	Пеніциліни з інгібіторами бета-лактамаз	2	2,63	92	8,35
4	J01GB	Інші аміноглікозиди	5	6,59	80	7,26
5	J01FA	Макроліди	5	6,59	64	5,81
6	J01CE	Пеніциліни, чутливі до бета-лактамаз	4	5,27	58	5,26
7	J01AA	Тетрацикліни	2	2,63	50	4,54
8	J01XD	Похідні імідазолу	1	1,31	46	4,18
9	J01CA	Пеніциліни широкого спектра дії	5	6,59	45	4,08
10	J01DH	Карбапенеми	3	3,94	45	4,08
11	J01DB	Цефалоспорины 1-го покоління	3	3,94	42	3,82
12	J01DE	Цефалоспорины 4-го покоління	2	2,63	40	3,63
13	J01XA	Антибіотики глікопептидної структури	2	2,63	33	2,99
14	J02AA	Протигрибкові препарати системної дії	4	5,27	31	2,82
15	J01FF	Лінкозаміди	2	2,63	27	2,45
16	J01DC	Цефалоспорины 2-го покоління	2	2,63	26	2,35
17	J04AB	Протитуберкульозні препарати.	5	6,59	26	2,35
18	J01BA	Амфеніколи	1	1,31	21	1,90
19	J01CF	Пеніциліни, стійкі до бета-лактамаз	1	1,31	17	1,54
20	J01XX	Інші антибактеріальні препарати	2	2,63	13	1,17
21	J01GA	Стрептоміцини	1	1,31	11	1,00
22	J01E	Сульфаніламідів і триметоприм	2	2,63	10	0,92
23	J01XE	Похідні нітрофурану	1	1,31	8	0,72
24	J01G	Аміноглікозиди	2	2,63	4	0,36
25	J01EE	Комбіновані препарати сульфаніламідів і триметоприму	1	1,31	4	0,36
26	L01DB	Протипухлинні антибіотики	1	1,31	1	0,09
Разом:			76	100%	1100	100%

сені 22 (28,95%) найменування АЛЗ, необхідні для продовження лікування інфекційних хворих, які знаходяться на стаціонарному лікуванні у лікувальних закладах регіону під час виникнення НС. До групи N віднесені 21 (27,63%) найменування АЛЗ, які не увійшли до груп V і E.

АВС-аналіз проводили за кількістю призначень кожного найменування АЛЗ для екстреної профілактики розповсюдження ІХ, лікування інфекційних хворих в осередках НС та продовження лікування інфекційних хворих, які знаходяться у стаціонарах. До групи А віднесено 31 найменування АЛЗ, які забезпечують 78,00 % призначень для 169 нозологічних форм ІХ. До групи В віднесено 27 найменувань АЛЗ (19,37% призначень) і до групи С – 18 найменувань АЛЗ (2,63% призначень).

У результаті проведених досліджень встановлено, що за результатами АВС/VEN-аналізу до групи AV (життєво необхідних) і групи AE (необхідних) увійшло 31 найменування із 19 груп АТХ АЛЗ, які забезпечують 858 (78,00 %) призначень,

для екстреної профілактики розповсюдження ІХ, лікування інфекційних хворих в осередках НС та продовження лікування інфекційних хворих, які знаходяться у стаціонарах за 169 нозологічними формами ІХ (табл. 2).

Визначений нами асортимент АЛЗ у кількості 31 найменування може бути закладений у регіональний резерв, проте окремі групи АТХ (J01DD цефалоспорины 3-го покоління; J01CR пеніциліни з інгібіторами бета-лактамаз; J01MA фторхінолони; J01GB інші аміноглікозиди) містять по 2-4 найменування АЛЗ, які близькі за своєю фармакологічною дією. Тому, для оптимізації асортименту АЛЗ, нами у кожній групі АТХ відібрані тільки ті АЛЗ, які забезпечують найбільшу кількість призначень для профілактики і лікування ІХ.

Аналіз асортименту АЛЗ у кожній групі АТХ дозволив визначити оптимальний асортимент регіонального резерву АЛЗ з 22 найменувань, які забезпечують 61,4% призначень для профілактики і лікування ІХ (табл. 3).

Таблиця 2. Розподіл АЛЗ за результатами ABC/VEN-аналізу

		V				E				N				Разом:			
		Кількість найменувань АЛЗ		Кількість призначень АЛЗ		Кількість найменувань АЛЗ		Кількість призначень АЛЗ		Кількість найменувань АЛЗ		Кількість призначень АЛЗ		Кількість найменувань АЛЗ		Кількість призначень АЛЗ	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
А	Кількість найменувань АЛЗ	22	28,94			9	11,84			-	-			31	40,78		
	Кількість призначень АЛЗ			620	56,36			238	21,64			-	-			858	78,00
В	Кількість найменувань АЛЗ	8	10,53			13	17,11			6	7,89			27	35,53		
	Кількість призначень АЛЗ			67	6,09			117	10,64			29	2,64			213	19,37
С	Кількість найменувань АЛЗ	3	3,95							15	19,74			18	23,69		
	Кількість призначень АЛЗ			5	0,45							24	2,18			29	2,63
Разом:	Кількість найменувань АЛЗ	33	43,42			22	28,95			21	27,63			76	100		
	Кількість призначень АЛЗ			692	62,90			355	32,28			53	4,82			1100	100

Таблиця 3. Оптимальний асортимент регіонального резерву АЛЗ

№ за/п	АТХ група і найменування АЛЗ	Кількість призначень АЛЗ		< B C > E Z
		абс.	%	
J01DD Цефалоспорины 3-го покоління				
1	Цефтріаксон	61	5,54	A V
2	Цефотаксим	48	4,36	A E
J01CR Пеніциліни з інгібіторами бета-лактамаз				
3	Амоксицилін + клавуланова кислота	57	5,17	A V
J01MA Фторхінолони				
4	Ципрофлоксацин	47	4,26	A V
J01XD Похідні імідазолу				
5	Метронідазол	46	4,18	A V
J01CE Пеніциліни, чутливі до бета-лактамаз				
6	Бензилпеніцилін	33	3,00	A V
J01AA Тетрацикліни				
7	Доксициклін,	32	2,90	A V
J02AA Протигрибкові препарати системної дії				
8	Амфотерицин В	22	2,00	A V
J01XA Антибіотики глікопептидної структури				
9	Ванкоміцин	32	2,90	A V
J01FA Макроліди				
10	Еритроміцин	28	2,55	A V

Продовження табл. 3

№ за/п	АТХ група і найменування АЛЗ	Кількість призначень АЛЗ		А	В	С	D	E	Z
		абс.	%						
J01GB Інші аміноглікозиди									
11	Амікацин	26	2,36		A			V	
12	Гентаміцин	23	2,09		A			V	
J01DB Цефалоспорины 1-го покоління									
13	Цефазолін	25	2,27		A			V	
J01CA Пеніциліни широкого спектра дії									
14	Ампіцилін	21	1,90		A			V	
15	Амоксицилін	19	1,72		A			V	
J01BA Амфеніколи									
16	Хлорамфенікол	21	1,91		A			V	
J01FF Лінкозаміди									
17	Кліндаміцин	18	1,63		A			V	
J04AB Протитуберкульозні препарати									
18	Рифампіцин	17	1,54		A			V	
J01DE Цефалоспорины 4-го покоління									
19	Цефепім	36	3,27		A			E	
J01DC Цефалоспорины 2-го покоління									
20	Цефуросим	24	2,17		A			E	
J01DH Карбапенеми									
21	Меропенем	22	2,00		A			E	
J01CF Пеніциліни, стійкі до бета-лактамаз									
22	Оксацилін	17	1,54		A			E	
Разом:		675	61,40						

Сучасний асортимент АЛЗ регіонального резерву згідно з вимогами Наказу МОЗ України № 331 від 10.08.2001 «Про затвердження номенклатури резервів лікарських засобів, виробів медичного призначення та медичного обладнання для запобігання та ліквідації медико-санітарних наслідків надзвичайних ситуацій техногенного і природного характеру» нараховує 9 найменувань АЛЗ, які забезпечують лише 25% призначень для профілактики і лікування ІХ в умовах ліквідації наслідків НС у Львівській області.

Висновки. 1. Запропонована методика дозволяє формування оптимального асортименту регіонального резерву антибактеріальних лікарських засобів, необхідних для ліквідації

наслідків надзвичайних ситуацій природного і техногенного походження.

2. Вперше формування оптимального асортименту регіонального резерву антибактеріальних лікарських засобів запропоновано здійснювати за результатами контент-аналізу і ABC/VEN-аналізу з урахуванням санітарно-епідемічних особливостей регіону.

3. Визначено оптимальний асортимент регіонального резерву антибактеріальних лікарських засобів для Львівської області з 22 найменувань, які забезпечують 61,4 % призначень для екстреної профілактики і лікування ІХ в умовах ліквідації наслідків надзвичайних ситуацій природного і техногенного походження.

Література

1. Дмитрієвський Д. І. Використання методу експертних оцінок для аналізу асортименту лікарських засобів, які застосовуються для надання невідкладної лікарської допомоги при надзвичайних ситуаціях / Д. І. Дмитрієвський, Г. М. Юрченко // Вісник фармації. – 2005. – № 1(41). – С. 54-56.
2. Дмитрієвський Д. І. Обґрунтування формулярних переліків для медикаментозного забезпечення постраждалих при виникненні надзвичайних ситуацій / Д. І. Дмитрієвський, А. С. Немченко, Г. М. Юрченко // Досягнення та перспективи розвитку фармацевтич-

ної галузі України: Матер. VI Нац. з'їзду фармацевтів України (28-30 вересня 2005 р., м. Харків). – Х. : Вид-во НФаУ, 2005. – С. 855-856.

3. Мазуренко О. В. Першочергові потреби постраждалого населення в осередку деяких природних катастроф // Український журнал екстремальної медицини імені Г. О. Можаєва. – 2009. – Том 10, №1. – С. 21–25.

4. Мельникова О. А. Создание резерва лекарственных средств для ликвидации последствий особо опасных инфекций / О. А. Мельникова, О. В. Колясников,

А. Ю. Петров // Фармація. – 2009. – № 1. – С. 34-37.
5. Островецька Ю. Інфекційні хвороби, які можуть набути епідемічного поширення у зоні стихійного лиха: інформаційно-методичні матеріали / Ю. Островецька, М. Кухар, Л. Гжегоцька. – Львів : „Простір-М”, 2008. – 73 с.
6. Планування заходів щодо попередження занесення і поширення в Україні інфекційних хвороб / Методичні вказівки: Наказ МОЗ України № 113 від 12.03.2007 року. – Київ, 2007. – 48 с.
7. Перечень жизненно важных антимикробных препаратов, рекомендуемых ВОЗ (10-я редакция) // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2000. – Том 2, № 1. – С. 37-46.
8. Про внесення змін у додаток 5 до Порядку здійснення державного контролю за міжнародними передачами товарів подвійного використання / Постанова Кабінету Міністрів України № 1012 від 8 сер-

пня 2007 року. – [Електронний ресурс].- Режим доступу: <http://www.qdpro.com.ua/qdw/php/common/disarchive/getdoc.php?isnvalue=26683>.

9. Про затвердження номенклатури резервів лікарських засобів, виробів медичного призначення та медичного обладнання для запобігання та ліквідації медико-санітарних наслідків надзвичайних ситуацій техногенного і природного характеру / Наказ МОЗ України № 331 від 10.08.2001 року.-[Електронний ресурс].- Режим доступу: <http://zakon.nau.ua/doc/?uid=1039.6115.0>

10. Садова Д. Т. Оптимізація методики розрахунку потреби в протитуберкульозних препаратах на основі аналізу карт історій хвороби / Д. Т. Садова, О. Л. Гром // Фармацевтичний журнал. – 2010. – № 4. – С. 27 – 32.

11. Схемы лечения. Инфекции / Под ред. С. В. Яковлева. – М.: Литтерра, 2005. – 288 с.

ФОРМИРОВАНИЕ ОПТИМАЛЬНОГО АССОРТИМЕНТА РЕГИОНАЛЬНОГО РЕЗЕРВА АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА СЛУЧАЙ ЧРЕЗВЫЧАЙНЫХ СИТУАЦИЙ

С. П. Олийник, Т. Г. Калынюк

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Резюме: предложена методика формирования оптимального ассортимента регионального резерва антибактериальных лекарственных средств, необходимых для ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций природного и техногенного происхождения, с учетом санитарно-эпидемических особенностей региона и использованием методов контент-анализа и ABC/VEN-анализа. Определен оптимальный ассортимент регионального резерва антибактериальных лекарственных средств для Львовской области в количестве 22 наименований, которые обеспечивают 61,4% назначений для экстренной профилактики и лечения инфекционных болезней в условиях ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций природного и техногенного происхождения.

Ключевые слова: инфекционные заболевания, антибактериальные лекарственные средства, чрезвычайная ситуация, региональный резерв.

FORMING OF OPTIMAL ASSORTMENT OF REGIONAL RESERVE OF ANTI-BACTERIAL MEDICINES ON THE CASE OF EXTRAORDINARY SITUATIONS

S. P. Oliynyk, T. H. Kalynyuk

Lviv National Medical University by Danylo Halytskyi

Summary: there was suggested a method of forming of optimal assortment of regional reserve of anti-bacterial drugs, which are necessary for liquidation of consequences of extraordinary situations of natural and technogenic origin, taking into account sanitary-epidemic features of region by the using of methods of content-analysis and ABC/VEN analysis. There was determined the optimal assortment of regional reserve of anti-bacterial medicines for the Lviv region in an amount of 22 names, which provide 61,4 % of drugs administrations for an urgent prophylaxis and treatment of infectious diseases in the conditions of liquidation of consequences of extraordinary situations of natural and technogenic origin.

Key words: infection diseases, antibacterial medical drugs, extraordinary (emergency) situation, regional reserve.

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

УДК 615.1:614.27(477)

ОЦІНКА ОСНОВНИХ ТЕНДЕНЦІЙ СПОЖИВАННЯ ЛІКІВ ТА ЇХ ДОСТУПНОСТІ НАСЕЛЕННЮ В УКРАЇНІ ЗА 2001-2010 РОКИ

© К. Л. Косяченко, А. С. Немченко

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: розроблена методика економіко-математичного моделювання динаміки споживання ЛЗ та їх доступності мешканцям усіх регіонів та України в цілому. На основі офіційних даних Всеукраїнського вибіркового обстеження домогосподарств за два порівняльних періоди 2001–2005 рр. та 2006–2010 рр. стосовно витрат родин на ліки були встановлені системні негативні тенденції щодо зниження показників доступності ліків з причини неефективної цінової політики. В результаті моделювання були виявлені істотні розходження в характері динаміки цих показників по регіонах.

Ключові слова: сучасні тенденції, споживання ліків, доступність лікарських засобів, кореляційно-регресійний аналіз, кластеризація, регіони.

Вступ. Формування Національної лікарської політики відповідно до рекомендацій ВООЗ передбачає обов'язкове дослідження тенденцій споживання ліків, а також оцінку їх доступності [6, 7].

У сучасних умовах розвитку вітчизняної охорони здоров'я одним із найважливіших соціально-економічних показників фармацевтичного забезпечення населення є доступність ЛЗ [5]. Для України, в системі охорони здоров'я населення якої відсутні обов'язкове медичне страхування та ефективні механізми реімбурсації вартості ліків, дослідження динаміки показників споживання ЛЗ та їх доступності є надзвичайно актуальними.

Останнім часом дослідженню різних видів доступності (фізичної, маркетингової, економічної) приділяється досить велика увага. Найбільш вагомими стали дослідження А. А. Котвіцької [3, 4], а саме розробка методологічних підходів до моделювання показників сімейної доступності ЛЗ та їх споживання родинами по регіонах України за 2002–2006 рр.

У сучасних умовах реформування вітчизняної охорони здоров'я та фармації необхідна об'єктивна оцінка тенденцій, що склались в процесі споживання ЛЗ. Для підвищення ефективності фармацевтичного забезпечення населення потребує вдосконалення методика моделювання процесу споживання ліків та їх доступності з впровадженням більш інформативних показників з використанням достовірних сучасних чинників.

Метою дослідження стало визначення основних тенденцій в процесі споживання ліків та їх доступності для населення України за останні десять років офіційної статистики з урахуванням соціально-економічних, демографічних та інших

регіональних чинників. До основних завдань дослідження входило: вдосконалення методики моделювання процесу споживання ліків та їх доступності для мешканців регіонів України; оцінка сучасних тенденцій, що склались в споживанні ЛЗ та доступності населенню України за період 2006-2010 рр.; порівняльний аналіз встановлених тенденцій з аналогічними закономірностями в процесі споживання ліків за 2001–2005 рр.

Методи дослідження. Дослідження фармацевтичного забезпечення населення, споживання ліків та їх доступності доцільно проводити на основі достовірної статистики [2]. Ми використали офіційні статистичні дані та результати Всеукраїнського вибіркового обстеження умов життя сімей (домогосподарств), що здійснюється Державним комітетом статистики України (Держкомстатом), яке проводиться по усіх областях постійно з 1999 р. Держкомстатом в 2002 р. було введено методологію визначення показників витрат згідно з міжнародною класифікацією індивідуального споживання товарів й послуг за цілями (СОІСOP-HBS), що рекомендовано Євростатом [2, 8]. Для дослідження обрано десять останніх років за офіційною статистикою, період 2001-2010 рр.

Одним із важливих показників споживання лікарських засобів (ЛЗ) є розподіл числа родин, що не змогли придбати ліки, по областях України. Офіційні дані, представлені Держкомстатом по 26 регіонах, відображають динаміку абсолютного числа родин, що не змогли придбати ліки, в т.ч. з причини їх високої ціни [1]. В дослідженні використано традиційні методи економічного аналізу, а також кореляційно-регресійний та кластерний аналіз.

Результати й обговорення. Важливими показниками споживання та доступності є витрати на фармацевтичні товари домогосподарств (за міс.), а також розподіл числа родин, що не змогли придбати ліки по регіонах, відповідно до даних вибіркового обстеження сімей [1]. Саме цей розподіл в динаміці абсолютного числа родин характеризує рівень доступності ліків, враховуючи додаткові індикатори – відсоток сімей, що не придбали ЛЗ з причин занадто високої ціни (найбільш вагоме значення по Україні від 95,1% в 2005 р. до 98,1% в 2009 р.), не змогли знайти ліки (варіація від 1,0% в 2003 р. до 3,5% в 2006 р.), а також інших причин, що є несуттєвими від 0,1 до 1,4%.

З метою можливості аналітичних узагальнень моделювання здійснювали у відносних показниках в розрахунку на одного мешканця як більш інформативного. Доцільним стало також виділення в методиці моделювання рівнів цінової та фізичної доступності ЛЗ. Викладемо основні етапи методики економіко-статистичного моделювання показників споживання та доступності ЛЗ.

I етап. Аналіз динаміки споживання ліків одним мешканцем (за рік) у грошовому вимірі (в національній валюті й умовних одиницях – дол. США) та у відсотках в структурі загальних витрат одного мешканця по регіонах.

Після відповідних розрахунків вартісних показників у зіставних цінах маємо такі результати аналізу споживання фармацевтичних товарів за 2006-2010 рр.:

- позитивна динаміка щорічного зростання середнього показника споживання на 30% з 78,28 грн або 15,7 дол. США (2006 р.) та 229, 25 грн або 30,5 дол. США (2010 р.), в цілому споживання ліків зросло в 2,8 раза в грн або 1,8 раза в дол. США;

- по регіонах відсутня стабільна динаміка споживання ліків, досить значна варіація між областями – мінімальний показник у Волинській обл. (82, 92 грн) в 4,6 раза нижчий від максимального в Києві (381,71 грн), навіть в рамках одного регіону відсутнє стабільне зростання по роках (Волинська, Закарпатська, Одеська, Хмельницька та ін. обл.);

- аналогічна динаміка спостерігається й у відсоткових показниках частки грошових витрат одного мешканця на ліки – незначне зростання в цілому по Україні з 1,3 (2006 р.) до 1,7 (2010 р.), значна варіація по регіонах, наприклад в 2010 р. мінімальний показник (1,0%) у Волинській обл. та максимальний (2,8%) у Тернопільській обл.

II етап. Розраховуємо динаміку середньої частки мешканців, що не придбали ліки, за фор-

мулою:
$$y_j(t) = \frac{M_j(t)}{N_j(t)}, \quad j = 1, 2, \dots, 26,$$

$t = 6, 7, \dots, 10,$ (1),

де $M_j(t)$ – абсолютне число мешканців, що не придбали ліки в j -му регіоні в t -му році;

$N_j(t)$ – чисельність населення j -го регіону в t -му році.

$$M_j(t) = S_j(t) \times K_j(t),$$
 (2),

де $S_j(t)$ – число родин, що не придбали ліки в j -му регіоні в t -му році.

$K_j(t)$ – середній розмір родини в j -му регіоні в t -му році.

Такий підхід дозволяє визначити показник середньостатистичної доступності ліків на одного мешканця: $d_j(t) = 1 - y_j(t)$

III етап. Побудуємо криві, що відображають динаміку показника $y_j(t)$ по регіонах. З цією метою уведемо квадратичну модель

$$y_j(t) = a_{0j} + a_{1j}t + a_{2j}t^2.$$
 (3)

Параметри рівняння (3) знайдемо методом найменших квадратів за формулою:

$$A_j = (H^T H)^{-1} H^T Y_j,$$
 (4)

де $H = \begin{pmatrix} 1 & 6 & 36 \\ 1 & 7 & 49 \\ 1 & 8 & 64 \\ 1 & 9 & 81 \\ 1 & 10 & 100 \end{pmatrix}, A_j = \begin{pmatrix} a_{0j} \\ a_{1j} \\ a_{2j} \end{pmatrix}, Y_j = \begin{pmatrix} y_j(6) \\ y_j(7) \\ y_j(8) \\ y_j(9) \\ y_j(10) \end{pmatrix}.$

Розраховано параметри рівнянь регресії для всіх регіонів. Значення розрахованих коефіцієнтів регресії перевіряли за критерієм Ст'юдента, а адекватність рівнянь – з використанням коефіцієнта детермінації.

Аналіз побудованих графіків свідчить, що у більшості регіонів (20 з 26), окрім Волинської, Житомирської, Запорізької, Харківської, Херсонської, Черкаської областей, спостерігається зниження частки родин, що не купує ліки. Разом з тим характер й інтенсивність зміни цього показника у різних регіонах істотно різняться між собою.

IV етап. Кореляційно-регресійний аналіз $y_j(t)$ та $d_j(t)$

Уведемо набір соціально-економічних факторів, що можуть впливати на середню частку мешканців, яка не купувала ліки: Z_j – середня частка зайнятого населення в j -му регіоні, V_j – середній обсяг використаних капітальних інвестицій в j -й регіон, (млн грн), B_j – середній рівень

безробіття в j -му регіоні, (%); T_j – середня частка міського населення в j -му регіоні, D_j – середній дохід на душу населення в j -му регіоні, (тис. грн).

Зведемо в таблицю 1 дані про середні значення факторів по регіонах, в т.ч. значення g_j – середньої частки мешканців, що не придбали ліки.

Таблиця 1. Середні значення факторів і частки мешканців, що не придбали ліки

Регіони	γ_j	Z_j	V_j	B_j	T_j	D_j
Крим	0,059	0,60	8379,575	1,68	0,629	10,776
Вінницька	0,129	0,58	4465,9	3,4	0,495	11,107
Волинська	0,044	0,58	3008,125	2,98	0,517	9,951
Дніпропетровська	0,108	0,60	17512,05	2,22	0,835	14,464
Донецька	0,151	0,59	19745,95	1,48	0,905	14,940
Житомирська	0,034	0,59	3766,7	2,94	0,578	11,032
Закарпатська	0,870	0,58	2932,85	2,46	0,372	8,913
Запорізька	0,200	0,59	7558,075	2,58	0,769	14,085
Івано-Франківська	0,151	0,53	5338,775	3	0,432	10,478
Київська	0,031	0,59	14447,4	2,36	0,612	13,296
Кіровоградська	0,069	0,57	3154,875	3,28	0,618	10,687
Луганська	0,131	0,57	8352,525	2,12	0,867	12,402
Львівська	0,061	0,57	10149,23	2,4	0,607	11,844
Миколаївська	0,171	0,59	4635,825	2,72	0,677	11,776
Одеська	0,094	0,57	12542	1,86	0,667	11,171
Полтавська	0,019	0,58	9325,675	3,4	0,609	12,976
Рівненська	0,018	0,57	3421,25	4,32	0,478	10,299
Сумська	0,160	0,57	3194,05	3,26	0,673	12,044
Тернопільська	0,088	0,53	2372,125	3,44	0,437	9,814
Харківська	0,124	0,59	12038,33	2,42	0,800	12,977
Херсонська	0,084	0,59	3071,275	2,32	0,611	10,397
Хмельницька	0,035	0,59	4146,25	3,04	0,546	11,096
Черкаська	0,099	0,58	4406,075	3,58	0,560	11,062
Чернівецька	0,073	0,57	3087,3	2,92	0,420	9,369
Чернігівська	0,217	0,59	2871,725	3,42	0,626	11,646
м. Севастополь	0,101	0,62	1676,6	0,7	0,939	11,410

Досліджуємо наявність (або відсутність) кореляційного зв'язку між середньою часткою мешканців, що не придбали ліки, і факторами, що мають впливати. Розраховано значення коефіцієнтів кореляції:

$r_{\gamma^2 Z} = 0,044$, $r_{\gamma^2 V} = -0,161$, $r_{\gamma^2 B} = -0,106$, $r_{\gamma^2 T} = -0,423$, $r_{g^2 D} = -0,397$. Серед факторів, що впливають, наявні два – середня частка міського населення й середній дохід на одного мешканця. Кореляційний зв'язок для інших факторів незначний.

V етап. Здійснимо кластеризацію регіонів, враховуючи два виявлених фактори, що значно впливають на середню частку мешканців, що не придбали ліки, використовуючи стандартний алгоритм кластеризації за методом k -середніх. Результати кластеризації наведено на рисунку 1.

Аналіз результатів кластеризації дозволяє зробити такі висновки:

- до I кластеру увійшли регіони з високими значеннями середнього рівня доходу на одного мешканця [(12.9-14.9)тис.] і часткою міського населення [(0.79-0.94)];

- до II кластера увійшли регіони з середніми значеннями рівня доходу на одного мешканця [(11.0-12.6)тис.] і часткою міського населення [(0.45-0.8)];

- до III кластера увійшли регіони з низькими значеннями зазначених факторів [(8.9-10.6)тис.], [(0.35-0.66)].

При цьому характер динаміки частки мешканців, що не змогли придбати ліки, не пов'язаний з приналежністю відповідного регіону до того або іншого кластера, що свідчить про глобальні процеси, які впливають на всі верстви суспільства. Однак для I кластера нетиповою є динаміка частки мешканців, що не змогли прид-

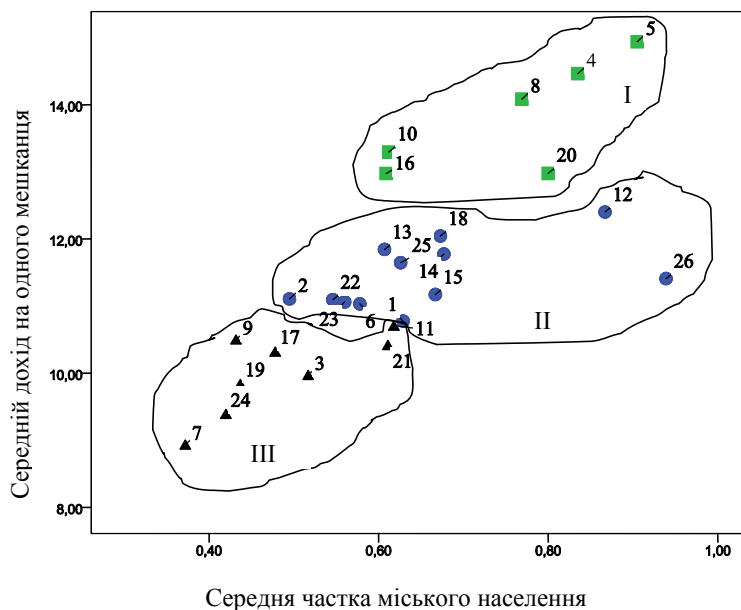


Рис. 1. Розподіл регіонів на кластери з урахуванням середнього доходу на одного мешканця й середньої частки міського населення.

бати ліки, у Харківській області. Така ж ситуація в Житомирській та Миколаївській областях, які ввійшли до II кластера. В обох випадках спостерігається стабільне зростання динаміки показника, що свідчить про погіршення доступності на ліки у цих регіонах.

VI етап. Систематизація і групування графіків $y_j(t)$ та $d_j(t)$ динаміки частки мешканців по регіонах за рівнем доступності, які мають один з трьох типів для кожного з трьох кластерів: А – спочатку невелике зростання, а потім зниження значення показника; Б – планомірне зниження показника; В – зростання.

Аналіз графіків свідчить, що найбільшим (12) є II кластер (середнє значення доходу на одного мешканця та часткою міських мешканців), а також найбільш поширеним є тип А – 14 регіонів з 26, що теж свідчить про нестабільний рівень доступності в період 2006-2010 рр.

VII етап. Дослідження рівнів фізичної та цінової доступності ліків як основних складових загальної доступності ЛЗ.

Значний рівень розвитку вітчизняного ринку свідчить про високий рівень фізичної доступності ЛЗ. Це підтверджують середньостатистичні дані в Україні за 2006-2010 рр. (97,4%). Однак в деяких областях є проблеми з цим показником, наприклад, в 2010 р.: Хмельницька (67,7%), Чернівецька (77,3%) та Київська (84,1%).

Головною проблемою все ж залишається цінова доступність ЛЗ. Змістовий характер цього показника свідчить про значну його варіацію (від 65 до 100%) як результат суттєвої різниці оптових і роздрібних цін на ліки в аптеках регіонів. Зменшення частки мешканців, які не змогли придбати ліки через їх високу ціну, призводить до зворотної ситуації – зростання цінової доступності.

Аналіз графіків цінової доступності дозволяє стверджувати про досить неоднозначну та нестабільну ситуацію:

- зростання показника спостерігається тільки в п'яти областях (19,2%), а саме в Дніпропетровській, Запорізькій, Харківській, Хмельницькій та Чернівецькій;
- зниження маємо в 7 областях (26,9) (Донецькій, Вінницькій, Івано-Франківській, Одеській, Миколаївській, Тернопільській та м. Севастополь);
- нестабільна ситуація в 14 регіонах (53,9%), у 2010 р. щодо 2006 р. – зростання у 7 регіонах (26,9%), а також зниження теж в 7 регіонах (26,9%).

Для зіставлення показників, які аналізують за 2006-2010 рр., було здійснено моделювання показників споживання ліків та доступності ЛЗ за період 2001-2005 рр. в розрахунку на одного мешканця по регіонах України.

У результаті порівняльного аналізу показників споживання та доступності ліків за два періоди – I (2001-2005 рр.) та II (2006-2010 рр.) було встановлено:

- динаміка обсягів споживання ліків в II періоді мала значно вищі темпи зростання (щорічно в середньому на 30%), аніж в I (1,37%), однак споживання ліків одним мешканцем як в абсолютних, так й у відсоткових показниках у II періоді було більш нестабільним, аніж в I, та характеризувалось значною варіацією по регіонах України;
- незважаючи на те, що загальний рівень доступності ліків у II періоді зріс, особливо в Полтавській та Київській областях, за рахунок збільшення доходів населення, ситуація для усіх регіонів залишається нестабільною, особливо

загрозлива ситуація склалась в Закарпатській області, де тільки 32,6% мешканців, наприклад, в 2010 р. змогли купити ліки;

• значно погіршилась динаміка цінової доступності ліків, якщо в I період зростання показника спостерігалось в 15 областях (57,7%), то в II періоді така тенденція була тільки в 5 областях.

Таким чином, враховуючи сучасні негативні тенденції, що склались у споживанні ліків та їх доступності населенню в Україні з причини високих цін, потребують удосконалення методи державного регулювання ціноутворення на ЛЗ.

Висновки. 1. Запропонована методика моделювання споживання ліків та їх доступності в розрахунку на одного мешканця по регіонах та Україні в цілому, яка передбачає використання кореляційно-регресійного та кластерного аналізу.

2. Аналіз динаміки споживання ліків одним мешканцем за 2006-2010 рр. показав позитивну динаміку щорічного зростання в середньому на 30% в зіставних цінах. Однак по регіонах відсутня стабільна динаміка споживання в грошових витратах через різницю у доходах (платоспроможності), а також спостерігається значна варіація показника (більш ніж в 4,6 раза).

Література

1. Вибіркове обстеження умов життя домогосподарств України: зб. стат. даних. – К. : Держкомстат, 2011.– 223 с.
2. Єріна А. М. Організація вибіркового обстежень: навч. посіб. / А. М. Єріна – К.: КНЕУ, 2004.– 127 с.
3. Котвіцька А. А. Дослідження показників споживання ліків українськими сім'ями / А. А. Котвіцька // Фармаком.– 2008.–№ 1.– С. 101–105.
4. Котвіцька А. А. Дослідження соціально-економічного показника сімейної доступності ліків з використанням кореляційно-регресійного та кластерного аналізу// Вісник фармації.– 2008.– № 1(53).– С. 56–59.
5. Пестун І. В. Оцінка Національної лікарської політики

Аналогічна нестабільна ситуація по регіонах спостерігається в динаміці частки грошових витрат на ліки в загальних витратах одного мешканця.

3. Оцінка фізичної доступності ліків за досліджуваний період свідчить про високий рівень (97,4%) в цілому по Україні. Але в деяких областях є труднощі з доступом населення до ЛЗ – в Хмельницькій, Чернівецькій та Київській.

4. В результаті дослідження цінової доступності ліків встановлено, що в більшості регіонів склалась негативна тенденція зниження показника, що свідчить про неефективну цінову політику. Зростання показника за 2006-2010 рр. спостерігається тільки в 5 областях (19,2%).

5. В 2006-2010 рр., порівняно з 2001-2005 рр., має місце позитивна динаміка споживання ліків та їх доступності за рахунок збільшення доходів населення. Однак для усіх регіонів така динаміка є нестабільною та має системний характер. Значно погіршилась цінова доступність ЛЗ. Негативна тенденція спостерігається у Закарпатській області, де тільки третина мешканців змогла купити ліки за вказані десять років.

в Україні з використанням індикаторів ВООЗ / І. В. Пестун // Запорізький медичний журнал.– 2008.– № 6.– С. 96–99.

6. Хоменко В. М. Методологічні підходи до визначення пріоритетів в формуванні Національної лікарської політики / В. М. Хоменко, А. С. Немченко, І. К. Ярмола // 2004.– № 6.– С. 3–7.

7. Brudon-Takobowica P. Indicators for monitoring national drug policies, a practical manual / P. Brudon-Takobowica, J. D. Rainhorn, M. R. Reich / Geneva: World Health Organization.– 1999.

8. Household Budget Surveys in the Metodology and Recommendation for Harmonization. Eurostat. Luxemburg, 1997.

ОЦЕНКА ОСНОВНЫХ ТЕНДЕНЦИЙ ПОТРЕБЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВ И ИХ ДОСТУПНОСТИ НАСЕЛЕНИЮ В УКРАИНЕ ЗА 2001-2010 ГОДЫ

К. Л. Косяченко, А. С. Немченко

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: разработана методика экономико-математического моделирования динамики потребления ЛС и их доступности жителями всех регионов и Украины в целом. На основе официальных данных Всеукраинского выборочного обследования домохозяйств за два сравнительных периода 2001-2005 гг. и 2006-2010 гг. в расходах семей на лекарства были установлены системные негативные тенденции по снижению показателей доступности лекарств по причине неэффективной ценовой политики. В результате моделирования были выявлены существенные различия в характере динамики этих показателей по регионам.

Ключевые слова: современные тенденции, потребление лекарств, доступность лекарственных средств, корреляционно-регрессионный анализ, кластеризация.

EVALUATION OF MAJOR TRENDS IN CONSUMPTION OF MEDICINES AND AVAILABILITY OF POPULATION IN UKRAINE FOR THE YEARS 2001-2010

K. L. Kosyachenko, A. S. Nemchenko

National University of Pharmacy, Kharkiv

Summary: the technique of economic-mathematical modeling of the dynamics of consumption of drugs and their availability by residents of all regions and Ukraine in general was developed. Based on official data of the Ukrainian survey of households in two comparative periods 2001-2005, and 2006-2010 on drugs at the expense of families were established systemic adverse trends in decline in the availability of drugs because of inefficient pricing. As a result of the simulation were found significant differences in the nature of the dynamics of these indicators by region.

Key words: current trends, the consumption of drugs, availability of medicines, correlation and regression analysis, clustering.

Рекомендована д. фармац. наук, проф. Б. Л. Парновським

УДК 614.27:616-036.864

ОПТИМІЗАЦІЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ДОПОМОГИ ПРИ РЕАЛІЗАЦІЇ ВИРОБІВ МЕДИЧНОГО ПРИЗНАЧЕННЯ ЯК ФАКТОР ПОКРАЩЕННЯ СИСТЕМИ ЯКОСТІ ЖИТТЯ

© Н. Б. Ярко, П.-І. П. Міненко

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Резюме: розглянуто фактори, які формують якість життя пацієнтів при використанні виробів медичного призначення. Обґрунтована необхідність вивчення засад фармацевтичної допомоги при реалізації виробів медичного призначення, що передбачає опрацювання методології оцінки якості життя пацієнтів при їх використанні.

Ключові слова: вироби медичного призначення, якість життя.

Вступ. Якість життя (ЯЖ) набуває великого значення у світовій медичній практиці як показник загального стану пацієнта, ефективності лікувальних та реабілітаційних заходів. На сьогодні вважають, що якість життя є характеристикою фізичного, психологічного, емоційного і соціального функціонування, що має в основі суб'єктивне сприйняття. У медицині якість життя стосується передусім стану здоров'я, вважають, що це – рівень благополуччя і задоволення тими сторонами життя, на які впливає хвороба її лікування або нещасні випадки. Тому якість життя хворої людини у сучасній медицині розглядається як інтегральна характеристика її стану, що складається з фізичного, психологічного, соціального компонентів. Їх всебічне вивчення дозволяє визначити рівень якості життя як окремої особи, так і цілих груп, і встановити, за рахунок якого складника він підвищується чи знижується та на що необхідно вплинути, щоб його покращити [11]. Не завжди покращення патологічного стану пацієнта супроводжується покращенням самопочуття пацієнта. Оптимальним вважають лікування, яке не лише збільшує тривалість життя, але і покращує його якість. Більшість досліджень ЯЖ в медицині, в т. ч. з удосконалення фармацевтичної допомоги, стосується хворих конкретних нозологій [4, 5, 10, 12] з використанням лікарських засобів. Однак системні дослідження з опрацювання основних засад фармацевтичної допомоги при реалізації та використанні конкретних груп виробів медичного призначення (ВМП) та інших товарів, що реалізуються через аптечні заклади, не проводились.

Мета дослідження – обґрунтувати необхідність надання та стандартизації фармацевтичної допомоги при реалізації виробів медичного призначення.

Методи дослідження. Об'єктом аналізу обрано систему фармацевтичної допомоги населенню при його забезпеченні з інформаційним супроводом про раціональне використання виробів медичного призначення. При проведенні дослідження використано методи інформаційного пошуку, спостереження, аналізу, синтезу, формалізації, системного підходу з елементами товарознавчого аналізу виробів медичного призначення.

Результати й обговорення. Для вирішення проблеми покращення якості життя людини важливу роль відіграє профілактична медицина. Домінування принципів профілактичної медицини у розвинутих країнах дозволило значно зменшити захворюваність і смертність від соціально-небезпечних хвороб, хвороб серцево-судинної системи, діабету, інфекційних захворювань тощо.

Необхідно зазначити, що якість життя пацієнтів значно покращується при застосуванні раціональної фармакотерапії, направленої на максимальний лікувальний ефект з мінімальними побічними діями. Інструментом раціоналізації фармакотерапії можуть слугувати результати фармакоеконімічних досліджень, зокрема, аналізу вартість/користь. У цьому випадку якість життя є основним критерієм ефективності фармакотерапії [3]. На нашу думку, використання методу вартість/користь є прийнятним для дослідження якості життя пацієнтів, що використовують ВМП [14].

Велике значення для покращення якості життя пацієнтів має фармацевтична допомога. Фармацевтична допомога – комплекс організаційно-економічних, спеціальних (медико-фармацевтичних) і соціально-супільних заходів, спрямованих на збереження, поліпшення та

усунення фізичних і, як наслідок, моральних страждань людей із використанням фармацевтичних препаратів і виробів медичного призначення [9]. Зміст та форми надання фармацевтичної допомоги постійно трансформуються відповідно до змін зовнішнього соціально-супільного, економічного та науково-технічного середовища. Складовими елементами фармацевтичної допомоги є процес забезпечення населення лікарськими препаратами і виробами медичного призначення, фармацевтична діагностика, фармацевтична профілактика та фармацевтична опіка [15].

Частково питання фармацевтичної опіки при реалізації ВМП досліджувались Б. П. Громовиком та співавторами [1, 2, 6, 13].

Введення лікарських засобів, проведення простих медико-діагностичних маніпуляцій, догляд за хворими здійснюється за допомогою виробів медичного призначення, які також реалізуються через аптечні заклади. Неправильно підібраний ВМП та некоректне його використання може завдати значної шкоди здоров'ю пацієнта, тобто впливає на фізичний стан, спричиняючи при цьому психологічний дискомфорт та зниження соціальної активності. На першому етапі нашого дослідження ми розглянули фактори, що інтегрально формують ЯЖ при застосуванні ВМП (матеріал, з якого виготовлено ВМП та його будова, розміри, способи використання, зберігання і сервісне обслуговування).

Так, використання шприців, виготовлених з латексу, може спричинити анафілактичний шок у людей з латексною алергією; двокомпонентні шприци роблять ін'єкцію суттєво болючішою, позаяк поршень рухається "ривками" (не плавно і так само рухається і голка); використання голок невідповідних розмірів: при внутрішньом'язовому введенні може спричинити біль, появу синців та появу інфільтратів, що потребує додаткових коштів на їх усунення; при введенні інсуліну – гіпоглікемію, провокувати біль та місцеві імунні реакції; багаторазове використання одноразових голок для введення інсуліну спричиняє болісні відчуття, кінчик голки тупиться, закручується і може зламатись та залиши-

тись у тілі пацієнта, а місця ін'єкції можуть кровити і залишати неестетичні синці, окрім того, може виникати ліподистрофія, що, у свою чергу, суттєво знижує засвоєння інсуліну та призводить не тільки до перерозходу лікарського засобу, а й до поганого самопочуття хворих на цукровий діабет. Недотримання правил використання, зберігання (шприц-ручки, глюкометри, апарати для вимірювання тиску) та сервісного обслуговування вимірювальних апаратів призводить до суттєвих похибок, що також негативно впливає на фармакотерапію, а значить і на стан хворого [2, 6, 13]. Неправильно підібраний розмір засобу для ін'єкції та його некоректне використання спричиняє неприємні відчуття та може призвести до пролежнів. Пацієнт повинен мати достатньо повну інформацію про ВМП, правила використання, сервісного обслуговування, утилізації або знищення, а провізор повинен підібрати необхідний ВМП, виходячи з їх переваг та недоліків, орієнтуючись при цьому на конкретного пацієнта. Провізор є для пацієнта не тільки джерелом конкретної інформації, а й консультантом при доборі необхідного ВМП.

Важливим аспектом ЯЖ є оцінка цього показника. Оцінка ЯЖ надає можливість диференційовано визначити вплив захворювання та методів профілактики, лікування і реабілітації на стан хворого з урахуванням як пов'язаних, так і непов'язаних із захворюванням факторів. Дослідження ЯЖ передбачає застосування стандартизованих запитальників, проте їх бракує при проведенні оцінки ЯЖ пацієнтів при використанні ВМП [7, 8].

Таким чином, виникла потреба в опрацюванні засад фармацевтичної допомоги при реалізації та використанні конкретних груп ВМП та інших груп товарів обмеженого аптечного асортименту, а також необхідність підібрати відповідний інструмент дослідження ЯЖ при використанні ВМП.

Висновок. Обґрунтовано необхідність опрацювання фармацевтичної допомоги при реалізації та використанні ВМП та інших груп товарів, що реалізуються через аптечні заклади, а також методології дослідження ЯЖ пацієнтів при використанні ВМП.

Література

1. Громовик Б. П. Концептуальні питання фармацевтичної опіки Б. П. Громовик, В. В. Пропіснова, І. А. Зупанець // Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація. – 2009. – № 1-2. – С. 58–61.
2. Принципы товароведческого анализа аппаратов для измерения артериального давления и фармацевтической опеки при их реализации / [Громовик Б. П.,

Ярко Н. Б., Галайко Н. В. и др.] // Провизор. – 2005. – № 15. – С. 7–11.

3. Заліська О. М. Фармакоэкономика: теоретичні й практичні напрямки у світі та в Україні / О. М. Заліська, Б. П. Парновський // Рациональная фармакотерапія. – 2010. – № 4 (17). – С. 14-16.

4. Майнич Ю. В. Оптимізація лікарського забезпечення дітей з інфекційними захворюваннями: автореф.

дис. ... канд. фарм. наук / Ю. В. Майнич. – Львів, 2009. – 24с.

5. Парамош О. В. Оптимізація лікарського забезпечення хворих з розладами психіки: автореф. дис. ... канд. фарм. наук / О. В. Парамош. – Львів, 2008. – 21с.

6. Периферійні внутрішньовенні катетери: класифікація та фармацевтична опіка при їх використанні / [Ярко Н. Б., Громовик Б. П., Галайко Н. В. та ін]. – Київ, 2009. – 20с.

7. Приступа Є. Якість життя людини: категорії, компоненти та їх вимірювання / Є. Приступа, Н. Куриш // Фізична активність, здоров'я і спорт. – 2010, № 2. – С. 54-63.

8. Романенко Я. М. Якість життя як сучасна проблема реабілітології / Я. М. Романенко, Ю. О. Лянной // Слобожанський науково-спортивний вісник. – 2010. – № 4. – С. 91-95.

9. Фармацевтична енциклопедія (2-ге вид. переробл. і доповн.) / під. ред. В. П. Черниха. – К. : "Моріон", 2010. – 1452 с.

10. Ханік Н. Л. Організаційно-економічне обґрунтування оптимізації медикаментозного забезпечення

нестероїдними протизапальними лікарськими засобами: автореф. дис. ... канд. фарм. наук / Н. Л. Ханік. – Львів, 2009. – 24с.

11. Ягенський А. В. Оцінка якості життя у сучасній медичній практиці. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://internal.mif-ua.com/archive/issue-178/article-418/>

12. Янишин У. Я. Фармацевтичне забезпечення лікування сифілісу, гонореї, ВІЛ/СНІДу: автореф. дис. ... канд. фарм. наук / У. Я. Янишин. – Львів, 2009. – 24с.

13. Фармацевтична опіка при використанні засобів для парентерального введення інсуліну / Н. Б. Ярко, Б. П. Громовик, А. І. Бойко [та ін.] // Фармацевтичний часопис. – 2010. – № 3. – С. 95-101.

14. Ярко Н. Б. Фармакоекономічні аспекти інсулінотерапії: матеріали II науково-практичної конференції фармакоэкономика в Україні: состояние и перспективы развития / Н. Б. Ярко, О. Р. Левицька, Н. В. Галайко. – Харків: НФаУ, 2009. – С. 100.

15. Фармацевтична профілактика та її кадрове забезпечення / [Яцкова Г.Ю., Слабий М.В, Крамаренко Г. В., Парновський Б.Л.]. – Львів, 2007. – 198с.

ОПТИМИЗАЦИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ПРИ РЕАЛИЗАЦИИ ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ КАК ФАКТОР УЛУЧШЕНИЯ СИСТЕМЫ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ

Н. Б. Ярко, П.-И. П. Миненко

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Резюме: рассмотрено факторы, что формируют качество жизни пациентов при использовании изделий медицинского назначения. Обосновано необходимость изучения принципов фармацевтической помощи при реализации изделий медицинского назначения, что предусматривает разработку методологии оценки качества жизни пациентов при их использовании.

Ключевые слова: изделия медицинского назначения, качество жизни.

OPTIMIZATION OF PHARMACEUTICAL CARE DURING SELLING OF HEALTHCARE PRODUCTS AS A FACTOR OF LIFE QUALITY IMPROVING

N. B. Yarko, P.-I. P. Minenko

Lviv National Medical University by Danylo Halytskyi

Summary: the factors that form life quality of patients who use healthcare products were analyzed. The necessity of studying the main principles of pharmaceutical care during selling healthcare products was proved. It's important to work out the methods of the estimation of life quality of patients who use these products.

Key words: healthcare products, quality of life.

АНАЛІЗ ДАНИХ ПРО ВЗАЄМОДІЮ АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ ЗАСОБІВ, ЯКІ ЗАСТОСОВУЮТЬ В ПЕДІАТРІЇ

© Ю. В. Качерай, М. В. Слабий, О. М. Заліська

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Резюме: проведено порівняльний аналіз інформації про взаємодію антибіотиків, які застосовують у дітей, за даними офіційних інструкцій, формулярних довідників ВООЗ, Великої Британії, України, Сенфордського довідника антимікробної терапії та українського спеціалізованого навчального посібника. Систематизовано і класифіковано найбільш небезпечні та небажані взаємодії антибіотиків, що особливо необхідно для раціональної фармакотерапії у дітей.

Ключові слова: взаємодії антибіотиків, дитячі лікарські засоби, макроліди.

Вступ. За визначенням ВООЗ серед найпоширеніших проблем із раціонального призначення ліків є поліпрагмазія, недотримання клінічних рекомендацій з лікування захворювань, самолікування та надмірне застосування антибіотиків. На сучасному етапі в Україні проблема поліпрагмазії у педіатрії стоїть досить гостро, оскільки на ринку практично відсутні педіатричні лікарські форми та особливо комплексні педіатричні препарати, зокрема антибіотики [10]. Педіатри змушені одночасно призначати велику кількість лікарських препаратів маленьким пацієнтам, внаслідок чого виникають небажані взаємодії, потенціювання дії, суттєво ускладнюється прийом дитиною цих ліків, дотримання комплайнсу. У результаті ефективність лікування значно знижується [10]. Тому особливо актуальним є усунення небажаних та небезпечних взаємодій препаратів у дітей.

Нами вперше було обґрунтовано та апробовано методика інформаційного аналізу офіційних інструкцій на лікарські засоби (ЛЗ) для дітей, встановлено значні відмінності в інформації, які наводять різні виробники на один лікарський препарат, що суттєво ускладнює його застосування в педіатрії [7]. Було запропоновано уніфіковану структуру інформації про лікарські препарати для створення Формуляру для дітей в Україні, підготовлено наукову пропозицію, яку включено у Реєстр галузевих нововведень МОЗ України та інформаційний лист [7-9]. За аналогічним підходом на даний час тривають дослідження для протидіабетичних, контрацептивних препаратів [1,6]. Метою нашої роботи було проаналізувати дані про особливості застосування антибактеріальних засобів у дітей, зокрема про їх взаємодію з іншими ЛЗ.

Методи дослідження. Використано системний інформаційний аналіз даних про взаємодії

антибіотиків, що застосовують в педіатрії, згідно з такими джерелами:

- офіційні інструкції для медичного застосування (офіційні інструкції) [5];
- формуляр ВООЗ для дітей (2010 р.) [14];
- державний формуляр лікарських засобів, 2011 [3];
- Британський Національний формуляр для дітей (БНФд), 2011р. [12];
- Сенфордський довідник антимікробної терапії, 2010 (Сенфордський довідник) [11];
- довідковий посібник для лікарів та фармацевтів «Взаємодії ліків і ефективність фармакотерапії» / за ред. Л. В. Деримедвідь (навчальний посібник) [2].

Наша методика включала аналіз взаємодії за такими параметрами: 1) фармакотерапевтичними групами; 2) іншими препаратами.

Результати й обговорення. Нами опрацьовано інформацію про взаємодію 48 антибактеріальних засобів за МНН із 7 фармакологічних груп: J01A «Тетрацикліни»; J01C «Беталактамі антибіотики, пеніциліни»; J01D «Інші беталактамі антибіотики»; J01E «Сульфаніаміди і триметоприм»; J01F «Макроліди і лінкозаміди», J01G «Аміноглікозиди» та J01M «Хінолони».

Систематизувавши інформацію із літературних джерел ми визначили 346 взаємодій антибіотиків із 12 фармакотерапевтичними групами та 144 препаратами [2, 5, 11, 12, 14]. Детально представимо інформацію про взаємодії антибіотиків групи макролідів, які широко призначають в педіатричній практиці.

Нами виділено 126 взаємодій із 9 фармакотерапевтичними групами та окремими препаратами. Зокрема, найбільша питома вага взаємодій макролідів із трьома групами: J – «Протимікробні засоби для системного застосування»

(24 % взаємодій); N – «Засоби, які діють на нервову систему» (20 %) та С – «Засоби, які впливають на серцево-судинну систему» (20 % взаємодій відповідно).

Необхідно підкреслити, що нами виділено 63 взаємодії як потенційно небезпечні, при яких слід уникати поєднання ліків або призначати лише з великими пересторогами і під ретельним контролем.

За такою ж схемою нами проаналізовано 130 офіційних інструкцій, зокрема, азитроміцин (77), еритроміцин (9) та кларитроміцин (45). На першому етапі проведено аналіз інформації для азитроміцину. Встановлено, що у БНФд, Форумлярі ВООЗ для дітей та Сенфордському довіднику загалом представлено, що азитроміцин взаємодіє з 16 препаратами та 2 фармакологічними групами.

Для порівняння, у 77 відчизняних інструкціях для медичного застосування азитроміцину даних про його взаємодію наведено значно більше – зі 41 препаратом та 4 групами ЛЗ.

Необхідно зазначити, що інформацію про взаємодію азитроміцину з антацидами подано в усіх аналізованих інструкціях, з карбомазепіном – 86,6 % інструкціях, з циклоспорином – 80,0 %, з терфенадином, теофіліном, ерготаміном та дигоксином – 66,6 %, з фенітоїном та метилпреднізолоном – 60,0 %, з іншими препаратами – менше 26,6 % інструкціях. Ці результати ще раз підтверджують необхідність уніфікації інформації в офіційних інструкціях, особливо на препарати для дітей, що було детально представлено у нашому дисертаційному дослідженні [10].

Необхідно зазначити, що дані про взаємодію азитроміцину у вказаних джерелах збігаються лише для 1 фармакологічної групи (антациди) та 3-х препаратів (дигоксин, теофілін та циклоспорин).

Відміним є те, що, наприклад, в офіційних інструкціях не наведено даних про взаємодію азитроміцину із ритонавіром, а у БНФд описано, що при їх сумісному застосуванні можливе збільшення рівня азитроміцину в плазмі крові. Також не наведено даних про взаємодію із пімозидом, а у БНФд та Сенфордському довіднику її зазначено, як таку, що необхідно уникати. Також у БНФд зазначено, що при поєднанні азитроміцину з колхіцином необхідно призупинити застосування або зменшити дозу колхіцину, а при печінковій чи нирковій недостатності – уникати використання.

З усіх проаналізованих джерел тільки в офіційних інструкціях наведено дані про взаємодію азитроміцину з вальпроєвою кислотою, і вказано, що при сумісному застосуванні підвищується токсичність і продовжується період напіввиведен-

ня (що особливо важливо при епілепсії); з хлорамфеніколом – підсилюється ефект азитроміцину, виникає синергізм антибактеріальної дії; з групою алкалоїдів ріжків – підсилюється їх дія і застосування протипоказано; з кетоконазолом – призначати з обережністю тощо.

Для кларитроміцину у формулярах ВООЗ, Британії та Сенфордському довіднику наведено вдвічі більше препаратів, які взаємодіють з ним, порівняно з даними офіційних інструкцій.

В офіційні інструкції до кларитроміцину з не включено інформації про його взаємодію з ефавірэнцом, у БНФд вказано, що підвищується ризик висипання, а у Сенфордському довіднику – знижується рівень кларитроміцину в плазмі крові, і це серйозна взаємодія.

Лише у БНФд із усіх джерел наводяться взаємодії кларитроміцину із фесотеродином, зазначено, що знижується доза кларитроміцину; із силденафілом – можливе збільшення його концентрації в плазмі крові, тому необхідно зменшити початкову дозу силденафілу, така взаємодія є небезпечною; з нілотінібом – уникати взаємодії та ін.

Взаємодія кларитроміцину з карбамазепіном у вітчизняному довіднику зазначена, як небезпечна, і вказано, що пригнічується метаболізм карбамазепіну. У Сенфордському довіднику та БНФд констатується збільшення концентрації в плазмі крові карбамазепіну та виникнення ністагму (це мимовільні швидкі ритмічні коливальні рухи очних яблук у різні боки, при патологічному стані виникає параліч очних м'язів), нудоти, блювання та атаксії. В офіційних інструкціях вказано, що хворі, які мають такі схеми сумісного застосування цих препаратів, повинні знаходитися під постійним контролем лікаря, а у разі необхідності слід змінити цю схему лікування.

У БНФд подано, що комбінація кларитроміцину та симвастатину спричиняє підвищення ризику виникнення міопатії, тому необхідно уникати такого застосування, а в офіційних інструкціях вказано, що необхідно застосовувати з обережністю, рідко виникає рабдоміоліз, рекомендовано вимірювати концентрацію в сироватці крові.

Лише у вітчизняному навчальному посібнику наведено дані про взаємодію кларитроміцину із цизапридом. Зазначено, що така взаємодія є небезпечна, оскільки пригнічується метаболізм цизаприду і виникає ризик шлуночкової аритмії.

Необхідно зазначити, що у Форумлярі ВООЗ для дітей не включено кларитроміцин, тому даних про взаємодію не наводять.

Дані про взаємодію кларитроміцину у вказаних джерелах збігаються лише для 1 фармако-

логічної групи (алкалоїди ріжків) та 17-ти препаратів, з яких у 6 виділено особливо небезпечні взаємодії – з пімозидом, ритонавіром, рифамбутином, симвастатином, цизапридом, карбамазепіном та інші взаємодії з варфарином, дигоксином, зидовудином, індинавіром, мідазо-

ламом, рифампіцином, омепразолом, такроліму-сом, теофіліном, фенітоїном та циклоспорином).

У таблиці 1 наведено деякі дані про взаємодію азитроміцину та кларитроміцину з фармако-терапевтичними групами та окремими препара-тами, які подані у аналізованих вище джерелах.

Таблиця 1. Результати аналізу даних про взаємодії азитроміцину та кларитроміцину

№ за/п	Азитроміцин / Кларитроміцин		БНФд		Формуляр ВООЗ для дпей		Навч. посібник		Сенфорд-ський довідник		Офіційні інструкції	
			-	-	-	-	-	-	-	+	+	+
2	Антациди		+		+		+		-			+
3	Антикоагулянти		-		-		-		-			+
4	Кумарини		+		-		-		-			-
5	H ₂ -гістамінові рецептори		-		-		-		-			+
6	Пероральні гіпоглікемічні з-би		-		-		-		-			+
7	Артеметер/Лумефантрин		+		+		-		-			-
8	Вальпроєва кислота		-	-	-	-	-	-	-	+	+	-
9	Варфарин		-	-	+	-	-	-	-	+	+	+
10	Дигоксин		-	-	+	-	-	-	+	+	+	+
11	Дигітоксин		-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
12	Дронедарон		+		-		-		-			-
13	Еверолімус		+		-		-		-			-
14	Елетриптан		+		-		-		-			-
15	Еплеренон		+		-		-		-			-
16	Ефавіренц		+		-		-		+			-
17	Карбамазепін		+		-		+		+			+
18	Колхіцин		+	+	-	-	-	-	-	+		-
19	Кетоконазол		-		-		-		-			+
20	Пімозид		-	+	-	-	-	+	+	+	+	+
21	Ритонавір		+	+	+	-	-	+	-	+	-	+
22	Рифабутин		+		-		+		+			+
23	Симвастатин		+		-		-		-			+
24	Сіролімус		+		-		-		-			-
25	Теофілін		+		-		-		-			+
26	Фесотеродин		+		-		-		+			+
27	Хлорамфенікол		-		-		-		-			+
28	Циклоспорин		-		+		+		+			+
	Загалом взаємодій		18	51	7	0	1	8	4	30	45	35

Примітка. * – виділені препарати – небезпечні взаємодії.

Отже, результати свідчать, що у різних дже-релах подана різна інформація про взаємодії, проте найбільш повно взаємодії представлено в БНФд.

Зокрема, в БНФд наведено, що еритроміцин має взаємодії із 70 препаратами та 3 фармако-логічними групами. За даними вітчизняних інструкцій подано лише взаємодії із 18 препа-ратами та 4 групами. Наприклад, застосування еритроміцину з симвастатином викликає підви-

щений ризик виникнення міопатії, тому необхід-но уникати їх сумісного застосування. Міопатії особливо небезпечні, оскільки це нервово-м'я-зові захворювання, що характеризуються про-гресуючим розвитком дистрофічного або атрофічного процесу в скелетних м'язах, що суп-роводжуються м'язовою слабкістю і порушення-ми руху.

Необхідно зазначити, що дані про взаємодію еритроміцину у вказаних джерелах збігаються

лише для 1 фармакологічної групи (алкалоїди ріжків – зазначена, як небезпечна взаємодія) та 9-ти препаратів, з якими виділено 4 особливо небезпечних – ловастатин, мідазолам, теофілін, циклоспорин та інші – альфентаніл, амінофілін, бромкриптин, дизопірамід, фенітоїн.

За даними навчального посібника, еритроміцин з амінофіліном у дітей підвищує ризик виникнення тяжких судомних реакцій за рахунок сповільнення біотрансформації амінофіліну. В офіційних інструкціях вказано, що амінофілін підвищує концентрацію у плазмі крові, збільшуючи тим самим ризик розвитку їх токсичної дії.

За даними Сенфордського довідника – еритроміцин з ловастатином викликає підвищення рівня ловастатину, що спричиняє рабдоміоліз – серйозна взаємодія. В офіційних інструкціях подано, що може зростати ризик гострого некрозу скелетних м'язів, який звичайно може розвинути після закінчення лікування еритроміцином, потенціює ефекти та токсичність.

Залежно від лікарської форми і шляху введення препарату виникають небезпечні взаємодії, наприклад, при парентеральному введенні еритроміцину з аміодароном або еритроміцину із моксифлоксацином виникає підвищений ризик розвитку шлуночкових аритмій.

За даними літератури та доказової медицини, еритроміцин має доведену ефективність та безпечність при фармакотерапії дітей. Необхідно констатувати, що у Зразковий перелік основ-

них лікарських засобів для дітей (3-тє вид.), експертами ВООЗ включено саме еритроміцин як ефективний і більш безпечний препарат [13].

Відповідно до Європейських рекомендацій антибіотикотерапії для лікування інфекцій бронхолегеневої системи у дітей препаратом першої лінії з макролідів є еритроміцин. Препарати еритроміцину у БНФд наявні у 4-х хімічних модифікаціях у формі солей, а в Державному формулярі ЛЗ препарати еритроміцину лише основи. В Україні склалася необґрунтована практика призначення антибіотиків нового покоління, які є ефективнішими, проте можуть викликати серйозні побічні реакції.

У Державному формулярі України додатку 2 «Взаємодія лікарських засобів» не міститься жодної інформації про взаємодію азитроміцину, кларитроміцину та еритроміцину. А у розділ «Неонатологія лікарські засоби» не включено жодного макролідного антибіотика. Це підтверджує нагальну необхідність створення Формуляру для дітей в Україні, в якому будуть детально описані дані, зокрема про взаємодію лікарських препаратів, що призначаються маленьким пацієнтам.

Висновки. Систематизовано дані про взаємодії антибактеріальних засобів, які застосовують в педіатрії. Виявлено відмінності у даних про взаємодії антибіотиків в офіційних інструкціях. Виділено небезпечні взаємодії антибіотиків. Доведено необхідність уніфікації даних про взаємодії та запровадження Державного формуляру для дітей.

Література

1. Бойко А. І. Трансформація фармацевтичної інформації у фармацевтичні знання та комп'ютерних баз даних у бази знань на прикладі створення експертних систем із взаємодії лікарських засобів, що функціонують на основі методів доказової фармації / А. І. Бойко // Фармац. часопис. – 2011. – № 3. – С. 83–89.
2. Взаимодействие лекарств и эффективность фармакотерапии. Справочное пособие для врачей и фармацевтов / [Л. В. Деримедведь, И. М. Перцев, Е. В. Шуванова и др.]. – Х. : Мегаполис, 2001. – 784 с.
3. Державний формуляр лікарських засобів (3-тє вид.) 2011 [Електронний ресурс]. – Режим доступу до інформації: www.pharma-center.kiev.
4. Давтян Л. Взаємодія та несумісність лікарських засобів / Л. Давтян, Р. Коритнюк // Фармацевтичний кур'єр. – 2012. – № 2. – С. 24–28.
5. Довідник лікарських засобів України 2011. [Електронний ресурс]. – Режим доступу до інформації: http://www.pharma-center.kiev.ua/view/dov_lik_zas
6. Дорикевич К. І. Профілактика взаємодій гормональних контрацептивів з іншими лікарськими засобами / К. І. Дорикевич // Фармац. часопис. – 2011. – № 3. – С. 112 – 115.

7. Майнич Ю. В. (Качерай Ю. В.) Доцільність стандарту інформаційного забезпечення про лікарські засоби для дітей у формулярному довіднику України / Ю. В. Майнич, О. М. Заліська, Б. Л. Парновський // Фармац. журн. – 2009. – № 4. – С. 65–70.
8. Майнич Ю. В. (Качерай Ю. В.) Методика інформаційного забезпечення про лікарські засоби для дітей при впровадженні формулярів / Ю. В. Майнич, О. М. Заліська, Б. Л. Парновський: [інформ. лист]. – МОЗ України, Укрмедпатентінформ. – Київ, 2009. – 4 с.
9. Майнич Ю. В. (Качерай Ю. В.) Стандарт інформаційного забезпечення про лікарські засоби для дітей для формулярів / Ю. В. Майнич, О. М. Заліська // Реєстр галузевих нововведень МОЗ України (випуск 32-33). – Київ. – 2010 р. – С. 207-208.
10. Майнич Ю. В. (Качерай Ю. В.) Оптимізація лікарського забезпечення дітей при інфекційних захворюваннях: автореферат... дис. канд. фарм. наук /15.00.01. – Львів, 2010. – 21 с.
11. Сенфордский справочник по антимикробной терапии 2010 / D.N. Gilbert, R.C. Moellering, G.M. Eliopoulos, [et.al.] // Therapia. – №10 (51). – 2010 С. 44 –52
12. British National Formulary for Children 2010–2011. –

[Електронний ресурс]. – Режим доступу до інформації:
<http://bnfc.org>

13. WHO Model List of Essential Medicines for Children (2011) [Електронний ресурс]. – Режим доступу до

інформації: www.who.int/entity/childmedicines/en/ - 25k
14. WHO Model Formulary for Children, 2010 [Електронний ресурс]. – Режим доступу до інформації: http://www.who.int/selection_medicines/list/WMFc_2010.pdf

АНАЛИЗ ДАННЫХ О ВЗАИМОДЕЙСТВИИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ СРЕДСТВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ В ПЕДИАТРИИ

Ю. В. Качерай, М. В. Слабый, О. Н. Залиская

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Резюме: проведен сравнительный анализ данных о взаимодействии антибиотиков, применяемых у детей, в официальных инструкциях по медицинскому применению, формулярных справочниках ВОЗ, Великобритании, Украины, также в Сенфордском справочнике по антимикробной терапии, специализированном учебном пособии. Систематизированы данные о взаимодействии антибиотиков, выделены наиболее опасные из них.

Ключевые слова: взаимодействие лекарств, педиатрические лекарственные средства, макролиды.

ANALYSIS OF INTERACTION DATA OF ANTIBIOTICS USED IN PEDIATRICS

Yu. V. Kacheray, M. V. Slabyi, O. M. Zaliska

Lviv National Medical University by Danylo Halytskyi

Summary: a system analysis of data about interaction of antibiotics which used for children, guidelines for medical use, formularies of WHO, Great Britain, Ukraine and in Senfordsky directory antimicrobial therapy and specific textbook. Data on interaction, with emphasis on the most dangerous of them is systemized and classified.

Key words: drug interaction, children's medicines, macrolides.

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

УДК 615.451.1:582.681.26-035.22

АНТИЕКСУДАТИВНА ТА МЕМБРАНОСТАБІЛІЗУВАЛЬНА АКТИВНІСТЬ ГУСТОГО ЕКСТРАКТУ ТРАВИ ФІАЛКИ

© С. М. Марчишин, К. Г. Щокіна, С. С. Наконечна

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

Резюме: представлено результати експериментальних досліджень антиексудативної активності густого екстракту фіалки порівняно з класичним представником групи нестероїдних протизапальних засобів – диклофенаком натрію та мембраностабілізуючої активності у порівнянні з препаратом «Ессенціале». Встановлено, що екстракт фіалки проявляє виражену антиексудативну та слабку мембраностабілізуючу властивості.

Ключові слова: густий екстракт фіалки, антиексудативна, мембраностабілізуюча дія.

Вступ. Проблема ефективної та безпечної фармакотерапії запальних захворювань досі не вирішена, тому постійно триває пошук нових схем лікування та препаратів з нетрадиційним механізмом дії та мінімальними побічними ефектами [16]. Одним з перспективних напрямків створення безпечних та ефективних лікарських засобів є фітотерапія [2, 12].

В останні роки збільшився інтерес до препаратів рослинного походження. Хоча фітопрепарати зазвичай поступаються синтетичним лікам за вираженістю терапевтичної активності, але при цьому мають значно менший спектр побічних ефектів, ніж синтетичні препарати, що особливо важливо при тривалому застосуванні [10]. Завдяки великому вмісту БАР фармакодинаміка фітопрепаратів багатша, ніж у синтетичних препаратів, що дозволяє впливати на декілька патогенетичних ланок захворювання. Все вищезазначене обґрунтовує доцільність створення та проведення фармакологічних досліджень сучасних рослинних препаратів [14].

Фітохімічний склад рослин родини фіалка дозволяє передбачити наявність у них протизапальних та мембраностабілізуючих властивостей [3, 9, 11, 13]. Це також підтверджують дані літератури щодо використання цих лікарських рослин у народній медицині [1, 4, 6]. Вищенаведене обґрунтовує доцільність проведення експериментальних досліджень з метою визначення протизапальної та мембраностабілізуючої активності густого екстракту трави фіалки та оцінки можливості подальшого його використання в комплексній терапії запальних захворювань.

Методи дослідження. При вивченні фармакологічної активності потенційних протизапальних засобів одним з адекватних і інформа-

тивних критеріїв їх активності є антиексудативна дія [5]. Тому на першому етапі роботи було проведено дослідження антиексудативної дії густого екстракту фіалки на моделі гострого асептичного запалення. Найбільш інформативною моделлю для визначення антиексудативної активності є карагеніновий набряк, оскільки у його розвитку беруть участь більшість медіаторів запалення, а саме простагландини, біогенні аміни, кінінова система, лейкотрієни тощо [5, 16].

Як препарат порівняння обрано еталонний нестероїдний протизапальний засіб диклофенак натрію. Препарати вводили внутрішньошлунково один раз на добу протягом 4 діб, останній раз – за 1 год до індукції запалення. Референс-препарат вводили в дозі 8 мг/кг, яка є дозою ED_{50} за антиексудативною активністю [5], густий екстракт фіалки – в умовно-ефективній дозі 25 мг/кг, яка була обрана у попередніх дослідженнях. Контрольним тваринам вводили еквівалентну кількість води очищеної.

Гостре асептичне запалення відтворювали субплантарним введенням 1% розчину карагеніну в об'ємі 0,1 мл на тварину [5]. Вимірювання величини набряку лап у щурів проводили за допомогою механічного онкометра за А. С. Захаревським у динаміці – через 1, 2, 3, 4 та 6 год після введення карагеніну.

Антиексудативну активність густого екстракту трави фіалки визначали за здатністю зменшувати розвиток набряку порівняно з групою контрольної патології, розраховували за формулою:

$$A = 100\% - [(M_o - M_3) / (M_o^k - M_3^k)] \times 100,$$

де A – антиексудативна активність, %; M_o – об'єм набряклої лапи в досліді (у лікованих тварин); M_3 – об'єм здорової лапи в досліді; M_o^k – об'єм набряклої лапи в контролі (у нелікованих

тварин); M_3^k – об'єм здорової лапи в контролі.

Вивчення мембраностабілізуючої активності густого екстракту трави фіалки проводили за методом Шрека у модифікації [7, 15]. Препаратом порівняння було обрано препарат з доведеною мембраностабілізуючою активністю – «Ессенціале» [5, 8].

Для визначення мембраностабілізуючої дії у пробірки вносили в рівних об'ємах клітинну завесь (з концентрацією $2,4 \cdot 10^5$ клітин у мл) та 1 мл 1% розчину тетрацикліну гідрохлориду (10000 ОД/мл). До контрольної серії додавали однакової об'єм фізіологічного розчину, до дослідної – однакової об'єм досліджуваних субстанцій. Експозиція становила 15 хв.

Мембраностабілізуючу дію досліджуваних об'єктів, порівняно з контрольним дослідом, визначали за формулою:

$$X = [(A - B) / C] \times 100,$$

де A – кількість живих клітин при додаванні розчину субстанції та тетрацикліну гідрохлориду, %; B – кількість живих клітин у досліді з розчином тетрацикліну гідрохлориду, %; C – кількість живих клітин в контрольному досліді, %.

У разі обліку результатів у вигляді середня ± стандартна помилка статистичну достовірність міжгрупових відмінностей розраховували за критерієм t Стьюдента. Результати досліджень наведено в таблицях 1, 2.

Таблиця 1. Антиексудативна активність густого екстракту фіалки на моделі карагенінового набряку у щурів ($m = 5, M \pm m$)

Групи тварин	Доза, мг/кг	Початковий об'єм лапи (в умовних одиницях)	Об'єм лапи (в умовних одиницях)/антиексудативна активність (в %) протягом					
			1 год	2 год	3 год	4 год	6 год	Середня (за 6 год)
Контрольна патологія	-	61,0±1,2	70,8 ±1,8	83,6±2,1	86,8±2,4	92,2±1,9	95,2±3,4	-
Густий екстракт трави фіалки	25	61,8±2,1	<u>69,6±2,6**</u> 20,4	<u>69,4±2,4**</u> 66,4	<u>71,8±1,5**</u> 61,2	<u>81,8±2,8**</u> 35,9	<u>79,4±1,9**</u> 45,3	45,8
Диклофенак натрію	8	45,8±1,3	<u>50,2±2,9*</u> 46,3	<u>50,0±4,8*</u> 80,4	<u>57,9±4,5*</u> 53,1	<u>65,2±2,5*</u> 37,8	<u>66,7±2,8*</u> 38,9	51,3

Примітка. Статистично значущі відмінності ($p \leq 0,05$): * – до групи контрольної патології, ** – до диклофенаку натрію.

Таблиця 2. Мембраностабілізуюча дія густого екстракту трави фіалки на клітини кісткового мозку щурів ($m=5, M \pm m$)

Назва субстанції	Кількість живих клітин, %	Мембраностабілізуюча активність, %
Інтактний контроль (нативний стан)	95,8±0,7	-
Розчин тетрацикліну гідрохлориду	49,2±0,5*#	-
Густий екстракт трави фіалки	60,4±0,7**#	11,7
Ессенціале	72,8±0,6**	24,6

Примітка. Статистично значущі відмінності ($p \leq 0,05$): * – до групи інтактного контролю, ** – до групи контрольної патології, # – до ессенціале.

Результати й обговорення. У контрольній групі тварин, яким вводили тільки розчин карагеніну, максимум набряку лапи (в 1,6 раза порівняно з початковим розміром) був зареєстрований на 5 та на 6 год після введення флогену.

За одержаними результатами густий екстракт трави фіалки, на відміну від референс-препарату, наприкінці першої год введення не проявив достовірної антиексудативної дії. Протягом 2 год густий екстракт трави фіалки достовірно

знижував набряк лап у експериментальних тварин, але за вираженістю протизапальної активності (66,4%) поступався препарату порівняння (80,4%). На 3 год експерименту дія густого екстракту фіалки дещо перевищувала дію натрію диклофенаку (61,2% проти 53,1% відповідно). Наприкінці 4 год обидва препарати однаковою мірою знижували набряк лап у щурів (35,9% та 37,8%). На 6 год протинабрякова активність густого екстракту фіалки (45,3%) перевищувала активність диклофенаку натрію (38,9%).

Тобто, на моделі карагенінового набряку густий екстракт фіалки в дозі 25 мг/кг проявив виражений антиексудативний ефект.

За даними таблиці 2, введення розчину тетрацикліну гідрохлориду привело до порушення клітинних мембран та сприяло достовірному зниженню (майже в 2 рази) кількості живих клітин у контрольній серії досліду. Введення густого екстракту трави фіалки достовірно покращувало стан клітинних мембран, порушений тетрацикліну гідрохлоридом, мембраностабілізувальна активність становила 11,7%. Есенціалє теж сприяв збільшенню живих клітин у серії, його мембраностабілізувальна дія складала 24,6%, що в 2,1 рази перевищувало активність густого екстракту фіалки.

Література

1. Блинова О. А. Создание новых лекарственных препаратов из травы фиалки / О. А. Блинова, М. М. Смирнова, Г. И. Олешко // Современные принципы и технологии разработки лекарственных средств: материалы научно-практич. конф. (28 февраля-1 марта 2006 г., г. Москва). – М., 2006. – С. 22.
2. Блинова О. А. Теоретические и экспериментальные аспекты создания лекарственных средств на основе сырья природного происхождения : автореф. дис.... докт. фарм. наук / О. А. Блинова. – Пермь, 2009. – 43 с.
3. Бубенчиков Р. А. Исследование мембраностимулирующей и антиоксидантной активности фиалки трехцветной и фиалки удивительной / Р. А. Бубенчиков // Молодые ученые в решении актуальных проблем науки: сб. работ молодых ученых междунар. научн. – практич. конф. – Владикавказ, 2010. – С. 105–106.
4. Бубенчиков Р. А. Фармакогностическое изучение растений рода фиалка и спектр их фармакологической активности : автореф. дис.... докт. фарм. наук / Р. А. Бубенчиков. – Пятигорск, 2011. – 49 с.
5. Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації / за ред. член-кор. АМН України О. В. Стефанова. – К. : Авіценна, 2001. – 528 с.
6. Бубенчиков Р. А. Изучение противовоспалительной активности жидкого спиртового и сухого водного экстрактов травы фиалки полевой, полученных по малоотходной технологии / Р. А. Бубенчиков, Н. С. Сергеев, А. М. Сампиев // Разработка, исследование и маркетинг новой фармац. продукции: сб. научн. тр.– Пятигорск, 2007. – Вып. 62. – С. 536–538.
7. Камышников В. С. Справочник по клиническо-биохимической лабораторной диагностике: [в 2 т.] / В. С. Камышников. – Минск. : «Беларусь», 2003. – Т. 1. – 2002. – 495 с., Т. 2. – 2003. – 463 с.
8. Компендіум 2007 – лікарські препарати / за ред. В. М. Коваленка, О. П. Вікторова. – К.: МОПІОН, 2007. – Т.2. – С. 186–187.
9. Растения рода «Фиалка» – перспективные источники эффективных лекарственных и оздоровительных средств / [А. А. Маркарян, Р. А. Бубенчиков, Р. Н. Аляутдин и др.]. – Москва, Курск : Серебряные нити, 2008. – 86 с.
10. Руженкова И. В. Основы фитотерапии / И. В. Руженкова. – М. : Изд-во «Феникс», 2005. – 188 с.
11. Сергеев Н. С. Разработка лекарственных средств из травы фиалки полевой на основе малоотходной технологии : автореф. дис.... канд. фарм. наук / Н. С. Сергеев. – Пятигорск, 2009 – 23 с.
12. Серета П. І. Фармакогнозія. Лікарська рослинна сировина і фітозасоби / П. І. Серета, Н. П. Максютіна, Л. Л. Давтян. – Вінниця : Нова книга, 2006. – С. 252–259.
13. Состав и противовоспалительная активность водорастворимых полисахаридов травы фиалки собачьей / М. А. Смирнова, А. Я. Гусейнов, А. Г. Шабанов, Р. А. Бубенчиков // Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения : материалы 10 Междунар. съезда. 27-30 июня 2006 г. – СПб., 2006. – С. 294–297.
14. Соколов С. Я. Фитотерапия и фитотерапевтика: руководство для врачей. – М. : Мед. информ. агентство, 2000. – 976 с.
15. Шуб Г. М. Краткий курс медицинской микробиологии / Г. М. Шуб, В. И. Корженевич, И. О. Лунева. – Саратов, 2001. – 342 с.
- Шокіна К. Г. Експериментальне обґрунтування раціонального вибору сучасних та перспективних препаратів з протизапальною дією: автореф. дис. ... фарм. наук. – Харків, 2006. – 19 с.

АНТИЭКССУДАТИВНАЯ И МЕМБРАНОСТАБИЛИЗИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ ГУСТОГО ЭКСТРАКТА ТРАВЫ ФИАЛКИ

С. М. Марчишин, К. Г. Щекина, С. С. Наконечная

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

Резюме: представлены результаты экспериментальных исследований антиэкссудативной активности густого экстракта фиалки по сравнению с классическим представителем группы НПВП – диклофенаком натрия и мембраностабилизирующей активности по сравнению с препаратом «Эссенциале». Установлено, что экстракт фиалки проявляет выраженные антиэкссудативные и слабые мембраностабилизирующие свойства.

Ключевые слова: густой экстракт травы фиалки, антиэкссудативное, мембраностабилизирующее действие.

ANTIEXUDATIVE AND MEMBRANESTABILISING ACTIVITY OF THICK VIOLET GRASS EXTRACT

S. M. Marchyshyn, K. H. Shchokina, S. S. Nakonechna

*Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky
National University of Pharmacy, Kharkiv*

Summary: there are presented the experimental evidences of the investigation of the antiexudative activity of the thick extract of violet in the comparison with the classical representative of the group of nonsteroid anti-inflammatory drugs – diclofenac sodium and membranestabilising activity compared with the drug Essentiale. It was found out, that thick extract of violet possesses the expressed antiexudative and weak membranestabilising properties.

Key words: a thick violet grass extract, antiexudative, membranestabilising action.

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

УДК 615.453:582.998-06:616-097]-092.9

ВПЛИВ КОМБІНОВАНИХ ТАБЛЕТОК ТА СУБСТАНЦІЇ ЕКСТРАКТУ КОРЕНЯ ЕХІНАЦЕЇ НА ПОКАЗНИКИ ІМУННОЇ СИСТЕМИ ТВАРИН З ІМУНОДЕФІЦИТОМ

©І. М. Кліщ, С. М. Дрогвозь¹, В. М. Коваль

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

¹Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: проведено дослідження впливу комбінованих таблеток, до складу яких входить екстракт з кореня ехінацеї пурпурової, аскорбінова кислота і цинку аспарагінат на показники імунної системи щурів з імунodefіцитом, викликаним циклофосфаном. У результаті проведеного дослідження встановлені виражені імунотропні властивості досліджуваних таблеток.

Ключові слова: комбіновані таблетки, що містять екстракт з кореня ехінацеї, аскорбінову кислоту і цинку аспарагінат, показники імунної системи, імунodefіцит.

Вступ. В останні роки відзначається підвищений інтерес лікарів до ролі імунної системи і неспецифічної резистентності організму в патогенезі різних захворювань внутрішніх органів. Це пов'язано з тим, що порушення імунного реагування є важливим фактором, що визначає перебіг хвороби та її результат, а також знижує ефективність традиційних методів лікування. Крім того, на даний час спостерігається значне збільшення числа хронічних інфекційно-запальних захворювань, викликаних умовно-патогенними або опортуністичними мікроорганізмами і характеризуються млявим, часто важким перебігом, з частими рецидивами і малоуспішною етіотропною терапією, що в даному випадку свідчить про недостатність функції імунної системи [1].

Номенклатура сучасних імуностимулюючих препаратів представлена перш за все синтетичними засобами, при застосуванні яких можливе надмірно активне втручання в функцію імунної системи, що може призвести до її виснаження. Отже, на цей час існує проблема створення імунотропних препаратів, що виявляють м'якшу та природну дію на організм людини [2, 3].

У попередніх роботах нами було показано наявність імунотропної дії комбінованих таблеток та субстанції екстракту ехінацеї на тваринах з нормальним імунним статусом [4]. Це стало підґрунтям для проведення дослідження ефективності комбінованих таблеток та їх монокомпоненту – субстанції ЕКЕ – за умов пригнічення імунітету щурів, викликаного циклофосфаном.

Зважаючи на це, метою нашої роботи стало вивчення впливу комбінованих таблеток, що містять екстракт з кореня ехінацеї, аскорбінову кислоту і цинку ацетат на показники імунної си-

стеми щурів та мишей за умови імунodefіциту, викликаного введенням циклофосфану.

Методи дослідження. Вивчення імунотропної дії було проведено на щурах з імунodefіцитом, викликаним введенням циклофосфану у дозі 10 мг/кг внутрішньом'язово протягом 5 діб. На 6-ту добу від початку введення циклофосфану у тварин проводили дослідження рівня лейкоцитів, лейкоцитарну формулу та фагоцитарну активність нейтрофілів (ФАН), після чого тварин виводили з експерименту під легким інгаляційним наркозом. У сироватці крові визначали рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК).

Тварин розділили на такі групи:

1 група – інтактні тварини, яких не піддавали будь-якому впливу;

2 група – контроль патології (циклофосфан)

3 група – тварини, яким вводили комбіновані таблетки;

4 група – тварини, яким вводили субстанцію екстракту ехінацеї.

Для оцінки визначення ступеня імунodefіциту на 6-ду добу після початку відтворення імунodefіциту визначали масові коефіцієнти органів імуногенезу (тимусу і селезінки).

Досліджувані препарати вводили у таких дозах: субстанцію з екстракту кореня ехінацеї (ЕКЕ) для щурів – 20 мг/кг та мишей – 40 мг/кг. Дозу комбінованих таблеток визначали за сумарним вмістом активних речовин (екстракт з кореня ехінацеї пурпурової – 100 мг/табл., кислоти аскорбінової 300 мг/табл. та цинку аспарагінату – 25 мг/табл., всього: 425 мг/табл.), яка становила для щурів – 37 мг/кг та мишей – 74 мг/кг [5]. Досліджувані засоби вводили за 2 тижні до відтворення імунodefіциту до початку дослідження та протягом періоду введення циклофосфану.

Результати й обговорення. Введення циклофосфану щурам призводить до виразного імунodefіциту, про що свідчить статистично значуще зменшення масових коефіцієнтів (МК) лімфоїдних органів селезінки

та тимусу у тварин контрольної патології відносно групи інтактних тварин. Причому більш значний цитотоксичний вплив циклофосфан чинить на тимус, МК якого зменшується у 2 рази (табл. 1).

Таблиця 1. Вплив комбінованих таблеток та субстанції ЕКЕ на масові коефіцієнти лімфоїдних органів на тлі імунodefіциту у щурів, індукованого циклофосфаном, n=8

Експериментальна група	МК селезінки, г/100 г	МК тимусу, г/100 г
Інтактний контроль	0,321±0,013	0,140±0,006
Контрольна патологія	0,243±0,012 *	0,063±0,003 *
Комбіновані таблетки	0,276±0,025	0,077±0,008 *
Субстанція ЕКЕ	0,285±0,022	0,075±0,004 *

Примітка. 1. * – відмінності достовірні щодо значень тварин з групи інтактного контролю, p<0,05.

У результаті прямого цитотоксичного впливу циклофосфану у тварин групи контрольної патології достовірно відносно інтакту знижується кількість лейкоцитів в 3 рази, що свідчить про інтенсивність та виразність розвитку імунodefіциту (ІД). При аналізі лейкоцитарної формули у відсотковому вираженні різних видів лейкоцитів встановлено, що на тлі ІД збільшується кількість

сегментоядерних нейтрофілів та еозинофілів та зменшується – лімфоцитів та моноцитів. У результаті значного зниження кількості лейкоцитів необхідним стало порівняння абсолютної кількості різних видів лейкоцитів, яке показало, що головним чином зменшення кількості лейкоцитів відбувається за рахунок агранулоцитів – лімфоцитів та моноцитів (табл. 2).

Таблиця 2. Вплив комбінованих таблеток та субстанції ЕКЕ на рівень лейкоцитів та лейкоцитарну формулу на тлі імунodefіциту у щурів, індукованого циклофосфаном, n=8

Умови досліджу	Показники				
	лейкоцитарна формула				
	лімфоцити, %	моноцити, %	Нейтрофіли, %		еозинофіли, %
сегментоядерні			паличкоядерні		
Інтактний контроль	79 (76; 82)	3 (1,5; 3,5)	11 (9; 76)	2 (1; 3,5)	5,0 (3,5; 6,5)
Контрольна патологія	65 (51; 69) *	0 (0, 1) *	22,5 (20,5; 33) *	3 (2; 4,5)	9,0 (7,0; 11,0) *
Комбіновані таблетки	61 (59; 72)	0,5 (0; 2) *	26 (19,5; 34) *	3 (2,5; 3,5)	5,5 (3,5; 7,5) **
Субстанція ЕКЕ	63 (60; 68) *	1 (0; 4)	29 (21; 32) *	1,5 (0; 2)	5,5 (5,0; 9,0)

Експериментальна група	лейкоцити, 10 ⁹ г/л	Лейкоцитарна формула				еозинофіли, 10 ⁹ г/л
		лімфоцити, 10 ⁹ г/л	моноцити, 10 ⁹ г/л	нейтрофіли, 10 ⁹ г/л		
				сегментоядерні	паличкоядерні	
Інтактний контроль	15,3±1,4	11,8±1,4	0,4±0,1	1,92±0,36	0,32±0,08	0,79±0,16
Контрольна патологія	7,1±1,1 *	4,4±0,8 *	0,05±0,013 *	1,81±0,30	0,24±0,07	0,67±0,11
Комбіновані таблетки	8,3±0,7 *	5,4±0,6 *	0,08±0,03 *	2,16±0,31	0,25±0,05	0,44±0,10
Субстанція ЕКЕ	8,2±1,3 *	5,4±1,1 *	0,18±0,08 *	2,03±0,24	0,11±0,05	0,53±0,10

Примітки: 1. * – відмінності достовірні щодо значень тварин з групи інтактного контролю, p<0,05;

2. ** – відмінності достовірні щодо значень тварин з групи контрольної патології, p<0,05.

Однак, окрім кількісної оцінки лейкоцитів, важливим є якісний та функціональний їх стан, що оцінювали за фагоцитарною активністю лейко-

цитів. Оцінка ФАН у тварин, яким вводили циклофосфан, показала зниження таких показників, як фагоцитарний індекс та фагоцитарне

число, що відображалось у достовірному зниженні інтегрального показника індексу фагоци-

тарної активності у 2 рази відносно інтактного контролю (табл. 3).

Таблиця 3. Вплив комбінованих таблеток та субстанції ЕКЕ на фагоцитарну активність нейтрофілів крові на тлі імунодефіциту у щурів, індукованого циклофосфаном, n=8

Групи тварин	Показники			
	фагоцитарний індекс (Fi)	фагоцитарне число (Fu)	ІФА	
	<i>Me (LQ; UQ)</i>		<i>Mm</i>	<i>A, %</i>
Інтактний контроль	11,5 (7,0; 16,0)	1,84 (1,63; 2,17)	25,35,4	-
Контрольна патологія	8,5 (7,0; 13,0)	1,22 (1,0; 1,46) *	11,81,8 *	-
Комбіновані таблетки	20,0 (12,0; 24,0) **	1,19 (1,10; 1,30) *	22,03,3 **	86
Субстанція ЕКЕ	17,0 (13,5; 23,5) **	1,23 (1,14; 1,27) *	20,92,6 **	77

Примітки: 1. * – відмінності достовірні щодо значень тварин з групи інтактного контролю контролю, $p < 0,05$; 2. ** – відмінності достовірні щодо значень тварин з групи контрольної патології, $p < 0,05$.

Циркуючі імунні комплекси (ЦІК) в крові – показник розвитку різних запальних процесів в організмі і показник активності перебігу аутоімунних захворювань. ЦІК утворюються і циркулюють у кров'яному руслі у відповідь на введення стороннього агента (антигену). Вони є комплексами, що складаються з антитіл, антигену і компонентів комплементу. Утворення ЦІК – фізіологічний механізм захисту організму, що призводить до швидкого видалення ендогенних і екзогенних антигенів (віруси, паразити, бактерії, мікроорганізми, антигени рослин, пилки, харчові продукти) через ретикуло-ендотеліальну систе-

му. Більшість захворювань (аутоімунні захворювання, ревматизм, колагенози, вірусні бактерійні та грибкові захворювання, гломеруло-нефрит, артрити, алергія) супроводжуються підвищенням даного показника, тоді як ІД супроводжується їх пригніченням. Загальний рівень ЦІК визначали методом преципітації у 3,5 % та 7,0 % розчинах поліетиленгліколю. Дослідження рівня ЦІК у сироватці крові щурів з циклофосфаном ІД показало незначне зниження ЦІК 3,5 % та достовірне по відношенню до інтактного контролю зниження ЦІК 7,0 % у 2 рази (табл. 4).

Таблиця 4. Вплив комбінованих таблеток та субстанції ЕКЕ на рівень ЦІК сироватки крові на тлі імунодефіциту у щурів, індукованого циклофосфаном, n=8

Експериментальна група	ЦІК 7,0 %	ЦІК 3,5 %
Інтактний контроль	0,17±0,03	0,041±0,007
Контрольна патологія	0,08±0,01 *	0,032±0,004
Комбіновані таблетки	0,18±0,02 **	0,045±0,007
Субстанція ЕКЕ	0,14±0,02	0,037±0,004

Примітки: 1. * – відмінності достовірні щодо значень тварин з групи інтактного контролю, $p < 0,05$; 2. ** – відмінності достовірні щодо значень тварин з групи контрольної патології, $p < 0,05$.

Імуностимулюючу дію в умовах циклофосфанового ІД комбінованих таблеток у дозі за сумою активних речовин 37 мг/кг та субстанції ЕКЕ у дозі 20 мг/кг спостерігали при аналізі усіх досліджуваних показників. Введення циклофосфану викликає потужний ІД, а застосування комбінованих таблеток та субстанції ЕКЕ, які проявляють виражену імуностимулюючу дію, при застосуванні у лікувально-профілактичному режимі у досить короткий термін (1 тиждень) сприяє достовірному покращенню показників, але не змінює більшість з них до рівня інтактного контролю.

Застосування комбінованих таблеток та субстанції ЕКЕ приводить до достовірного підвищення МК селезінки та дещо підвищує МК тимусу (табл. 1). Більш виразно комбіновані таблетки підвищують фагоцитарний індекс та індекс

фагоцитарної активності нейтрофілів, та обидва зразки не впливають на такий показник, як фагоцитарне число (табл. 3). За показником індекс фагоцитарної активності було розраховано активність відносно контрольної патології. Комбіновані таблетки на 86 % покращує індекс фагоцитарної активності порівняно з ефективністю субстанції екстракту ехінацеї – 77 %.

На тлі ІД спостерігається дуже виразна лейкопенія, яка під впливом досліджуваних зразків незначно підвищується та значення кількості лейкоцитів залишаються достовірно нижчими, ніж у групі інтактного контролю. Аналогічна картина відображається і на абсолютних значеннях кількості лімфоцитів та моноцитів (табл. 2).

Найважливішим показником, який характеризує імуностимулюючу дію, є рівень ЦІК. Застосу-

вання комбінованих таблеток в умовах циклофосфанового імунітету сприяє відновленню рівня ЦІК 7,0 % до рівня інтактного контролю. Профілактично-лікувальне введення комбінованих таблеток щурам з циклофосфановим імунodefіцитом на відміну від субстанції ЕКЕ сприяє достовірному відносно групи контрольної патології збільшенню ЦІК 7,0 % у 2,3 раза (табл. 4).

Висновки. 1. За результатами цього дослідження в умовах циклофосфанового імунodefіциту

встановлені виражені імунорегульовані властивості комбінованих таблеток. 2. За рядом показників ефективності комбіновані таблетки мають перевагу над активністю монокомпоненту субстанції екстракту кореня ехінацеї пурпурової приблизно у 1,3 раза, що підтверджує наші попередні висновки про потенційований синергізм компонентів комбінованих таблеток та здатність аскорбінової кислоти та цинку аспарагінату підсилювати імуностимулюючу дію екстракту з кореня ехінацеї.

Література

1. Алешина Р. М. Иммунотерапия простудных заболеваний дыхательных путей как профилактика обострений бронхиальной астмы / Р. М. Алешина // Клиническая иммунология. Аллергология. Инсектология. – 2010. – № 3. – С. 53–57.
2. Петров Р. В. Иммунология / Р. В. Петров.– М.: Медицина, 1983.– 368 с.
3. Клиническая иммунология: учебник для студентов медицинских вузов / под ред. А. В. Караулова.– М.: Медицинское информационное агенство, 1999.– 604 с.

4. Кліщ І. М. Дослідження впливу комбінованих таблеток та субстанції з кореня екстракту кореня ехінацеї на показники імунної системи / І. М. Кліщ, С. М. Дроговоз, В. М. Коваль // Фармацевтичний часопис. – 2012. – № 2. – С. 112–116
5. Рыболовлев Ю. Р. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности / Ю. Р. Рыболовлев, Р. С. Рыболовлев // Доклады АН СССР. – 1979. – Т. 247. – № 6. – С. 1513 – 1516.

ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННЫХ ТАБЛЕТОК И СУБСТАНЦИИ ЭКСТРАКТА КОРНЯ ЭХИНАЦЕИ НА ПОКАЗАТЕЛИ ИМУННОЙ СИСТЕМЫ ЖИВОТНЫХ С ИММУНОДЕФИЦИТОМ

И. Н. Клищ, С. М. Дроговоз¹, В. Н. Коваль

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

¹Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: проведено исследование влияния комбинированных таблеток, в состав которых входит экстракт корня эхинацеи пурпурной, кислота аскорбиновая и цинк аспарагинат на показатели иммунной системы крыс с иммунодефицитом, вызванным циклофосфаном. В результате проведенного исследования восстановлены выраженные иммунокорректирующие свойства испытуемых таблеток.

Ключевые слова: комбинированные таблетки, содержащие экстракт корня эхинацеи, аскорбиновую кислоту и цинка аспарагинат, показатели иммунной системы, иммунодефицит.

INFLUENCE OF COMBINED TABLETS AND SUBSTANCE OF ECHINACEA ROOT'S EXTRACT ON INDICES OF IMMUNE SYSTEM OF ANIMALS WITH IMMUNODEFICIENCY

I. M. Klishch, S. M. Drohovo¹, V. M. Koval

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

¹National University of Pharmacy, Kharkiv

Summary: the research of influence of combined tablets consisting of Echinacea purpurea root's extract, ascorbic acid and asparaginat zinc on indices of immune systems of rats with immunodeficiency, caused by cyclophosphan is carried out. As a result of conducted research expressed immune adjusting characteristics of investigating tablets are established.

Key words: combined tablets consisting of Echinacea purpurea root's extract, ascorbic acid and asparaginat zinc, indices of immune systems, immunodeficiency.

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

УДК 615.244:615.322:616.36-002

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ТА ТОКСИКОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ СУХОГО ЕКСТРАКТУ ТРАВИ ПЕРСТАЧУ ГУСЯЧОГО

©С. А. Гращенкова, Т. К. Юдкевич, О. Б. Амброзюк¹

Національний фармацевтичний університет, Харків

¹Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Резюме: проведено експериментальне дослідження гепатопротекторної активності сухого екстракту перстачу гусячого. Встановлено, що екстракт перстачу гусячого проявляє гепатопротекторну активність у дозі 25 мг/кг і за антинекротичною, протизапальною дією, активацією процесів фізіологічної регенерації гепатоцитів не поступається препарату порівняння «Силібор». Сухий екстракт перстачу гусячого належить до V класу практично нетоксичних речовин ($LD_{50} > 5000$ мг/кг).

Ключові слова: перстач гусячий, сухий екстракт, гепатопротекторна дія, токсичність.

Вступ. Актуальним питанням фармацевтичного ринку залишається пошук та створення нових високоефективних субстанцій природного походження. Однією з таких перспективних субстанцій є сухий екстракт трави перстачу гусячого (ЕПГ). Перстач гусячий застосовують у різних сферах медицини. Народна медицина практикує лікування цією травою туберкульозу легень, цинги, грижі, кровохаркання, траву вживають при опущенні матки; використовують перстач також як один з найсильніших сечогінних засобів. У тибетській медицині перстач використовують як ефективний антисептик, у монгольській – за допомогою трави лікують хвороби шлунково-кишкового тракту, на Заході перстач є протисудомним засобом. Завдяки вмісту таких біологічно активних сполук, як гідроксикоричні кислоти, флавоноїди, дубильні речовини, органічні кислоти, аскорбінова кислота, вітамін К, водорозчинні полісахариди, пектинові речовини перстач гусячий проявляє різноманітні фармакологічні властивості: протизапальні, гепатопротекторні, антиоксидантні, що дозволяє нормалізувати метаболічні порушення при багатьох захворюваннях. Фармакогностичний аналіз даної рослини провели на кафедрі фармакогнозії з медичною ботанікою ТДМУ імені І. Я. Горбачевського.

Мета дослідження – вивчити гепатопротекторні властивості екстракту трави перстачу гусячого (ЕПГ) та його гострої токсичності.

Методи дослідження. У дослідженнях використовували експериментальних тварин, вирощених у віварію ЦНДЛ НФаУ, який обладнано відповідно до санітарно-гігієнічних норм. Під час експерименту тварини знаходилися у віварію при температурі +19–24 °С, вологості не більше (55±5) %, природному світловому режимі

“день-ніч”, у пластикових клітках, на збалансованому харчовому раціоні. Перед проведенням експерименту тварини пройшли акліматизацію в умовах кімнати для проведення випробувань протягом 7-ми діб [12]. З тваринами поводитись відповідно до правил “Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та наукових цілей” (Страсбург, 1986 р.) [11].

Вивчення гепатозахисної активності ЕПГ проводили на моделі гострого токсичного гепатиту у щурів, який викликали внутрішньошлунковим введенням 50 % олійного розчину тетрахлорметану (ТХМ) у дозі 0,7 мл/100 г маси. Досліди проведено на 45 білих нелінійних щурах самцях масою (200–250) г [1, 2]. Тварин розділили на 5 груп по 9 тварин у кожній: 1 група – інтактний контроль (ІК); 2 група – контрольна патологія (КП); 3, 4 і 5 групи – тварини, які попередньо за 1 год та після 1 год введення CCl_4 отримували, відповідно, ЕПГ у дозах 11 мг/кг і 25 мг/кг або препарат порівняння «Силібор» – у дозі 100 мг/кг. Досліджувані засоби тваринам вводили профілактично протягом 7 днів. Тварини КП отримували в еквівалентному об'ємі питну воду (1мл/100г маси). Гепатотоксин вводили щодня протягом 2 діб (8-9 день експерименту). На 10-ту добу тварин наркотизували 1 % розчином барбіталу у дозі 0,8 мл/100 г маси тварини та досліджували показники, що характеризують фізіологічний стан печінки: інтенсивність жовчовиділення та жовчоутворення [2], вміст у жовчі холестерину (ХЖ) та жовчних кислот (ЖК) [7]. Потім тварин виводили з експерименту з дотриманням правил біоетики, збирали кров та вилучали печінку, яку зважували та вираховували її масовий коефіцієнт (МК) за формулою:

$MK_{органу} = m_{органу} / M_{тварини} * 100$, проводили гістологічні дослідження органа. На зрізах печінки проведено напівкількісну оцінку ознак патологічного процесу (некротичних проявів, порушень гістоархітекτονіки, запальної реакції) за методом Соколовського [6]. Для оцінки функціонального стану печінки визначали біохімічні показники: у сироватці крові – активність ферментів аланін-амінотрансферази (АЛАТ) та аспартатаміно-трансферази (АсАТ), для диференціальної діагностики використано коефіцієнт Рітиса (АсАТ/АЛАТ, у нормі 1,3). Вміст загальних ліпідів, холестерину, ЛПВЩ, ЛПНЩ, загального білка, сечовини визначали за наборами фірми "Lachema", рівень церулоплазміну – за методом Ревіна [8]. Інтенсивність процесів ВРО та стан природної антиоксидантної системи (АОС) визначали за вмістом ТБК-реактивів [3] та відновленого глутатіону (ВГ) у тканині печінки [4].

Дослідження гострої токсичності ЕПГ проводили при внутрішньошлунковому шляху введення за методичними рекомендаціями [2]. У досліді використовували 12 статевозрілих щурів самиць масою тіла 190-210 г, розподілених на дві групи: перша – інтактний контроль, друга – тварини, що отримували ЕПГ. Тваринам досліджуваній об'єкт вводили внутрішньошлунково у дозі 5 000 мг/кг, що відповідає максимальній

дозі IV класу токсичності. Оцінку токсичної дії ЕПГ на організм експериментальних тварин проводили за клінічними проявами інтоксикації та показником виживання тварин. Крім того, у тварин тестували основний інтегральний показник – масу тіла (вихідні дані, 3, 7 і 14 доба). Спостереження проводили протягом 2 тижнів. Після закінчення терміну спостереження тварин піддавали евтаназії під легким ефірним наркозом, проводили макроскопічне обстеження внутрішніх органів та систем, визначали абсолютну та відносну масу внутрішніх органів.

Весь фактичний матеріал оброблений методами варіаційної статистики (середнє значення та її стандартна помилка) з використанням однофакторного дисперсійного аналізу та дисперсійного аналізу з повторними вимірами (критерій Ньюмена–Кейлса та критерій Данета) та непараметричних методів аналізу (критерій Крускала–Уоліса та Мана–Уїтні)[10, 11]. Для отримання статистичних висновків, використовували стандартний пакет програм STATISTICA (версія 6). Прийнятий рівень значущості $p < 0,05$.

Результати й обговорення. Результати проведених фармакологічних досліджень наведені у таблицях 1–3. Пероральне введення гепатотоксину (табл. 1) свідчить про тяжке ураження печінки, яке призвело до загибелі 22 % тварин

Таблиця 1. Виживання тварин в умовах гострого гепатиту, вплив ЕПГ та силібору на показники системи ПОЛ/АОС в гомогенаті печінки щурів

Показник	Інтактний контроль	Контрольна патологія	ЕПГ, 11 мг/кг	ЕПГ, 25 мг/кг	Силібор, 100 мг/кг
Виживання тварин, %	100	78	100	100	100
МК печінки	2,75±0,10	4,26±0,23*	4,68±0,31*	4,37±0,16*	4,18±0,39*
ТБК, мкмоль/г	53,52±4,41	86,66±5,61*	71,79±2,31 */**	68,13±6,50	67,69±7,09
ВГ, мкмоль/г	3,37±0,17	2,69±0,09 *	2,68±0,20 *	2,94±0,10 *	3,06±0,18

Примітки: метод Крускала–Уоліса та критерій Мана–Уїтні; 1) * – відхилення вірогідні щодо значень групи ІК, при $p < 0,05$; 2) ** – відхилення вірогідні щодо значень групи КП, при $p < 0,05$.

Таблиця 2. Вплив ЕПГ та силібору на біохімічні показники сироватки крові

Показник	Інтактний контроль	Контрольна патологія	ЕПГ, 11 мг/кг	ЕПГ, 25 мг/кг	Силібор, 100 мг/кг
АЛАТ, мккат/л	0,74±0,02	2,05±0,10*	1,85±0,08*	1,82±0,03*/**	1,72±0,13*/**
АсАТ, мккат/л	1,01±0,05	1,31±0,09*	1,54±0,04*/**	1,52±0,06*	1,51±0,10*
Коефіцієнт Рітиса	1,36±0,07	0,65±0,05*	0,84±0,06*/**	0,84±0,06*/**	0,91±0,10*
Холестерин, ммоль/л	0,45±0,07	0,50±0,10	0,32±0,06	0,33±0,05	0,45±0,17
ЛПВЩ, ммоль/л	2,34±0,12	0,89±0,08*	1,11±0,08*	1,08±0,08*	1,52±0,26*/**
Загальні ліпіди, г/л	1,65±0,27	1,46±0,39	1,05±0,40	1,75±0,019	1,10±0,27
ЛПНЩ, г/л	0,90±0,03	0,73±0,14	0,88±0,19	0,85±0,14	0,65±0,06*
Сечовина, ммоль/л	6,18±0,98	8,95±0,66	8,33±0,49	9,47±0,39*	8,58±0,93
Церулоплазмін, г/л	0,246±0,011	0,198±0,024	0,224±0,007	0,212±0,009	0,268±0,030
Загальний білок, г/л	51,43±1,77	44,30±1,87	49,60±1,73	49,96±1,17	50,64±3,50

Примітки: метод Крускала–Уоліса та критерій Мана–Уїтні; 1) * – відхилення вірогідні щодо значень групи інтактного контролю, при $p < 0,05$; 2) ** – відхилення вірогідні щодо значень групи КП, при $p < 0,05$.

у групі КП. У тварин, які вижили, результатом загальної інтоксикації стало підвищення МК печінки у 1,5 раза стосовно групи ІК, що викликало активацію процесу ПОЛ й супроводжувалось вірогідним, відносно ІК, накопиченням ТБК-реактантів у печінці. Виснаження печінкового пулу ВГ (табл.1) вказує на зниження потужності антиоксидантного захисту організму тварин. Внаслідок прямої мембранотоксичної дії ТХМ відбувалось формування цитолітичного синдрому. Про це свідчить гіперферментемія АлАТ і АсАТ в сироватці крові (табл. 2): рівень АлАТ і АсАТ збільшувався у 3 та 1,3 раза, внаслідок чого коефіцієнт Рітиса знижувався вдвічі. Це свідчить про тяжке ураження печінки (табл. 2).

Наслідком порушення функціональної активності печінки, а саме білоксинтетичної функції, стало зниження у числовому відношенні вмісту загального білка на 16 %, церулоплазміну на 24 % та підвищення вмісту сечовини на 45 % (табл. 2). При визначенні ліпідного спектра ви-

явлено достовірне зниження рівня ЛПВЩ, що також підтверджує порушення синтетичної функції печінки за умов патології. Інші досліджувані показники суттєвих змін за умов патології не виявили.

На тлі аномального ПОЛ порушувалась й найбільш специфічна функція печінки – жовчотворювальна/жовчовидільна. У тварин з групи КП порівняно з ІК у 1,5 раза гальмувалась швидкість секреції жовчі, зменшення вмісту холатів жовчі мало виразну тенденцію до достовірних відмінностей. Необхідно зазначити, що холати жовчі є фізіологічними стимуляторами процесу жовчовиділення. Процес їх утворення знаходиться у антагоністичних взаємовідносинах з процесом ПОЛ [13]. Поряд з цим підвищувалися літогенні властивості жовчі – вміст ХЖ та ЖК у жовчі тварин КП вірогідно знижувалися стосовно групи ІК (табл. 3). Особливо практичне значення в оцінці хімічних властивостей жовчі має холато-холестериновий коефіцієнт,

Таблиця 3. Вплив ЕПГ та силібору на показники зовнішньосекреторної функції печінки на моделі гострого тетрахлорметанового гепатиту у щурів

Показник	Інтактний контроль	Контрольна патологія	ЕПГ, 11 мг/кг	ЕПГ, 25 мг/кг	Силібор, 100 мг/кг
Вживання тварин, %	100	78	100	100	100
МК печінки	2,75±0,10	4,26±0,23*	4,68±0,31*	4,37±0,16*	4,18±0,39*
Інтенсивність жовчовиділення, мг/хв/100г	3,56±0,11	2,32±0,52	1,85±0,20 †*(p=0,057)	3,08±0,43	2,76±0,70
Холестерин, мг/100г	36,28±1,23	26,55±2,49*	27,85±2,37*	30,14±3,84†*(p=0,056)	35,03±6,76
Жовчні кислоти, мг/100г	645,19±61,74	372,79±22,45*	547,93±170,31	506,17±50,25** (p=0,032)	563,25±83,49 †**(p=0,071)
Холато-холестериновий коефіцієнт (ЖК/Х)	17,02±2,03	14,35±1,03	19,40±5,65	17,18±2,38	18,39±6,08

Примітки: метод Крускала–Уоліса та критерій Мана–Уїтні; 1) * – відхилення вірогідні щодо значень групи ІК, при $p < 0,05$; 2) †* – відхилення прямує до вірогідних стосовно групи ІК, при $0,05 < p < 0,100$; 3) ** – відхилення вірогідні щодо значень групи КП, при $p < 0,05$; 4) †** – відхилення прямує до вірогідних стосовно групи КП, при $0,05 < p < 0,100$.

зниження якого вказує на порушення у жовчовивідній системі. Таким чином, наведені експериментальні дані відображають порушення специфічних функцій печінки, спричинених гіперактивацією процесу ВРО під час гострої інтоксикації білих щурів ТХМ.

Профілактичне введення ЕПГ в дозах 11 мг/кг і 25 мг/кг та силібор у дозі 100 мг/кг позитивно вплинули на перебіг гострого гепатиту, в результаті спостерігали 100 % виживанність (табл. 1). Проте про функціональну напругу органа свідчать достовірні значення МК печінки.

При застосуванні ЕПГ у дозі 11 мг/кг на тлі зниження інтенсивності жовчовиділення знизився рівень ХЖ, залишаючи ЖК у межах зна-

чень групи КП. У тканинах печінки (табл. 3) вплив ЕПГ у дозі 11 мг/кг був виразнішим на гальмування процесів ПОЛ – рівень ТБК-реактантів змінювався, але пул ВГ залишався на рівні КП (табл. 1). Одночасно з цим на 11 % знижувався рівень АлАТ стосовно групи КП, підвищувалися показники білоксинтетичної функції печінки, а саме вміст загального білка та церулоплазміну на 12 і 13 % відповідно (табл. 2). Проте на показники ліпідного обміну ЕПГ у цій дозі суттєво не впливав.

Підвищення дози ЕПГ до 25 мг/кг позитивно позначилось на перебігу гострого токсичного гепатиту – спостерігалася тенденція до зниження вмісту продуктів ПОЛ у тканині печінки віднос-

но КП та підвищення у числовому значенні вмісту ВГ. За характером впливу на хімічний склад жовчі відзначалось вірогідно значуще зростання концентрації жовчних кислот відносно значень групи КП, але концентрація ХЖ залишалася на рівні значень групи КП. Проте підвищення ХХК до рівня ІК свідчить про антилітогенні властивості ЕПГ в обох досліджуваних дозах.

Під впливом силібору виживаність була 100 %. Проте про функціональну напругу свідчить підвищений МК печінки. Профілактичне застосування силібору у дозі 100 мг/кг позитивно позначилось на процесі ПОЛ/АОС: значення вмісту ТБК та ВГ у печінці не відрізнялося від значень ІК. Аналіз отриманих даних показав, що під впливом силібору в сироватці знижувалася активність АлАТ, внаслідок чого підвищився коефіцієнт Рітиса, достовірно підвищувався вміст ЛПВЩ та знижувався рівень ЛПНЩ, що вказує на антиатерогенні властивості засобу. Вміст сечовини, загального білка, холестерину, церуло-

плазміну не зазнавали значних змін та залишалися на рівні значень ІК. Під дією ПП зберігається жовчовидільна та жовчоутворювальна функції (табл. 3).

Проведені мікроскопічні дослідження печінки показали, що введення ЕПГ у дозі 11 мг/кг (рис. 1, Б) не виявило помітного покращення морфологічного стану печінкової паренхіми щурів при токсичному ураженні печінки (рис. 1, А). Проте ЕПГ у дозі 25 мг/кг сприяло певній зворотності процесу. Некротичні зміни зменшувалися у 1,73 раза стосовно групи КП (рис.1, В). В осередках некрозу виявлені клітини з ознаками білкової та жирової дистрофії, тобто не у незворотному стані, а з чіткою тенденцією до зменшення запальної реакції. Активувалися процеси фізіологічної регенерації – більш виразний поліморфізм ядер, пул двоядерних клітин більш стабільний. Це свідчить про наявність у дозі 25 мг/кг гепатопротективної дії, на це вказує і факт відсутності нетипових фігур поділу

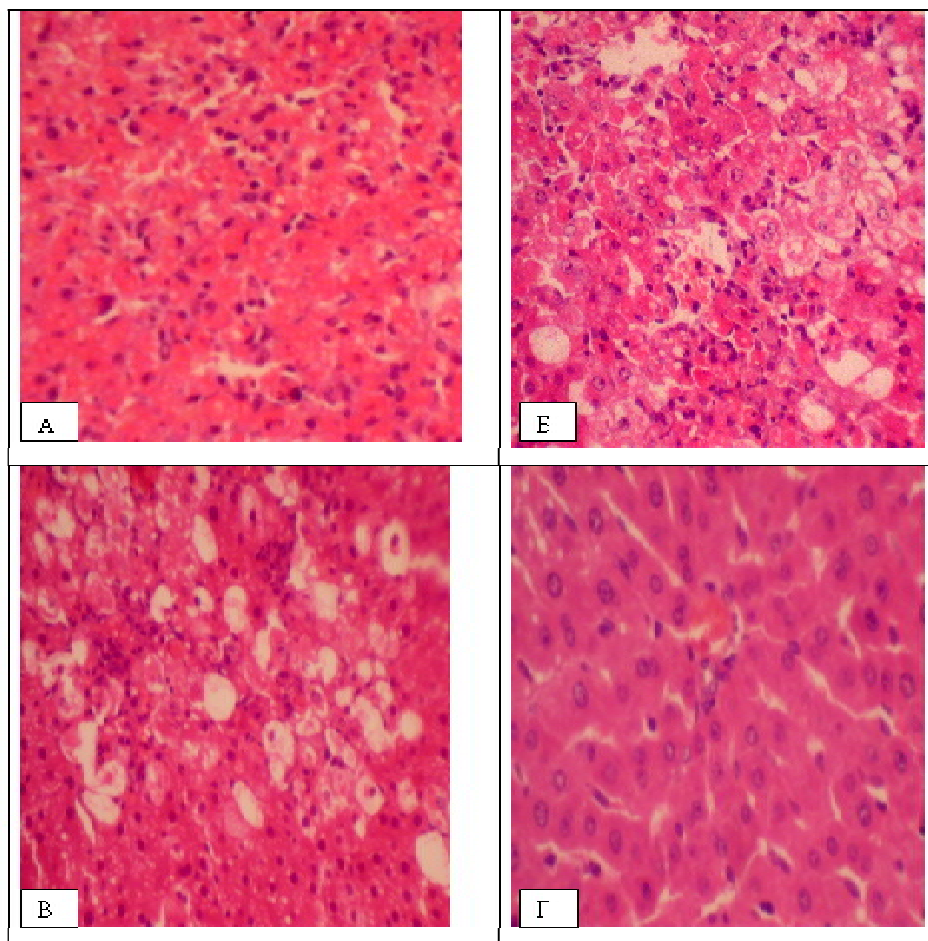


Рис. 1. Печінка щура: А – з групи КП, некроз гепатоцитів, дезорганізація рисунка, запальна круглоклітинна реакція. Гематоксилін-еозин. (x250); Б – ЕПГ у дозі 11 мг/кг, некроз гепатоцитів, збільшення присутності клітин у стані дистрофії, запальна реакція (x200); В – ЕПГ у дозі 25 мг/кг, зменшення у зоні деструкції некротичних гепатоцитів, збільшення клітин у стані дистрофії (x200); Г – силібору у дозі 100 мг/кг, відсутність некротичних змін гепатоцитів та ознак дистрофії (x250). Гематоксилін-еозин.

клітин. Для 60 % щурів введення силібору у дозі 100 мг/кг виявило гепатопротекторний ефект, що вказує на його пряму захисну дію, некротичні зміни відсутні або з мінімальними проявами (рис.1, Г).

Таким чином, отримані дані свідчать, що найбільш виразну гепатопротекторну дію ЕПГ виявляє у дозі 25 мг/кг. Лікувально-профілактичне введення ЕПГ у цій дозі сприяло не тільки 100 % виживанню тварин, нормалізації функціонального стану печінки: відновлення жовчовидільної та жовчосинтетичної функцій, збереженню білок- та ліпідосинтетичної функції. Крім того, засіб виявив помірні антиоксидантні властивості.

З отриманими даними біохімічного аналізу узгоджуються результати гістологічних досліджень.

При внутрішньошлунковому уведенні ЕПГ у дозі 5000 мг/кг загибелі тварин не викликав. Ознак інтоксикації зафіксовано не було: тварини були охайними, активними, реагували на звукові і світлові подразники, процеси сечовиділення і дефекації були в нормі, порушення дихання та судом не спостерігали. Загальний стан тварин не відрізнявся від поведінки тварин ІК. Споживання води та їжі у всіх дослідних тварин не відрізнялось від тварин групи ІК. Динаміка маси тіла у тварин дослідної групи відповідала приросту тварин групи ІК (табл. 4).

Таблиця 4. Динаміка маси тіла щурів (г) при вивченні гострої токсичності ЕПГ при внутрішньошлунковому шляху введення, $\bar{X} \pm S \bar{x}$

Групи тварин	Маса тіла, г			
	вихідні дані	3 доби	7 діб	14 діб
Інтактний контроль	196±5	204±3	208±6	209±4
ЕПГ	199±4	209±6	217±7	218±5

Примітки: 1) дисперсійний аналіз та критерій Данета; 2) n=6 – кількість тварин у групі.

Під час проведення патоморфологічного дослідження виявлено: тварини нормальної вгодваності, стан шкірного та шерстного покривів звичайний, слизові оболонки природних отворів незмінні. Макроскопічні дослідження після евтаназії тварин показали, що внутрішні органи черевного та грудного відділів звичайні за розміром, кольором, консистенцією, а також розта-

шуванням не відрізнялися від органів тварин ІК. Таких патологічних ознак, як запалення, розлади кровообігу, атрофія, гіпертрофія в паренхіматозних органах не виявлено. Аналіз показників масових коефіцієнтів внутрішніх органів тварин засвідчив, що застосування ЕПГ у максимальній дозі не призвело до їх зміни – показники знаходилися на рівні ІК (табл. 5).

Таблиця 5. Масові коефіцієнти внутрішніх органів щурів при вивченні гострої токсичності ЕПГ при внутрішньошлунковому введення, $\bar{X} \pm S \bar{x}$

Групи тварин	Масовий коефіцієнт органа							
	печінка	нирки		легені	наднирки	серце	селезінка	тимус
		прав.	лів.					
Інтактний контроль	3,76±0,16	0,33±0,01	0,33±0,01	0,71±0,02	0,027±0,005	0,034±0,01	0,38±0,03	0,151±0,020
ЕПГ, 5000 мг/кг	3,61±0,13	0,33±0,01	0,33±0,01	0,64±0,03	0,031±0,001	0,035±0,01	0,36±0,02	0,152±0,013

Примітки: 1) критерій Мана-Уїтні; 2) n=6 – кількість тварин у групі.

Таким чином, проведені дослідження з вивчення гострої токсичності ЕПГ на щурах свідчать про відсутність токсичних властивостей, що дозволяють визначити ступінь його токсичності за методичними рекомендаціями [7] та віднести його до V класу токсичності речовин – практично нетоксичних речовин при внутрішньошлунковому введенні ($LD_{50} < 5000$ мг/кг).

Висновки. 1. На моделі гострого ураження печінки встановлено гепатопротекторний ефект ЕПГ у дозі 25 мг/кг, що сприяє 100 % виживан-

ню тварин, нормалізації функціонального стану печінки: відновленню жовчовидільної та жовчосинтетичної функцій, збереженню білок- та ліпідосинтетичної функцій.

2. ЕПГ у дозі 25 мг/кг проявляє антинекротичну та протизапальну дію, активує процеси фізіологічної регенерації гепатоцитів на рівні капсул силібору.

3. ЕПГ при внутрішньошлунковому шляху введення належить до V класу практично нетоксичних речовин ($LD_{50} > 5000$ мг/кг).

Література

1. Герасимова О.О. Дисер...канд. фарм. наук: НФаУ. – Харків, 2002. – С. 54–59.
2. Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації / за ред. чл.-кор. АМН України О. В. Стефанова. – К. : Авіцена, 2001. – 528 с.
3. Стальная И. Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили // Современные методы в биохимии. – М. : Медицина, 1977. – С. 66–68.
4. Beutler E.D. A colorimetric method for the determination of serum glutamic oxalatic and glutaminic pyruvic transaminases / E. D. Beutler, Q. Duron, B.M. Kelly// Journal Laboratories Clinical Medicine. – 1963. – Vol. 61, № 5. – P. 882.
5. Меркулов Г. А. Курс патологистологической техники / Г. А. Меркулов. – М. : Медицина, Ленингр. отделение, 1969. – 424 с.
6. Соколовский В. В. Гистохимические исследования в токсикологии / В. В. Соколовский. – Л. : Медицина, 1971. – 176 с.
7. Определение содержания желчных кислот и холестерина в желчи / В. П. Мирошниченко, Л. Л. Гроماشевская, М. Г. Касаткина и др. // Лаб. дело. – 1978. – № 3. – С.149–153.
8. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике / В. С. Камышников. – Минск: Беларусь, 2000. – В 2-х томах. – 495 с., 463 с.
9. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – 2001. – 320 с.
10. Основные методы статистической обработки результатов фармакологических экспериментов // В кн.: Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М. : Ремедиум, 2000. – С. 349-354.
11. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. – Council of Europe. Strasbourg, 1986. – № 123. – P. 52.
12. Западнюк М. П. Лабораторные животные. Использование в эксперименте / М. П. Западнюк, В. И. Западнюк, Е. А. Захария. – Киев : Высшая школа, 1983. – 878 с.
13. Скакун Н. П. Сравнительное действие атропина и метацина на внешнесекреторную функцию печени / Н. П. Скакун, А. Н. Олейник // Фармакология и токсикология. – 1967. – № 3. – С. 334–337.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ И ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ СУХОГО ЭКСТРАКТА ТРАВЫ ЛАПЧАТКИ ГУСИНОЙ

С. А. Гращенко, Т. К. Юдкевич, О. Б. Амброзиук¹

Национальный фармацевтический университет, Харьков

¹Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

Резюме: проведено экспериментальное исследование гепатопротекторной активности сухого экстракта лапчатки гусиной. Установлено, что экстракт лапчатки гусиной проявляет гепатопротекторную активность в дозе 25 мг/кг и по антинекротическому, противовоспалительному действию, активации процессов физиологической регенерации гепатоцитов не уступает препарату сравнения «Силибор». Сухой экстракт лапчатки гусиной относится к V классу практически нетоксичных веществ (Лд50>5000 мг/кг).

Ключевые слова: лапчатка гусиная, сухой экстракт, гепатопротекторное действие, токсичность.

PHARMACOLOGICAL AND TOXICOLOGICAL STUDY OF DRY EXTRACT OF CINQUEFOIL GOOSE HERB

S. A. Hrashchenkova, T. K. Yudkevych, O. B. Ambroziuk¹

National University of Pharmacy, Kharkiv

¹Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Summary: the experimental study of hepatoprotective activity of dry extract of cinquefoil goose was conducted. It was found that extract of cinquefoil goose has hepatoprotective activity in a dose of 25 mg / kg and antinecrotic, anti-inflammatory, physiological regeneration of hepatocytes activities is not yield referent medicine Silibor. Dry extract of cinquefoil goose belongs to V class – practically non-toxic substances (LD50> 5000 mg / kg).

Key words: cinquefoil goose, dry extract, hepatoprotective activity, toxicity.

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

УДК 615.254.7: 615.015.38:57.084.1:57.086

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ПРЕПАРАТУ «ФЛАРОСУКЦИН» НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ ТА СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМ ЗА УМОВ ТРИВАЛОГО ЗАСТОСУВАННЯ

©Т. І. Єрмоленко¹, І. А. Зупанець, А. С. Шаламай²

¹Харківський національний медичний університет

Національний фармацевтичний університет, Харків

²ЗАТ НВЦ «Борщагівський ХВЗ», Київ

Резюме: наведено результати вивчення впливу оригінального препарату «Фларосукцин» на функціональний стан центральної нервової та серцево-судинної систем за умов тримісячного застосування. Установлено, що оригінальний комбінований препарат «Фларосукцин» при тривалому внутрішньошлунковому введенні білим щурам у дозі 8,0 мл/кг не чинить будь-якого небажаного впливу на функціональний стан центральної нервової і серцево-судинної систем.

Ключові слова: центральна нервова система, серцево-судинна система, функціональний стан, оригінальний препарат «Фларосукцин».

Вступ. На даний час на фармацевтичному ринку України представлено обмежений асортимент лікарських засобів, здатних чинити коригувальний вплив на патогенетичні ланки розвитку сечокам'яної хвороби (СКХ) та покращувати якість життя хворих даного профілю. Доказово виправданим вважають застосування у комплексній терапії/профілактиці хворих на СКХ лікарських препаратів уролітолітичної дії, проте й цей медикаментозний підхід має певні недоліки [4-6, 10, 11].

Нещодавно на ЗАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод» розроблено інноваційний комбінований лікарський препарат «Фларосукцин», який не має аналогів на фармацевтичному ринку України, оскільки у своєму складі містить рослинні компоненти, які чинять спазмолітичну, протизапальну, діуретичну та антимікробну дії, а також буферну суміш сукцинатів натрію, калію та магнію. За рахунок буферної суміші препарат підтримує рН сечі в межах 6,8–7,3, що сприяє значному підвищенню розчинення солей сечової кислоти, кальцію, оксалатних і змішаних солей. Разом із тим, вміст у складі «Фларосукцину» таких макроелементів, як натрій, калій та магній, а також тривалий курс його застосування наводять на думку про можливе втручання препарату в електролітний обмін, яке може мати не зовсім сприятливий характер для організму. Відомо, що дисбаланс першої четвірки «обов'язкових» елементів – натрію, калію, магнію і кальцію – негативно позначається на стані електрофізіологічних процесів,

які лежать в основі життєво важливих функцій, зокрема серцево-судинної (ССС) і центральної нервової (ЦНС) систем [1].

З огляду на наведене, метою даного дослідження стало вивчення впливу препарату «Фларосукцин» на функціональний стан центральної нервової і серцево-судинної систем лабораторних тварин при тривалому застосуванні (3 місяці), що відповідає середній тривалості курсового приймання уролітолітичних засобів хворими на СКХ.

Методи дослідження. Досліди з вивчення впливу препарату «Фларосукцин» на функціональний стан ЦНС і ССС при тривалому застосуванні проводили на нелінійних білих щурах обох статей масою 170–215 г, яких поділили на 2 групи (по 10 самців та 10 самок у кожній): групу інтактного контролю і групу тварин, які протягом 3-х місяців отримували фларосукцин у дозі 8 мл/кг внутрішньошлунково один раз на день. Інтактним тваринам протягом усього терміну вводили еквівалентний об'єм води.

Для оцінки впливу препарату «Фларосукцин» на функціональний стан ЦНС використовували загальноприйнятій у експериментальній токсикології інтегральний тест «відкрите поле» [3, 8]. Вивчення поведінкових реакцій щурів цим методом дозволяє оцінити ступінь впливу препарату на рухову активність (кількість перетятих секторів і вертикальних стійок), орієнтувально-дослідницьку реакцію (кількість обстежених отворів) і емоційну реактивність (кількість фекальних кульок, кількість уринацій та актів грумінгу)

тварин. Для загальної оцінки стану ЦНС підраховували суму всіх активностей.

Для визначення впливу препарату «Фларосукцин» на функціональну активність ССС проводили ЕКГ-дослідження за допомогою електрокардіографа ЕКОЗМ у II стандартному відведенні. Для ЕКГ-обстеження тварин попередньо наркотизували, вводючи внутрішньочеревно 1 % розчин барбамілу з розрахунку 0,7 мл/100 г [3].

Аналіз показників здійснювали у динаміці (на 30-ту і 90-ту доби експерименту), порівнюючи дані щурів, які отримували фларосукцин, з аналогічними показниками тварин інтактної групи.

Після завершення експерименту тварин умертвляли відповідно до існуючих рекомендацій [3, 9], вилучали серце та мозок, які обстежували макро- та мікроскопічно. Для мікроскопічного

вивчення застосовували уніфіковані методи гістологічної техніки та світлової мікроскопії [2, 7].

Результати й обговорення. Тривале (протягом 3-х місяців) введення фларосукцину білим щурам дослідних груп не позначилось будь-яким чином на інтегральних показниках стану тварин. За зовнішнім виглядом (стан шкірних покривів та слизових оболонок), ставленням до їжі та пиття, поведінкою дослідні тварини суттєво не відрізнялись від тварин інтактної групи. Протягом усього експерименту не було жодного випадку загибелі піддослідних щурів.

Результати дослідження впливу препарату «Фларосукцин» на показники, які відображають функціональний стан центральної нервової системи в тесті «відкрите поле», наведено у таблиці 1.

Таблиця 1. Показники функціонального стану ЦНС щурів на тлі застосування препарату «Фларосукцин» на 90-ту добу дослідження

Показник тесту «відкрите поле»	Інтактний контроль		Фларосукцин (8,0 мл/кг)	
	самці, n=10	самки, n=10	самці, n=10	самки, n=10
Кількість перетятих квадратів	14,06±0,54	24,10±0,92	12,33±0,61	22,09±0,84
Кількість обстежених отворів	7,71±0,52	12,05±0,46	6,48±0,44	10,04±0,38
Кількість вертикальних стійок	3,46±0,44	6,02±0,23	3,37±0,52	5,27±0,50
Кількість грумінгів	2,03±0,32	2,57±0,50	2,01±0,08	2,17±0,36
Кількість болюсів	1,43±0,41	2,54±0,50	1,58±0,51	2,37±0,67
Кількість уринацій	0,20±0,20	0,40±0,24	2,45±0,50*	1,94±0,32*

Примітки: * – розбіжність вірогідна відносно значення інтактних тварин; n – кількість тварин у групі.

Як видно з таблиці 1, сума показників вегетативного супроводження емоційних реакцій (болюси, грумінги) у тварин обох статей, які протягом 3-х місяців отримували оригінальний препарат, практично не відрізнялась від аналогічних показників інтактних щурів. Не спостерігали вірогідної розбіжності у реалізації локomotorної і дослідницької функцій дослідних та інтактних тварин (табл. 1). Варто лише відмітити, що на тлі застосування фларосукцину з вірогідною розбіжністю відносно значення інтактних тварин зростала кількість уринацій як у піддослідних самців (у 12 разів), так і в самок (у 5 разів). Це явище зумовлене діуретичною активністю комбінованого препарату, завдяки наявності у його складі фітокомпонентів, а саме: біологічно активних речовин астрагалу серпоплідного, листя берези та квіток липи.

На підтвердження відсутності у препарату «Фларосукцину» негативного впливу на структурно-функціональний стан центральної нервової системи за умов тривалого застосування проводили гістоморфологічне дослідження тканини мозку піддослідних тварин порівняно з інтактними. У ході вивчення мікропрепаратів головного мозку інтактних щурів виявляється

гістологічна картина, що відповідає нормальній будові тканин центральної нервової системи (рис. 1). Ламінарність і вертикальна упорядкованість нейронів сенсомоторної зони кори головного мозку добре виражена. Шари відрізняються один від одного кількістю нервових клітин, їх формою і розмірами. Добре виражені молекулярний шар, що містить мало клітин і багато волокон, зрізаних у різних напрямках, зернистий шар, багатий на дрібні нейрони, шар пірамідних клітин і шар поліморфних клітин. Переважають нейрони з чіткими межами, ядро світле, розташоване в центрі нейрона, ядро правильної округлої форми, середніх розмірів. Судини головного мозку і м'якої оболонки помірно повнокровні, будова їх стінки відповідає нормальній (рис. 1).

Дослідження мікропрепаратів тканини мозку тварин, які протягом 3-х місяців отримували препарат «Фларосукцин» у дозі 8,0 мл/кг, показало, що візуально кількісне співвідношення між нейронами і гліальними клітинами в корі головного мозку не відрізняється від показників інтактних тварин, шари добре виражені (рис. 2).

Таким чином, результати тесту «відкрите поле» та морфологічне дослідження тканини мозку

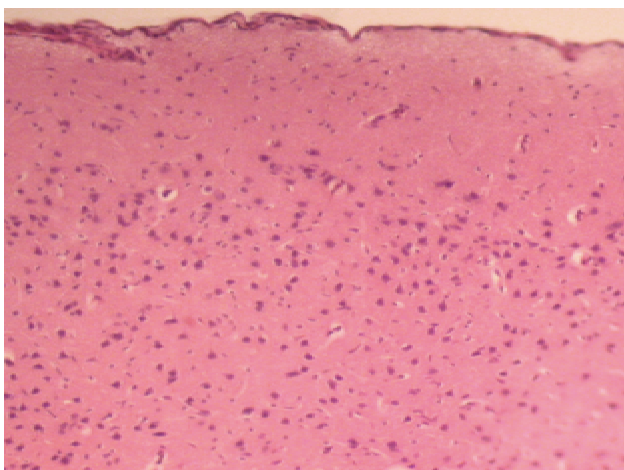


Рис. 1. Морфоструктура кори головного мозку інтактних щурів. Ділянка сенсомоторної зони. Чітко виражена ламінарність шарів (гематоксилін-еозин, x250).

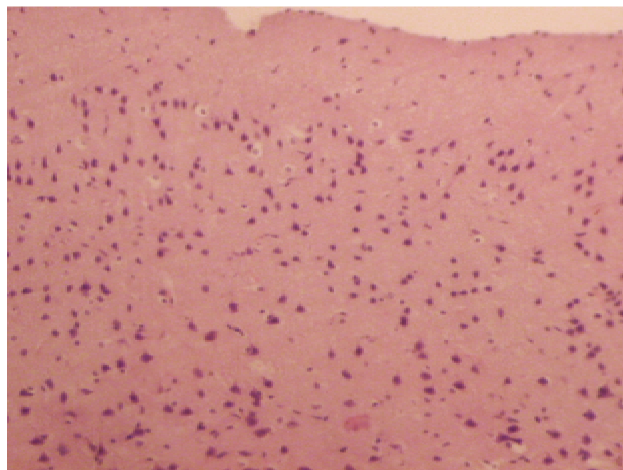


Рис. 2. Морфоструктура кори головного мозку щурів на тлі тривалого застосування препарату "Фларосукцин" у дозі 8,0 мл/кг. Пошаровість сенсомоторної зони збережена, морфологія нейрокитів нормальна (гематоксилін-еозин, x250).

білих щурів, які протягом 3-х місяців отримували фларосукцин у дозі 3,0 мл/кг, засвідчують відсутність в оригінального препарату негативного впливу на структурно-функціональний стан центральної нервової системи.

Іншим фрагментом наших досліджень стало

Таблиця 2. Динаміка показників ЕКГ щурів на тлі застосування препарату "Фларосукцин" на 90-ту добу дослідження

Показник ЕКГ	Інтактний контроль		Фларосукцин (8,0 мл/кг)	
	самці, n=10	самиці, n=10	самці, n=10	самиці, n=10
Тривалість інтервалу RR, с	0,130±0,005	0,126±0,005	0,125±0,005	0,120±0,004
Тривалість інтервалу PQ, с	0,043±0,002	0,038±0,001	0,037±0,001	0,032±0,001
Тривалість інтервалу QT, с	0,073±0,003	0,071±0,003	0,067±0,003	0,065±0,002
Тривалість комплексу QRS, с	0,026±0,001	0,020±0,001	0,022±0,001	0,023±0,001
Вольтаж зубця Р, mV	0,079±0,003	0,075±0,003	0,082±0,003	0,067±0,003
Вольтаж зубця Т, mV	0,149±0,006	0,141±0,005	0,139±0,005	0,155±0,006
Вольтаж зубця R, mV	0,373±0,014	0,331±0,013	0,359±0,014	0,364±0,014

З даних, наведених у таблиці 2, видно, що тривале застосування досліджуваного препарату не чинило будь-якого небажаного впливу на активність мембранозалежних електрофізіологічних процесів у серці. Показники передсердної (PQ) та шлуночкової провідності (QRS), часу збудження шлуночків у момент систоли (інтервал Q-T) не мали достовірних відмінностей від аналогічних показників щурів із групи інтактного контролю, а варіювання їх значень перебували в межах фізіологічної норми для тварин.

На фізіологічному рівні залишались також показники, які характеризують скорочувальну активність міокарда – потенціали Р, Т та R. Отже, тривале застосування фларосукцину не спричиняє порушень як провідної, так і скорочуваль-

ної функцій серця, основним рушійним механізмом яких є трансмембранний обмін електролітів. Про відсутність у препарату «Фларосукцин» небажаного впливу на структурно-функціональний стан серця свідчили також дані морфологічного дослідження, які порівнювали з даними інтактних тварин (рис. 3).

На мікропрепаратах міокарда щурів спостерігається однотипна морфологічна структура. Серцеві м'язові волокна, що анастомозують між собою, нормальної товщини, з елементами ендомізю, співвідношення між якими перебуває в межах норми. Ядра складових їх кардіоміоцитів подовжено-овальної форми, нормохромні, локалізовані звичайно. Міжволоконні простори невеликі, клітинна насиченість їх у більшості тва-

рин помірна. Вставні диски добре видно, поперечна посмугованість міофібрил, що займають усю вільну від ядра саркоплазму кардіоміоцитів, виражена нормально. Судини помірно повнокровні (рис. 3).

На жодному з мікропрепаратів серця щурів, які отримували фларосукцин, синтиціальна структура серцевих м'язів не змінена. М'язові

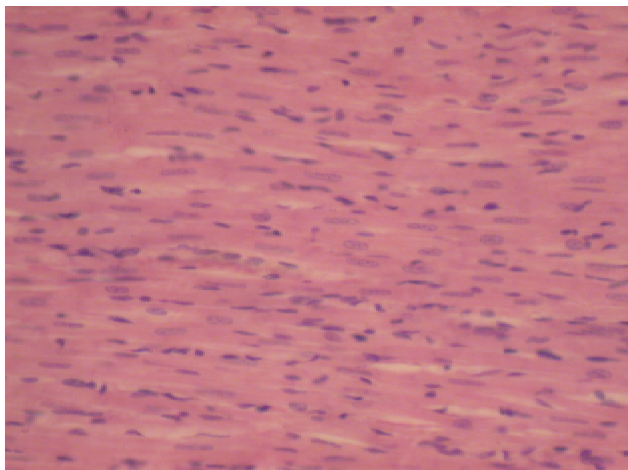


Рис. 3. Морфоструктура міокарда інтактних щурів. Нормальна синтиціальна структура серцевих м'язових волокон, подовжені нормохромні ядра (гематоксилін-еозин, x250).

Висновки. 1. Тривале (протягом 3-х місяців) внутрішньошлункове введення оригінального комбінованого препарату «Фларосукцин» у дозі 8,0 мл/кг не впливає на функціональну активність (емоційні, локомоторні, дослідницькі функції) центральної нервової системи білих щурів, не чинить негативного впливу на морфоструктуру головного мозку.

2. На тлі тривалого застосування препарату «Фларосукцин» зберігається належний фізіоло-

волокна не гіпертрофовані, не атрофічні, забарвлення тканини рівне. Волокна характеризуються незміненими тинкторіальними властивостями, чіткою структурою ядер. Міжволоконна строма представлена невеликою кількістю пухкої сполучної тканини з помірною клітинною насиченістю, що відповідає інтактним тваринам (рис. 4).

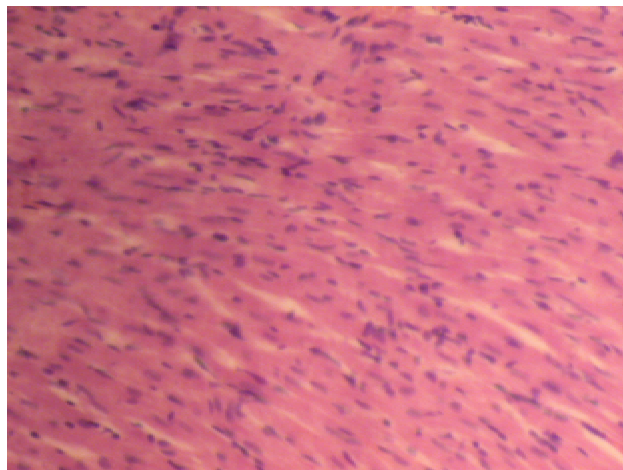


Рис. 4. Морфоструктура міокарда щурів під впливом препарату «Фларосукцин» у дозі 8,0 мл/кг. Незмінені серцеві м'язові волокна з ядрами, що чітко контуруються (гематоксилін-еозин, x250).

гічний рівень процесів провідності та скорочувальної активності серця, а також цілісність його морфоструктурних елементів.

3. Оригінальний комбінований препарат «Фларосукцин» при тривалому внутрішньошлунковому введенні білим щурам у дозі 8,0 мл/кг не чинить будь-якого небажаного впливу на функціональний стан центральної нервової і серцево-судинної систем.

Література

1. Биохимия человека : в 2 т. / [Р. Марри, Д. Греннер, П. Мейес и др.] : пер. с англ. – М. : Мир, 1993. – Т. 1. – 384 с.
2. Гистология / под ред. Ю. И. Афанасьева, Н. А. Юриной. – 4-е изд., перераб. и доп. – М. : Медицина, 1989. – 672 с.
3. Доклинические исследования лекарственных средств : методические рекомендации / под ред. А. В. Стефанова. – К. : Авиценна, 2002. – 528 с.
4. Кадыров З. А. Принципы консервативной терапии мочекаменной болезни и профилактика рецидивов камнеобразования / З. А. Кадыров, В. Г. Истратов, С. И. Сулейманов // Клиническая медицина. – 2007. – 70, № 1. – С. 21–25.
5. Клиническая нефрология / за ред. Л. А. Пирогова, М. А. Романенко – К. : Здоров'я, 2004. – 528 с.
6. Компендиум 2009 – лекарственные препараты / под ред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторова. – К. : МОРИОН, 2008. – 2270 с.
7. Микроскопическая техника : руководство / под ред. Д. С. Саркисова, Ю. Л. Перова. – М. : Медицина, 1996. – 544 с.
8. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / [Кожем'якін Ю. М., Хромов О. С., Філоненко М. А., Сайфетдінова Г. А.] Державний фармакологічний центр МОЗ України. – К., 2002. – 155 с.
9. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под ред. Р. У. Хабриева. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : ОАО «Издательство «Медицина», 2005. – 832 с.
10. Barsoum R. S. Chronic Kidney Disease in the

Developing World / R. S. Barsoum // The New England Journal of Medicine. – 2006. – Vol. 354. – P. 997.
Orson W. Kidney stones: pathophysiology and medical

management / W. Orson, M. D. Moe // The Lancet. – 2006. – Vol. 367, № 9507. – P. 333–344.

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ПРЕПАРАТА «ФЛАРОСУКЦИН» НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМ В УСЛОВИЯХ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Т. И. Ермоленко¹, И. А. Зупанец, А. С. Шаламай²

¹Харьковский национальный медицинский университет
Национальный фармацевтический университет, Харьков

²ЗАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ», Киев

Резюме: представлено результаты изучения влияния оригинального препарата «Фларосукцин» на функциональное состояние центральной нервной и сердечно-сосудистой систем в условиях трехмесячного применения. Установлено, что оригинальный комбинированный препарат «Фларосукцин» при длительном внутрижелудочном введении белым крысам в дозе 8,0 мл/кг не оказывает какого-либо отрицательного влияния на функциональное состояние центральной нервной и сердечно-сосудистой систем.

Ключевые слова: центральная нервная система, сердечно-сосудистая система, функциональное состояние, оригинальный препарат «Фларосукцин».

STUDY OF INFLUENCE OF MEDICINE “FLAROSUKTSIN” ON THE FUNCTIONAL STATE OF CENTRAL NERVOUS AND CARDIOVASCULAR SYSTEMS IN CONDITIONS OF PROLONGED APPLICATION

T. I. Yermolenko¹, I. A. Zupanets, A. S. Shalamay²

¹Kharkiv National Medical University
National University of Pharmacy, Kharkiv

²Joint Stock Research And Production Centre “Borshchahovskyi Chemical-Pharmaceutical Factory”, Kyiv

Summary: there are presented the results of influence of the original medicine «Flarosuktin» on the functional state of the central nervous and cardiovascular systems in the 3-month application period. It has been established that the original complex medicine «Flarosuktin» at long-term intragastric administration in white rats in 8,0 ml/kg dose have no negative impact on the state of functional central nervous and cardiovascular systems.

Key words: central nervous system, cardiovascular system, functional state, original medicine «Flarosuktin».

ПІДБІР МІНІМАЛЬНО ДІЮЧОЇ ДОЗИ СУХОГО ЕКСТРАКТУ З ЛИСТЯ АБРИКОСА ЗВИЧАЙНОГО НА МОДЕЛІ ТЕТРАХЛОРМЕТАНОВОГО УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ

© А. Л. Штробля, Л. С. Фіра, П. Г. Лихацький

Ужгородський національний університет

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Резюме: на моделі тетрахлорметанового ураження печінки встановлено мінімально діючу дозу сухого екстракту з листя абрикоса звичайного, яка становить 70 мг/кг маси тіла тварин. У даній дозі екстракт проявляє антиоксидантні властивості, зумовлені пригніченням процесів вільнорадикального окиснення та відновленням активності ферментативної ланки антиоксидантної системи.

Ключові слова: сухий екстракт з листя абрикоса, мінімально діюча доза, антиоксидантна активність.

Вступ. Одним із основних завдань сучасної фармації є створення нових лікарських засобів, які без будь-яких негативних наслідків можна використовувати у практичній медицині. Останнім часом значну увагу науковці приділяють вивченню нових лікарських рослин з метою створення на їх основі препаратів та біологічно активних добавок, які можна було б застосувати в офіційній медицині та фармації. В Україні відома значна кількість рослин, які широко використовують лише у народній медицині. Перспективним є вивчення таких рослин, виділення з них біологічно активних речовин та встановлення їх властивостей в експериментах на тваринах за різних патологічних станів, з наступним впровадженням в медичну практику [1, 2].

Однією з таких рослин є абрикос звичайний, дуже цінна харчова, медоносна та технічна рослина. Використовують плоди, насіння та абрикосову камедь. Лікувальна цінність плодів абрикоса зумовлена високим вмістом у них вітамінів, мікро- і макроелементів, цукрів, фенольних сполук та гідроксикоричних кислот [3, 8].

Метою нашого дослідження було підібрати умовно терапевтичну дозу сухого екстракту з листя абрикоса з антиоксидантними властивостями.

Методи дослідження. Дослідження проведено на білих безпородних щурах-самцях масою тіла 170–190 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію. Попередньо експериментальними даними встановлено LD_{50} для сухого екстракту, яка знаходиться за межами 5000 мг/кг маси тіла. З огляду на це для дослідження обрали дози екстракту 150 мг/кг, 100 мг/кг, 70 мг/кг та 50 мг/кг маси тіла тварин.

Розвиток процесів ліпопероксидації в уражених тварин та стан ферментативної ланки анти-

оксидантного захисту вивчали на 4-ту добу від останнього введення тетрахлорметану, оскільки в літературі є дані про найбільший розвиток метаболічних порушень саме у цей період [4]. Тетрахлорметан вводили дворазово (через день) у вигляді 50 % олійного розчину в дозі 1,0 мл/кг маси тіла [10].

Тварин піддавали евтаназії з використанням тіопенталу натрію. Для досліджень обрали сироватку крові та печінку щурів, у яких вивчали вміст ТБК-АП [9], активність каталази [6], супероксиддисмутази [11] та амінотрансфераз [5].

Результати піддавали статистичному аналізу на ПК за допомогою програм "Microsoft Excel" та "STATISTICA 6,0" з розрахунку середніх величин, їхніх похибок, критерію Стьюдента [7]. Зміни вважали достовірними при $p \leq 0,05$.

Результати й обговорення. Як видно з даних таблиці 1, на 4-й день з моменту останнього введення тетрахлорметану активуються процеси перекисного окиснення ліпідів, про що свідчить збільшення в сироватці крові та печінці щурів ТБК-активних продуктів. Відмічено зростання вмісту даного показника у сироватці крові в 2,2 раза, у печінці уражених тварин в 1,8 раза ($p < 0,05$).

Після введення в уражений тетрахлорметаном організм екстракту листя абрикоса ми спостерігали зниження вмісту продуктів перекисного окиснення як у сироватці крові, так і в печінці дослідних тварин. Найефективніший вплив на цей показник проявили дози екстракту 150 мг/кг та 100 мг/кг маси тіла. Введення дози 50 мг/кг виявилось неефективним, вміст ТБК-активних продуктів не знижувався.

Після застосування дози 70 мг/кг для корекції окиснювальних процесів ми відмітили позитивний вплив її на даний показник в обох дослі-

Таблиця 1. Біохімічні показники у щурів, уражених тетрахлорметаном, та вплив на них різних доз екстракту з листя абрикоса ($M \pm m$; $n=6$)

Показники	Групи тварин					
	контрольні	уражені тетра хлорметаном	уражені+ 50 мг/кг екстракту	уражені+ 70 мг/кг екстракту	уражені+ 100 мг/кг екстракту	уражені+ 150 мг/кг екстракту
Сироватка крові						
ТБК-АП, мкмоль/л	2,40±0,20	5,30±0,40*	4,80±0,45	3,85± 0,30**	3,55±0,50**	3,25±0,25**
Каталаза, мкат/л	7,20±0,25	5,70±0,18*	5,85±0,22	6,50±0,21**	6,80±0,14**	7,05±0,15**
СОД (мкмоль/л)	4,60±0,13	3,75±0,12*	3,90±0,13	4,20±0,11**	4,30±0,14**	4,60±0,13**
АлАТ, мкмоль/л год	0,30±0,02	0,48±0,03*	0,44±0,03	0,38±0,02**	0,32±0,02**	0,32±0,03**
АсАТ, мкмоль/л год	0,35±0,03	0,50 ±0,03*	0,49±0,04	0,42±0,02	0,40±0,02**	0,38±0,03**
Печінка						
ТБК-АП, мкмоль/кг	0,80±0,03	1,45±0,04*	1,35±0,05	1,30±0,04**	1,15±0,03**	0,95±0,05**
Каталаза, мкат/кг	9,80±0,35	7,50±0,23*	7,85±0,21	8,30±0,17**	9,15±0,18**	9,60±0,25**
АлАТ, мкмоль/кг год	0,70±0,04	0,60±0,03	0,61±0,04	0,68±0,03	0,68 ±0,05	0,70±0,04
АсАТ, мкмоль/кг год	0,84±0,03	0,70±0,04*	0,72±0,03	0,78±0,05	0,78±0,04	0,82±0,03

Примітки: * вірогідні зміни між контрольними та ураженими тваринами; ** вірогідні зміни між ураженими та лікованими тваринами.

дживаних тканинах. Вміст продуктів ліпопероксидації при застосуванні дози 70 мг/кг маси тіла знижувався у сироватці крові на 60 %, у печінці – на 20 % ($p < 0,05$).

Після дослідження впливу екстракту з листя абрикоса звичайного на розвиток вільнорадикальних процесів в організмі щурів встановлено, що мінімальний ефективний вплив спричинила доза 70 мг/кг.

При дослідженні показників антиоксидантної системи нами встановлено значне їх зниження після отруєння щурів тетрахлорметаном.

В уражених тварин активність каталази в сироватці крові знизилась на 21 % на 4-ту добу після введення в організм тетрахлорметану, активність СОД знизилась на 18 %. Аналогічна тенденція до зниження активності каталази відмічалась у даний термін дослідження у печінці тварин. Активність каталази виявилась на 24 % нижче рівня контрольних щурів.

Для відновлення функціонування ферментативної ланки антиоксидантної системи нами було використано екстракт з листя абрикоса звичайного в дозах 50 мг/кг, 70 мг/кг, 100 мг/кг та 200 мг/кг маси тіла щурів.

Після введення 50 мг/кг екстракту спостерігалась тенденція до незначного підвищення активності каталази в сироватці крові, але вірогідних змін не відмічено ($p > 0,05$). Достовірно

підвищилась активність даного ферменту в сироватці крові після застосування дози 70 мг/кг. Дози 100 мг/кг та 150 мг/кг теж проявили ефективний вплив на на цей показник (рис. 1).

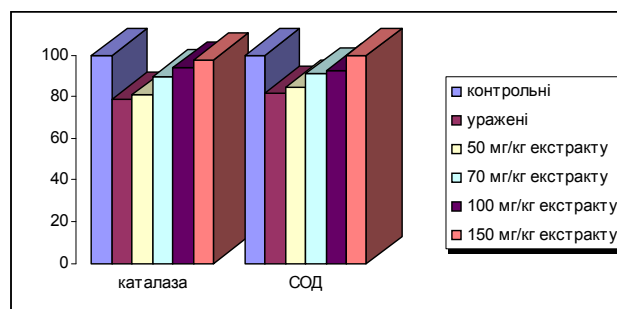


Рис. 1. Активність каталази та СОД у сироватці крові тварин, уражених тетрахлорметаном та після застосування екстракту з листя абрикоса, %.

У печінці уражених тварин при застосуванні вищенаведених доз екстракту (70 мг/кг, 100 мг/кг та 150 мг/кг) значно підвищилась активність досліджуваного ензиму порівняно з тваринами, які його не отримували.

При дослідженні СОД відмічали збільшення її активності у сироватці крові тварин, що отримували екстракт в дозах 70 мг/кг, 100 мг/кг та 150 мг/кг маси тіла. Доза 50 мг/кг виявилась неефективною ($p > 0,05$), підвищення активності даного ензиму не спостерігали.

Активізація процесів перекисного окиснення ліпідів призводить до нагромадження в печінці щурів токсичних продуктів метаболізму тетрахлорметану, які є цитотоксичними і призводять до порушення структури та зміни проникності мембран гепатоцитів.

Ми вивчили активність амінотрансфераз у тварин контрольної та дослідних груп. Відомо, що ці ферменти є органоспецифічними для печінки і містяться в цитоплазмі гепатоцитів. Порушення проникності мембран останніх викликає підвищення їх активності в сироватці крові.

На 4-й день розвитку тетрахлорметанового гепатиту ми відмітили зростання активності АЛАТ у 1,6 раза, АСАТ – у 1,4 раза в сироватці крові. У печінці спостерігалось незначне зниження активності цих ферментів – в обох випадках в 1,2 раза (табл. 1).

Введення в уражений організм екстракту в дозі 50 мг/кг привело до незначного зниження активності обох ферментів у сироватці крові. В печінці уражених тварин застосування екстракту в цій же дозі не проявило позитивного впливу на досліджувані показники. Ефективний вплив на дані ензими проявила доза екстракту 70 мг/кг маси тіла. При її введенні до ураженого організму активність АЛАТ в сироватці крові знизилась на 33 %, у печінці підвищилась на 11 % (рис. 2).

Дослідження активності АСАТ після застосування екстракту показало її зниження на 23 % у сироватці крові і підвищення на 10 % у печінці щурів порівняно з ураженими тваринами. Використана нами доза екстракту 150 мг/кг маси

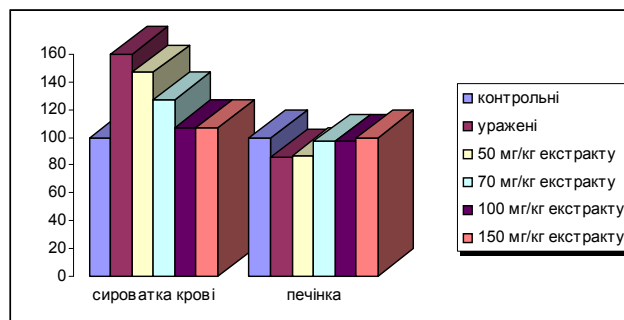


Рис. 2. Активність аланінамінотрансферази у сироватці крові та печінці щурів, уражених тетрахлорметаном та після застосування екстракту з листя абрикоса, %.

тіла була найбільш ефективною. Після її введення в уражений організм активність амінотрансфераз прийшла до норми.

Висновки. Проведені дослідження показали, що мінімальною діючою дозою за умов тетрахлорметанового гепатиту є доза екстракту 70 мг/кг. У цій дозі екстракт з листя абрикоса звичайного проявляє антиоксидантні та гепатопротекторні властивості, які супроводжуються відновленням проникності плазматичних мембран гепатоцитів. На це вказує зниження активності процесів ліпопероксидації (зменшення вмісту ТБК-активних продуктів) та підвищення активності таких антиоксидантних ферментів, як каталази та супероксиддисмутази. Нормалізація активності амінотрансфераз засвідчила відновлення проникності та структури гепатоцитів, що може бути діагностичним критерієм для оцінки ступеня ураження печінки в умовах токсичного гепатиту.

Література

1. Антиоксидантная терапия растениями / В. Г. Колесова., В. А. Дадали, В. И. Дойко [и др.] // Эфферент. терапия. – 1996. – № 1. – С. 67-70.
2. Антиоксидантные свойства лекарственных растений / В. Ф. Громовая, Г. С. Шаповал, И. Е. Миرونюк [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2008. – Т. 42, № 3. – С 26-29.
3. Большая энциклопедия лекарственных растений / Г. А. Непокойчицкий, Е. М. Казина, Г. В. Балакирев [и др.]. – М. : Изд. дом АНС, 2006. – С. 328–331.
4. Губский Ю. И. Коррекция химического поражения печени / Ю. И. Губский. – К. : Здоров'я, 1989. – 168 с.
5. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике : в 2-х т. / В. С. Камышников. – Мн. : Беларусь, 2000. – Т. 1.– 495 с.; Т. 2. – 463 с.
6. Корольюк М. А. Метод определения активности каталазы / М. А. Корольюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16-19.
7. Основные методы статистической обработки результатов фармакологических экспериментов // Ру-

ководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под ред. Р. Ю. Хабриева. – М. : Ремедиум, 2000. – С. 349-354.

8. Пузак О. А. Дослідження вуглеводів листя абрикоса звичайного (*Armenisaca vulgaris* Lam.) / О. А. Пузак, Л. В. Упир, В. С. Кисличенко // Укр. журн. клін. та лаб. медицини. – 2009. – Т. 4, № 2. – С.76–79.
9. Стальная И. Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили // В кн. : Современные методы в биохимии / под ред. В. Н. Ореховича. – М. : Медицина, 1977. – С. 66-68.
10. Стефанов А. В. Доклинические испытания лекарственных средств: методические рекомендации / под ред. чл.-кор. АМН Украины А. В. Стефанова. – К. : Авиценна, 2002. – 568 с.
11. Чевари С. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологических материалах / С. Чевари, И. Чаба, И. Секей // Лаб. дело. – 1985. – № 11. – С. 678–681.

ПОДБОР МИНИМАЛЬНО ДЕЙСТВУЮЩЕЙ ДОЗЫ СУХОГО ЭКСТРАКТА ИЗ ЛИСТЬЕВ АБРИКОСА ОБЫКНОВЕННОГО НА МОДЕЛИ ТЕТРАХЛОРМЕТАНОВОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ

А. Л. Штробля, Л. С. Фира, П. Г. Лихацкий

Ужгородский национальный университет

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

Резюме: на модели тетрахлорметанового поражения печени установлена минимально действующая доза сухого экстракта из листьев абрикоса обыкновенного, которая составляет 70 мг / кг массы тела животных. В данной дозе экстракт проявляет антиоксидантные свойства, обусловленные угнетением процессов свободнорадикального окисления и восстановлением активности ферментативного звена антиоксидантной системы.

Ключевые слова: сухой экстракт из листьев абрикоса, минимально действующая доза, антиоксидантная активность.

SELECTION OF APPLICABLE MINIMUM DOSE OF DRY EXTRACT FROM THE APRICOT USUAL LEAVES ON A MODEL OF TETRAHLORMETAN AFFECTION OF LIVER

A. L. Shtroblya, L. S. Fira, P. H. Lyhatskyi

Uzhhorod National University

Тernopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Summary: on the model of liver tetrahlormetan affection there was set the minimum active dose of dry extract of leaves of apricot usual, which is 70 mg / kg of body weight of animals. This dose of extract exhibits antioxidant properties, which are due to inhibition of free radical oxidation processes and recovery of enzyme activity level of antioxidant system.

Key words: dry extract of apricot leaves, the lowest active dose, antioxidant activity.

ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ГЕПАТОТОКСИЧНОГО ВПЛИВУ ЛАНСОПРАЗОЛУ, МЕТРОНІДАЗОЛУ І КЛАРИТРОМІЦИНУ

© В. В. Підгірний

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Резюме: в експерименті на здорових білих щурах вивчено вплив метронідазолу, лансопразолу і кларитроміцину на функціональний стан печінки. Встановлено, що поєднане застосування цих препаратів зумовлює стимуляцію жовчовидільної функції печінки і пригнічення жовчоутворювальної, що проявляється зниженням швидкості виділення загальних жовчних кислот, кон'югованого білірубину і підвищенням холато-холестеролового співвідношення. На цьому тлі активується вільнорадикальне окиснення ліпідів у тканині печінки, виникає цитолітичний синдром. Одержані відхилення є ранніми проявами гепатотоксичної дії противиразкових препаратів і націлюють на розробку патогенетично обґрунтованих методів корекції їх побічної дії в комплексній терапії пептичної виразки.

Ключові слова: лансопразол, метронідазол, кларитроміцин, гепатотоксичність.

Вступ. Пептична виразка (ПВ) шлунка і дванадцятипалої кишки належить до важливих медичних і соціальних проблем сучасності [6].

На сьогодні розроблені стандарти фармакологічної корекції ПВ, які значно зменшили частоту рецидивів і ускладнень [3]. Разом з тим, в ряді досліджень йдеться про побічні ефекти антихелікобактерної терапії, зокрема про можливість зростання активності амінотрансфераз [5], розвиток холестатичного гепатиту [12], диспепсичні прояви, частота яких коливається від 30 до 63 %, а у 3–10 % випадків спонукає хворих відмовитися від лікування [4, 9].

Усвідомлюючи важливість антихелікобактерної терапії, на сьогодні важливим елементом її успішного застосування є дослідження патогенетичних особливостей побічної дії антибактеріальних препаратів та інгібіторів протонної помпи, які включені до протоколів лікування хворих на ПВ. Це дасть змогу розробити комплексний підхід до протекції їх токсичних проявів і підвищити ефективність лікування.

Мета роботи – вивчити в експерименті патогенетичні особливості гепатотоксичного впливу комплексу препаратів для корекції ПВ: лансопразолу, метронідазолу і кларитроміцину.

Методи дослідження. Експерименти проведено на 30 білих нелінійних щурах-самцях масою 170-180 г. Усі тварини були розділені на 5 груп – по шість тварин у кожній: перша група – контрольна, другій внутрішньошлунково вводили метронідазол (МН), третій – лансопразол (ЛП), четвертій – кларитроміцин (КМ), п'ятій – комбінацію метронідазолу, лансопразолу і кларитроміцину (ЛП+КМ+МН). Дози препаратів відповідали середнім терапевтичним, які вико-

ристовуються при лікуванні хворих на ПВ: ЛП – 60 мг на добу, КМ – 1000 мг на добу і МН – 1000 мг на добу [7]. За константами біологічної активності вони були перераховані на еквівалентні для білих щурів [8]. ЛП вводили у вигляді желатинової суспензії для запобігання руйнуванню у шлунку. Курс введення склав 7 днів. Дослідження проводили відповідно до Європейської конвенції з захисту лабораторних тварин [11].

На 8-му добу під тіопентало-натрієвим знеболенням (80 мг на кілограм маси) у тварин вивчали жовчовидільну і жовчоутворювальну функцію печінки шляхом катетеризації загальної жовчної протоки і забору жовчі протягом 1 год [1]. Визначали швидкість жовчовиділення, вміст у жовчі загальних жовчних кислот, холестеролу, загального білірубину та його фракцій. За отриманими даними розраховували холато-холестероловий коефіцієнт: сумарні жовчні кислоти/холестерол та ступінь кон'югації білірубину за

співвідношенням $\frac{\text{прямий білірубін}}{\text{загальний білірубін}} \cdot 100 (\%)$.

Після забору жовчі тварин умертвляли шляхом тотального кровопускання із серця й в отриманій сироватці крові уніфікованим методом для біохімічного аналізатора Humalyzer 2000 визначали активність аланінамінотрансферази (АлАТ), у тканині печінки – вміст ТБК-активних продуктів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) [10]. Отриманий цифровий матеріал обробляли статистично відповідно до рекомендацій [2].

Результати й обговорення. Одержані результати показали (табл. 1), що, порівняно з контрольною групою, під впливом монотерапії МН відмічалася тенденція до зниження швид-

кості виділення жовчі (на 9,3 %), ЛП і КМ, навпаки – до підвищення (відповідно на 13,7 і 11,0 %), проте результат виявився статистично не достовірним ($p > 0,05$). При введенні усіх трьох препаратів зростання досліджуваного показника досягло 36,3 % ($p < 0,001$).

Швидкість екскреції загальних жовчних кислот після застосування МН знижувалася на 27,4 % ($p < 0,01$), КЛ – на 10,7 % ($p > 0,05$). Внаслідок введення ЛП цей показник, навпаки, підвищувався – на 22,2 % ($p < 0,01$). Найбільше зниження досліджуваного показника відмічалось після введення всіх трьох препаратів (на 29,1 %, $p < 0,01$).

Застосування досліджуваних препаратів зумовлювало зниження холато-холестеролового співвідношення за винятком окремого введення ЛП. Найнижчим цей показник виявився після використання МН і комбінації всіх трьох препаратів одночасно. Порівняно з контрольною групою, ступінь зниження склав, відповідно, 36,2 % ($p < 0,01$) і 52,8 % ($p < 0,001$). На тлі ЛП цей показник зростав – на 52,8 % ($p < 0,05$).

Виділення прямого білірубину після введення МН знижувалося (на 22,8 %, $p < 0,05$). Після

застосування ЛП рівень екскреції прямого білірубину, навпаки, зростав – на 20,9 % ($p < 0,01$). Застосування КЛ та комбінації препаратів супроводжувалося зниженням досліджуваного показника. Статистично достовірні відмінності відмічали тільки після поєднаного застосування МН, ЛП і КМ (на 18,9 %, $p < 0,05$).

Під впливом введення окремо МН і ЛП спостерігали тенденцію до підвищення вмісту в гомогенаті печінки ТБК-активних продуктів ПОЛ – відповідно, на 11,0 і 8,9 % ($p > 0,05$). Після застосування КМ рівень досліджуваного показника статистично достовірно зростав – на 19,3 % ($p < 0,05$). Найбільше зростання цього показника відмічали після поєднаного введення одночасно усіх трьох противиразкових препаратів – у 2,67 раза ($p < 0,001$).

Активність АлАТ у сироватці крові після введення ЛМ і КМ статистично достовірно зростала (відповідно на 35,5 і 38,7 %; $p < 0,001$). Найбільший ступінь зростання активності АлАТ, порівняно з контрольною групою, відмічали після застосування комбінації з усіх трьох противиразкових препаратів – більш ніж у три рази ($p < 0,001$).

Таблиця 1. Динаміка показників функціональної активності печінки, перекисного окиснення ліпідів та цитолізу після введення МН, ЛП і КМ ($M \pm m$)

Контроль (n=6)	МН (n=6)	ЛП (n=6)	КМ (n=6)	МН+ЛП +КМ (n=6)
Швидкість жовчовиділення, $\text{мг} \cdot \text{год}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$				
2,281±0,123	2,069±0,085	2,594±0,101	2,531±0,140	3,109±0,103***
Швидкість екскреції загальних жовчних кислот, $\text{мг} \cdot \text{год}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$				
8,823±0,454	6,409±0,278**	10,779±0,208**	7,876±0,463	6,256±0,532**
Холато-холестеринний коефіцієнт				
12,7±1,0	8,1±0,4**	19,4±2,8*	12,3±0,7	6,0±0,6***
Прямий білірубін, $\text{мкмоль} \cdot \text{год}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$				
151,6±6,9	117,1±11,1*	183,3±6,2**	146,0±11,3	122,9±8,7*
Ступінь кон'югації білірубину, %				
68,6±1,9	60,5±2,0*	74,2±3,3	63,5±1,9	48,3±3,5***
ТБК-активні продукти ПОЛ, $\text{мкмоль} \cdot \text{кг}^{-1}$				
2,985±0,144	3,312±0,166	3,251±0,112	3,560±0,190*	7,980±0,210***
АлАТ, $\text{ммоль} \cdot \text{год}^{-1} \cdot \text{л}^{-1}$				
0,31±0,02	0,42±0,01***	0,35±0,02	0,43±0,02***	0,95±0,05***

Примітки: * – достовірність відмінностей порівняно з контрольною групою (* – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$).

Таким чином, в патогенезі гепатотоксичних проявів МН, ЛП і КМ лежить їх здатність модулювати активність мітосомальних ферментів, які відповідають за синтез жовчних кислот та кон'югацію білірубину з глюкуроновою кислотою. Найбільші відхилення відмічають після поєднаного введення усіх препаратів. Зниження виділення жовчних кислот і кон'югованого білірубину, яке при цьому відбувається, свідчить про ура-

ження мембран ендоплазматичного ретикулулу і є раннім проявом гепатотоксичної дії досліджуваних препаратів. Підтвердженням цьому є інтенсифікація ПОЛ, на що вказує збільшення концентрації ТБК-активних продуктів у тканині печінки. Важливим аспектом патогенезу гепатотоксичності противиразкових препаратів є збільшення активності АлАТ у сироватці крові, що свідчить про порушення цілісності цитоплазма-

тичних мембран. Можна припустити, що збільшення на цьому тлі інтенсивності жовчовиділення, особливо при поєднаному застосуванні досліджуваних препаратів, є теж проявом мембранопатії, що супроводжується збільшенням її проникності. Даний факт одночасно не можна не виключити як механізм розвантаження печінки від проміжних метаболітів екзо- і ендогенного походження.

Висновки. 1. Поєднане застосування метронідазолу, лансопразолу і кларитроміцину у здорових білих щурів стимулює жовчовидільну функцію печінки і пригнічує жовчоутворювальну, що проявляється зниженням швидкості виділення

загальних жовчних кислот, кон'югованого білірубину і збільшенням холато-холестеролового співвідношення.

2. Застосування метронідазолу, лансопразолу і кларитроміцину у здорових білих щурів супроводжується активацією пероксидного окислення ліпідів і цитолітичним синдромом, які найбільші при поєднаному застосуванні препаратів.

3. Отримані дані щодо гепатотоксичного впливу антихелікобактерної терапії вказують на необхідність розробки патогенетично обґрунтованих методів корекції їх побічної дії і підвищення ефективності лікування основного захворювання.

Література

1. Дрогвоз С. М. Методические рекомендации по экспериментальному изучению желчегонной, холеспазмолитической, холелитиазной и гепатопротекторной активности новых лекарственных веществ / С. М. Дрогвоз, С. И. Сальникова, Н. П. Скакун, В. В. Слышков. – К. : ФКМЗ Украины, 1994. – 46 с.
2. Лакин Г. Ф. Биметрия / Г. Ф. Лакин. – М. : Высш. школа, 1990. – 352 с.
3. Маев И. В. Современные стандарты лечения кислотозависимых заболеваний, ассоциированных с H. pylori (материалы консенсуса Маастрихт-3) / И. В. Маев, А. А. Самсонов // Гастроэнтерология. – 2006. – Т. 8, № 1.
4. Маев И. В. Побочные действия современной антихеликобактерной терапии / И. В. Маев, Е. С. Вьючнова, Е. Г. Петрова // Клин. мед. – 2002. – № 6. – С. 7-12.
5. Передерий В. Г. Побічні ефекти різних видів антихелікобактерної терапії / В. Г. Передерій, С. М. Ткач, О. В. Швець // Фармакологічний вісник. – 1999. – № 5. – С. 66-68.
6. Передерий В. Г. Современные представления о причинах возникновения и лечения язвенной болезни / В. Г. Передерий, С. М. Ткач // Мистецтво лікування. – 2003. – № 2. – С. 9-13.

7. Передерий В. Г. От Маастрихта 1-1996 до Маастрихта 3-2005: десятилетний путь революционных преобразований в лечении желудочно-кишечных заболеваний / В. Г. Передерий, С. М. Ткач, Б. Н. Марусанич // Сучасна гастроентерологія. – 2005. – № 6. – С. 4-9.
8. Рыболовлев Ю. Р. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности / Ю. Р. Рыболовлев, Р. С. Рыболовлев // Доклады Академии наук СССР. – 1979. – Т. 247, № 6. – С. 1513-1516.
9. Скрыпник И. Н. Обоснование комплексной терапии для лечения больных с пептической язвой и сопутствующими заболеваниями органов пищеварения // Укр. мед. часопис. – 2001. – № 5. – С. 111-115.
10. Стальная И. Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили : под ред. В. Н. Ореховича. – М., 1977. – С. 44-46.
11. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. – Strasbourg: Council of Europe, 1986. – 1986. – No 123. – P. 52.
12. Ornidazole-induced liver damage: report of three cases and review of the literature // F. Tabak, R. Ozaras, Y. Erzin [et al.] // Liver Int. – 2003. – Т. 23, N 5. – P. 351-354.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГЕПАТОТОКСИЧЕСКОГО ВЛИЯНИЯ ЛАНСОПРАЗОЛА, МЕТРОНИДАЗОЛА И КЛАРИТРОМИЦИНА

В. В. Пидгирный

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

Резюме: в эксперименте на здоровых белых крысах изучено влияние метронідазола, лансопразола и кларитроміцина на функциональное состояние печени. Установлено, что сочетанное применение этих препаратов способствует стимуляции желчевыделительной функции печени и угнетению желчеобразовательной, что проявляется снижением скорости выделения общих желчных кислот, конъюгированного билирубина и повышением холато-холестеролового соотношения. На этом фоне активизируется свободнорадикальное окисление липидов в ткани печени, возникает цитолитический синдром. Полученные отклонения являются ранними проявлениями гепатотоксического действия противоязвенных препаратов и нацеливают на разработку

патогенетически обоснованных методов коррекции их побочного действия в комплексной терапии пептической язвы желудка и двенадцатиперстной кишки.

Ключевые слова: лансопразол, метронидазол, кларитромицин, гепатотоксичность.

PATHOGENETIC FEATURES OF HEPATOTOXIC IMPACT OF LANSOPRAZOL, METRONIDAZOL AND CLARITHROMYCIN

V. V. Pidhirnyi

Terнопil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Summary: the effect of metronidazol, clarithromycin and lansoprazol on the functional status of the liver was investigated in the experiment on healthy white rats. There was found out that the combined use of these drugs stimulates function of bile flow of the liver and inhibits of the function of bile formation that manifested by reducing the rate of release of total bile acids, conjugated bilirubin and increasing of cholatocholesterol coefficient. Against this background, free-radical oxidation of lipids activated in the liver, there is a cytolytic syndrome. The resulting of deviations are early manifestations of hepatotoxicity of anti-ulcer drugs and aim at development of pathogenetic methods of correcting their side effects in the treatment of peptic ulcers of the stomach and duodenum.

Key words: lansoprazol, metronidazol, clarithromycin, hepatotoxicity.

ДОСЛІДЖЕННЯ ГЛЮКОЗАМІНУ ГІДРОХЛОРИДУ ЯК ЗАСОБУ ФРИГОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ ПРИ ПОЄДНАНІЙ АЛКОГОЛЬНО-ХОЛОДОВОЇ ТРАВМИ

©Є. В. Бондарєв

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: статтю присвячено дослідженню глюкозаміну гідрохлориду як фригопротектора за умов холодової травми на тлі алкогольної інтоксикації. Експериментальні дослідження було проведено на білих мишах. Фригопротекторну дію глюкозаміну гідрохлориду вивчали на моделі холодової травми за умов гострої алкогольної інтоксикації. Досліджувану сполуку вводили в дозах 25 та 50 мг/кг у вигляді розчину внутрішньошлунково. Референс-препаратом за фригопротекторною дією обрано ацетилсаліцилову кислоту в дозах 25 та 250 мг/кг. Установлено, що глюкозаміну гідрохлорид на моделі холодової травми при алкогольній інтоксикації має виражену фригопротекторну дію, що проявляється подовженням життя піддослідних тварин. Отримані результати свідчать про те, що застосування глюкозаміну гідрохлориду в клінічних умовах здатне покращити ефективність лікування холодової травми при алкогольній інтоксикації.

Ключові слова: глюкозамін гідрохлорид, холодова травма, алкоголь.

Вступ. Проблема холодової травми залишається актуальною, незважаючи на багаторічне вивчення механізмів її патогенезу і появу нових прогресивних технологій лікування. Так, відмороження кінцівок має виражений сезонний характер, залишається одним з найбільш поширених видів термічної травми серед усіх хірургічних захворювань мирного часу і досягає 10 % [1, 3, 5, 8, 10, 18]. При використанні традиційних методів лікування глибокими інвалідами стають 30–60 % постраждалих, і цей надзвичайно високий рівень інвалідності серед пацієнтів є підтвердженням невирішеності проблеми [2, 10, 11, 14, 16]. Холодова травма зустрічається у всіх частинах нашої планети і в структурі травм мирного часу складає від 1 до 10 % [1, 3, 15, 17]. Серед госпіталізованих у відділення термічної травми уражені холодом становлять від 3 до 30 % [9].

Проблема надання кваліфікованої медичної допомоги хворим з глибокими локальними відмороженнями залишається і в даний час не до кінця вирішеною. Відомо, що значна кількість випадків гострої холодової травми пов'язана з алкогольним сп'янінням потерпілих [2–4].

Мета даної роботи полягає в пошуку нових лікарських засобів фригопротекторної дії для ефективного лікування та профілактики гострої холодової травми з алкогольною інтоксикацією.

Дані літератури свідчать про те, що як фармакотерапію відморожень можна застосовувати нестероїдні протизапальні засоби – ацетилсаліцилова кислота (АСК), мефенамова кислота тощо [6].

Раніше експериментально виявлено фригопротекторні властивості й визначено виражені ефективні дози глюкозаміну гідрохлориду на моделі гострого охолодження [7, 8], тому доцільно було з'ясувати ефективність препарату на моделі гострого охолодження на тлі алкогольної інтоксикації.

Методи дослідження. Модель гострого охолодження відтворювали на 51 рандомбредній білій миші-самці масою 15–20 г за експериментальною методикою [13]. Тварин утримували в стандартних умовах віварію відповідно до правил GLP. При роботі виконували вимоги Директиви Ради ЄС із питань захисту тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей.

Моделювання холодової травми проводили за умов гострої алкогольної інтоксикації експериментальних тварин. За 1 год до впливу низьких температур внутрішньошлунково вводили 20 % етиловий спирт у дозі 3 г/кг в об'ємі 0,17–0,20 мл. Досліджуваний препарат та препарати порівняння вводили одноразово внутрішньошлунково у профілактичному режимі.

До початку дослідів лабораторних тварин утримували при кімнатній температурі на стандартному раціоні. Для моделювання холодової травми мишей поміщали в індивідуальні пластикові пенали розміром 8×8×15 см, які не обмежують доступ повітря. Тварин у пеналах поміщали в морозильну камеру "NORD Inter-300" при –18 °С, та досліджували час виживання.

Лабораторних тварин поділили на групи відповідно до препарату, який вони одержували, та його дози: 1-ша група – інтактний конт-

роль (n=7); 2-га група – контрольна патологія з алкогольною інтоксикацією+холодова травма (n=11); 3-тя група – глюкозаміну гідрохлорид у дозі 25 мг/кг+холодова травма з алкогольною інтоксикацією (n=7); 4-та група – глюкозаміну гідрохлорид у дозі 50 мг/кг+холодова травма з алкогольною інтоксикацією (n=12); 5-та група – АСК у дозі 25 мг/кг [6]+холодова травма з алкогольною інтоксикацією (n=7); 6-та групі – АСК

у дозі 250 мг/кг [7]+холодова травма з алкогольною інтоксикацією (n=7). Критерієм чутливості до холоду обрано час життя мишей.

Статистичну достовірність відмінностей розраховували за t-критерієм Стюдента.

Результати й обговорення. За тестом гострого загального охолодження при алкогольній інтоксикації у піддослідних тварин спостерігалися відмінності часу життя, які наведено в таблиці 1.

Таблиця 1. Час життя мишей за умов гострого загального охолодження на тлі алкогольної інтоксикації

Група, кількість тварин (n)	Час життя, хв	% змін
Інтактний контроль (n=7)	45,3±4,4	–
Контрольна патологія з алкогольною інтоксикацією+холодова травма (n=11)	53,8±5,4	–
Глюкозаміну гідрохлорид у дозі 25 мг/кг+холодова травма з алкогольною інтоксикацією (n=7)	54,9±3,8	+2
Глюкозаміну гідрохлорид у дозі 50 мг/кг+холодова травма з алкогольною інтоксикацією (n=12)	75,4±6,12**/**	+28,6
АСК у дозі 25 мг/кг+холодова травма з алкогольною інтоксикацією (n=7)	51,9±3,6	– 3,6
АСК у дозі 250 мг/кг+холодова травма з алкогольною інтоксикацією (n=7)	52,1±2,9	– 3,3

Примітка. * – відмінність є достовірною відносно інтактного контролю, $p < 0,01$; ** – відмінність є достовірною відносно контрольної патології з алкогольною інтоксикацією ($p < 0,01$).

Аналіз даних таблиці 1 свідчить про те, що під дією глюкозаміну гідрохлориду в дозі 50 мг/кг час життя мишей із гострою холодовою травмою на тлі алкогольної інтоксикації статистично значуще збільшувався порівняно з контролем, у середньому на 28,6 %. Доза 25 мг/кг виявилася неефективною (+2 %).

Ацетилсаліцилова кислота в обох дозах (25 та 250 мг/кг), які чинять фригопротекторний ефект у тварин з ізольованою холодовою травмою на тлі алкогольної інтоксикації, була неефективною (– 3,3 та – 3,6 %).

Збільшення часу життя під дією глюкозаміну гідрохлориду можна пояснити церебропротекторними властивостями [8], які пов'язані з впли-

вом на нейромедіаторні й метаболічні процеси в головному мозку, покращенням його кровопостачання, та протизапальною активністю, зумовленою пригніченням синтезу простагландинів і лейкотриєнів [4].

Висновки. Глюкозаміну гідрохлорид у дозі 50 мг/кг значно збільшує час життя тварин із гострою холодовою травмою на тлі алкогольної інтоксикації, переважаючи відомий фригопротекторний засіб – ацетилсаліцилову кислоту.

Отримані результати дозволяють вважати, що застосування глюкозаміну гідрохлориду в клінічних умовах здатне покращити ефективність лікування холодової травми при алкогольній інтоксикації.

Література

1. Биорегулирующая терапия у больных с острой холодовой травмой / В. А. Сизоненко, Б. И. Кузник, Ю. А. Витковский, В. И. Подойницына // Третья научная конференция по проблеме "Холодовая травма": сб. тез. – СПб., 2002. – С. 68–70.
2. Вихриев Б. С. Местные поражения холодом / Б. С. Вихриев, С. Х. Кичемасов, Ю. Р. Скворцов. – Л., 1991.
3. Зебзеев Е. Ф. Непосредственные результаты лечения больных с отморожениями конечностей / Е. Ф. Зебзеев, М. Ф. Заривчацкий // Третья научная конференция по проблеме "Холодовая травма": сб. тез. – СПб., 2002. – С. 30–32.
4. Зупанец И. А. Прикладные и фундаментальные аспекты фармакодинамики глюкозамина / И. А. Зупанец // Ортопедия, травматология и протезирование. – 1994. – № 4. – С. 105.
5. Король Л. Н. Новые подходы к консервативному лечению острых отморожений в раннем реактивном периоде: автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук / Л. Н. Король. – М., 1992.
6. Назаренко Н. А. Эффективность нестероидных противовоспалительных средств для профилактики и лечения холодовой травмы: автореф на соискание ученой степени д. мед. наук. – Архангельск, 2001. – 38 с.
7. Пат. 52370, Україна, А61К 31/726, А61Р 43/00 (2009). Застосування глюкозаміну гідрохлориду як засобу фригопротекторної дії / Є. В. Бондарев, С. Ю. Штриголь, О. Ф. Пімінов, Н. А. Домар. – Заявл. 19.02.10; опубл. 25.08.10, Бюл. № 16.
8. Пат. 61166, Україна, А61К 31/726, А61Р 25/28 (2011). Застосування глюкозаміну гідрохлориду як антиамнестичного та антигіпоксичного засобу / Є. В. Бондарев,

С. Ю. Штриголь, І. А. Зупанець, О. Є. Грінцова. – За-
явл. 21.12.10 ; опубл. 11.07.11, Бюл. № 13.

9. Сберегательная хирургия при глубоких отмороже-
ниях кисти / [Е. М. Альшутер , Г. П. Запольнов, О. А. Куп-
риенко и др.] // Материалы VII Всероссийской научно-
практической конференции по проблеме термичес-
ких поражений. – Челябинск, 1999. – С. 154–155.

10. Сизоненко В. А. Классификация холодовой травмы /
Сизоненко В. А. // VI съезд травматологов и ортопедов
России : тез. докл. – Нижний Новгород, 1997. – С. 138.

11. Скворцов Ю. Р. Комплексное консервативное ле-
чение отморожений в раннем реактивном периоде :
автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед.
наук / Ю. Р. Скворцов. – Л., 1987.

12. Таранова Е. В. Пути повышения эффективности
лечения отморожений (экспериментально-клиничес-
кое исследование) : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.27 /
Таранова Е. В. / ГОУВПО “Курский государственный
медицинский университет”. – Курск, 2009. – 161 с.

13. Увеличение продолжительности жизни мышей при
остром охлаждении под воздействием препарата,

выделенного из *Laminaria sacchara* / Ю. В. Дрозд,
С. В. Бондаренко, В. В. Яснецов [и др.] // Биол. экспе-
рим. биол. и мед. – 1991. – 111, № 4. – С. 383–384.

14. Frostbite: pathogenesis and treatment / J. V. Murphy,
P. E. Banwell, A. H. Roberts, D. A. McGrouther // J-Trauma.
– 2000. – 48 (1). – 171–178.

15. Golderova A. S. Reaction of immun system a cold
trauma / A. S. Gdderova // The eleventh International
simposium of the Japan – Russia Medical Exchange. –
JRME Niigata. – 2004. – P. 287.

16. Kanzenbach T. L. Cold injuries. Protecting your patients
from the dangers of hypothermia and frostbite /
T. L. Kanzenbach, W. W. Dexter // Postgrad-Med. – 1999.
– 105 (1). – P. 72–78.

17. Pentoxifylline. Adjunctive therapy in the treatment of
pedal frostbite / D. W. Hayes, V. J. Mandracchia,
C. Considine, G. E. Webb // Clin-Podiatr-Med-Surg. –
2000. – 17 (4). – P. 715–722.

18. Strohecker B. Frostbite injuries of the hand /
B. Strohecker, C. J. Parulski // Plast-Surg-Nurs. – 1997.
– 17 (4). – P. 212–216.

ИССЛЕДОВАНИЕ ГЛЮКОЗАМИНА ГИДРОХЛОРИДА В КАЧЕСТВЕ СРЕДСТВА ФРИГОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ ПРИ СОЧЕТАННОЙ АЛКОГОЛЬНО-ХОЛОДОВОЙ ТРАВМЕ

Е. В. Бондарев

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: статья посвящена исследованию глюкозамина гидрохлорида в качестве фригопротектора в условиях холодовой травмы на фоне алкогольной интоксикации. Экспериментальные исследования были проведены на белых мышах. Фригопротекторное действие глюкозамина гидрохлорида изучали на модели холодовой травмы в условиях острой алкогольной интоксикации. Исследуемое вещество вводили в дозах 25 та 50 мг/кг в виде раствора внутривенно. Референс-препаратом по фригопротекторному действию выбрана ацетилсалициловая кислота в дозах 25 и 250 мг/кг. Установлено, что глюкозамина гидрохлорид на модели холодовой травмы при алкогольной интоксикации имеет выраженное фригопротекторное действие, которое проявляется продлением жизни подопытных животных. Полученные результаты свидетельствуют о том, что глюкозамина гидрохлорид в клинических условиях может улучшить эффективность лечения холодовой травмы при алкогольной интоксикации.

Ключевые слова: глюкозамин гидрохлорид, холодовая травма, алкоголь.

RESEARCH OF GLUCOSAMINE HYDROCHLORIDE AS FRIGOPROTECTORS AT COMBINED ALCOHOL-COLD INJURY

Ye. V. Bondariev

National University of Pharmacy, Kharkiv

Summary: article is devoted to the research of a glycosamine hydrochloride as a frigoprotector in conditions of cold injury with an alcoholic intoxication. Experimental researches were conducted on white mice. Frigoprotection action of glycosamine hydrochloride was studied on the model of cold injury in the conditions of an acute alcoholic intoxication. Investigated substance was introduced in the form of a solution intragastric in doses of 25 and 50 mg/kg. The comparison preparation on frigoprotection action is chosen acetylsalicylic acid in doses of 25 and 250 mg/kg. It was established that the glycosamine hydrochloride on the model of cold injury in the conditions of an alcoholic intoxication expressed frigoprotection action which is shown by prolongation of life of experimental animals. The received results testify that a glycosamine hydrochloride in clinical conditions can improve efficiency of treatment of cold injury in the conditions of an alcoholic intoxication.

Key words: glucosamine hydrochloride, cold injury, alcohol.

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

УДК 615.454.099:615.011/.015.13:616.314.16-008.1-092.8

ВИВЧЕННЯ ТОКСИКОЛОГІЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИК ГЕЛЮ НА ОСНОВІ ЦЕФТРІАКСОНУ ТА НІМЕСУЛІДУ МЕТОДОМ *IN VIVO*

© О. П. Шматенко, В. О. Тарасенко, В. В. Шматенко

Українська військово-медична академія

Резюме: проведено біологічні дослідження методом *in vivo* щодо встановлення специфічної активності та нешкідливості розробленого м'якого лікарського засобу (гелю) з метою вивчення алергізувальної, місцевоподразнювальної дії, гострої токсичності на лабораторних тваринах.

Ключові слова: токсична дія, лабораторна тварина, сенсibiliзація, лікарський засіб, цефтріаксон, німесулід, морфологічні характеристики, гель.

Вступ. З метою визначення подразнювальної, присутності/відсутності сенсibiliзуювальної дії гелю авторами була вивчена гостра токсичність для одержання токсикологічної характеристики розробленого лікарського засобу (ЛЗ), а також для з'ясування ступеня їх нешкідливості. Враховуючи те, що гель є засобом для зовнішнього застосування, було вивчено його можливий токсичний вплив при різних шляхах надходження до організму згідно з вимогами [2, 4, 5].

Оскільки до складу розробленого лікарського препарату входять діючі речовини (ДР), які використовують в медицині і дози кожного із компонентів невисокі, дослідження канцерогенної активності препаратів не проводили.

Токсикологічна характеристика м'якого лікарського засобу (МЛЗ) – гелю з цефтріаксоном і німесулідом вивчена в "гострому" дослідженні на теплокровних тваринах – білих щурах, білих мишах, морських свинках, кролях породи „шиншила” згідно з відповідними методиками [2, 3, 4, 5].

Методи дослідження. Матеріалами досліджень є гель, що містить німесулід та цефтріаксон.

Експериментальні дослідження щодо проведення токсикологічних досліджень – визначення ступеня небезпеки МЛЗ при різних шляхах впливу на організм (перорально, епікутано, вплив на шкірні покриви та слизові оболонки очей) проведено відповідно до вимог нормативних документів та рекомендацій [2, 3, 4, 5].

При спостереженні за проявом токсичної дії гелю при вивченні токсикологічних характеристик звертали увагу на зовнішній вигляд тварин, їх стан та поведінку, період розвитку прояву інтоксикації, динаміку маси тіла, масові коефіцієнти внутрішніх органів, вживання ними корму та води. Спостереження за тваринами проводили кожний день протягом 14 діб. Критерієм

ефективності були час прояву і ступінь виразності симптомів інтоксикації, присутність/відсутність летальності.

Визначення небезпечності гелю при введенні в організм пероральним шляхом проводили на лабораторних тваринах – білих щурах та мишах (самцях та самицях). Для досліджень відібрано здорових тварин: щурі масою 150–180 г та миші по 20–25 г. Кількість тварин у досліджуваних групах склала: щурів – 8, мишей – 10. Гель в нативному вигляді вводили тваринам у шлунково-кишковий тракт за допомогою залізного зонда.

Визначення ступеня небезпеки гелю при одноразовому нанесенні на шкірні покриви проводили на щурах (масою 200–220 г) та кролях (масою 2,0–2,5 кг). Гель в нативному вигляді (2500 мг/кг) наносили на оброблені, вистрижені від шерсті ділянки шкіри тварин розміром 2 x 2 см (щурі), 4 x 6 см (кролі). Кількість тварин в досліджуваних групах становила: щурів – 8, кролів – 3.

Результати й обговорення. У ході досліджень білі щури та миші внутрішньошлунково отримували гель в нативному виді в дозі 3000 мг/кг та 5000 мг/кг (гель – 100 % розчин).

Дані щодо виживання тварин наведено в таблиці 1.

Встановлено, що гель при одноразовому надходженні до шлунка лабораторних тварин за показником «середньосмертельна доза» (LD_{50}) належить до малонебезпечних сполук.

Дослідження із визначення токсичності гелю при одноразовому нанесенні на шкірні покриви тварин показало, що нанесення гелю в дозі 2500,0 мг/кг (експозиція 4 год) у нативному стані не призводило до візуальних змін у поведінці тварин, споживанні ними їжі та води, ознак подразнення шкірних покривів не відмічено. Таким чином, LD_{50} гелю при нанесенні на шкіру встановлено на рівні $> 2500,0$ мг/кг.

Таблиця 1. Показники токсичної дії гелю при одноразовому надходженні до шлунка піддослідних тварин

Вид тварин	Доза, мг/кг	Кількість тварин у групі		Летальність, %
		до введення	після введення	
Щури / самці	1000,0	6	6	0
	3000,0	6	6	0
	5000,0	6	6	0
Щури / самиці	1000,0	6	6	0
	3000,0	6	6	0
	5000,0	6	6	0
Миші / самці	1000,0	10	10	0
	3000,0	10	10	0
	5000,0	10	10	0

Вплив гелю при багаторазовому нанесенні на шкіру білих щурів оцінювали за поведінкою тварин, зміною маси тіла, картиною периферійної крові.

Тривале, протягом 14 діб, нанесення крему (гелю) на шкірні покриви білих щурів у дозі 1/10 ЛД₅₀ (250 мг/кг) не викликало будь-яких проявів інтоксикації у піддослідних тварин і не при-

зводило до летальності. Симптоми подразнення шкірних покривів були відсутні. Шкіра тварин мала звичайний вигляд, не спостерігали гіперемії, подразнень, набряку, виразок тощо. Дослідні тварини за зовнішнім виглядом, поведінкою та реакцією орієнтації у просторі не відрізнялись від контрольних (табл. 2).

Таблиця 2. Стан нервової системи білих щурів після 14-добового нанесення гелю

Тварини	Реакція орієнтації (кількість квадратів)	Нирковий рефлекс (зазирання, у хв)
Контроль	7,19 ± 1,35	1,45 ± 0,20
Дослід	6,72 ± 2,15	1,28 ± 0,22

Примітка. Кількість вимірів n = 5; P = 95 %.

При вивченні морфологічного стану периферійної крові встановлено такі показники: підвищення кількості лейкоцитів на 11,7 %; еозинофілів – на 18,7 %, зниження кількості моно-

цитів на на 19,5 %. Виявлено тенденцію до зниження рівня гемоглобіну – на 5,85 % для гелю. Виявлені зміни невірогідні, що свідчить про несуттєвий вплив на систему крові (табл. 3).

Таблиця 3. Показники морфологічного стану крові після 14-добового нанесення гелю на шкіру піддослідних тварин – білих щурів

Показники	Контроль	Дослід
Гемоглобін, ммоль/л	12,6 ± 0,33	11,3 ± 0,30
Еритроцити, 10 ¹² /л	9,5 ± 0,57	9,7 ± 0,16
Лейкоцити 10 ⁹ /л	29,2 ± 2,14	30,9 ± 2,70
Сегментоядерні нейтрофіли	18,1 ± 1,53	17,9 ± 0,82
Лімфоцити	72,1 ± 2,75	71,2 ± 3,20
Моноцити	7,61 ± 1,34	6,7 ± 0,90
Еозинофіли	3,3 ± 0,61	3,8 ± 0,40

Примітка. Кількість вимірів n = 5; P = 95 %.

Після закінчення експерименту (при багаторазовому нанесенні гелю на шкіру) на 14-ту добу було встановлено незначне – на 8,9 % зниження приросту маси тіла піддослідних тварин порівняно з контрольною групою (табл. 4).

Аналіз отриманих в кінці експерименту даних щодо абсолютної маси внутрішніх органів тварин та відносного коефіцієнта маси внутрішніх органів свідчить, що гель не викликає вірогідних змін даних показників (табл. 5, 6).

Дослідження подразнювальних властивостей гелю з цефтріаксоном і німесулідом при одно-

разовому нанесенні на шкіру проводили на двох видах тварин: білих щурах (вагою 200–220 г) та кролях (вагою 2,0–2,5 кг).

У результаті дослідження одноразове нанесення на шкіру білих щурів та кролів гелю у нативному вигляді не викликало проявів будь-яких симптомів подразнення; не було виявлено подразнювальної дії гелю і при багаторазовому нанесенні.

Експеримент із визначення подразнювальної дії МЛЗ на слизову оболонку очей проводили на кролях (крім альбіносів), яким одноразово у кон'юнктивальний мішок лівого ока вносили

Таблиця 4. Динаміка зміни маси тіла при 14-добовому нанесенні гелю на шкіру піддослідних тварин – білих щурів

Доза, мг/кг	Початкова маса тіла тварин (середні показники), г	Період досліджень		% щодо початкової маси
		7 доба	14 доба	
Контроль	240,2 ± 2,58	265,3 ± 2,70	281,3 ± 5,91	117,1
Дослід	240,9 ± 3,88	250,7 ± 5,90	261,3 ± 6,80	108,0

Примітка. Кількість вимірів n = 5; P = 95 %.

Таблиця 5. Абсолютна маса внутрішніх органів (г/кг) білих щурів після 14-добового нанесення гелю на шкіру піддослідних тварин

Назва органа	Абсолютна маса (середні показники), г/кг	
	контроль	дослід
Печінка	11,55 ± 0,42	10,73 ± 0,52
Легені	1,50 ± 0,08	1,35 ± 0,08
Селезінка	1,38 ± 0,12	1,21 ± 0,07
Серце	0,98 ± 0,05	0,79 ± 0,03
Мозок	1,70 ± 0,14	1,49 ± 0,09
Гонади	3,15 ± 0,11	2,92 ± 0,18
Наднирники	0,043 ± 0,003	0,039 ± 0,002
Нирки	1,93 ± 0,08	1,89 ± 0,05
Тимус	0,43 ± 0,03	0,41 ± 0,06

Примітка. Кількість вимірів n = 5; P = 95 %.

Таблиця 6. Відносні коефіцієнти маси внутрішніх органів (в г/кг) білих щурів після 14-добового нанесення гелю на шкіру піддослідних тварин

Назва органа	Відносні коефіцієнти маси внутрішніх органів	
	контроль	дослід
Печінка	40,63 ± 1,40	41,22 ± 1,04
Легені	5,58 ± 0,12	5,50 ± 0,39
Селезінка	4,87 ± 0,42	4,47 ± 0,29
Серце	3,37 ± 0,19	3,08 ± 0,10
Мозок	6,05 ± 0,53	5,86 ± 0,45
Гонади	11,09 ± 0,32	11,33 ± 0,61
Наднирники	0,15 ± 0,01	0,13 ± 0,01
Нирки	6,95 ± 0,37	7,25 ± 0,18
Тимус	1,48 ± 0,21	1,35 ± 0,12

Примітка. Кількість вимірів n = 5; P = 95 %.

50,0 мг гелю в нативному вигляді. За станом слизової оболонки ока спостерігали через 15 хв, 1, 3, 6 і 24 год та щоденно протягом 14 діб. Праве око слугувало контролем.

При введенні в кон'юнктивальний мішок очей кроликів 50,0 мг гелю в нативному вигляді не відмічали будь-яких симптомів подразнення слизових оболонок очей тварин протягом всього періоду спостереження. Дані результати підтверджують відсутність подразнювальних властивостей гелю при контакті із слизовими оболонками очей.

Визначення наявності сенсibiliзувальної дії проводили на 16 морських свинках (8 – контрольні тварини, 8 – піддослідні) масою 300-350 г, яким внутрішньошкірно в зовнішню повер-

хню вуха туберкуліновим шприцем одноразово вводили 200 мкг гелю (у фізіологічному розчині), контролем слугував фізіологічний розчин в кількості 200 мкл [1].

Проведені класичним методом дослідження щодо встановлення сенсibiliзувальної дії гелю показали, що у всіх тварин реакція шкіри була негативною. Щоб підтвердити отримані результати проведено алергодіагностичні дослідження (табл. 7).

Встановлено, що гель з цефтріаксоном і німесулідом у дослідах на морських свинках не проявляє резорбтивно-токсичної дії та подразнювальної дії на слизові оболонки очей, шкірні покриви, сенсibiliзувальні властивості відсутні.

Таблиця 7. Результати алергодіагностики у морських свинок

№ за/п	Реакція шкіри на дію, бали		РСЛД, %		РДТК, %	
	контроль	дослід	контроль	дослід	контроль	дослід
1	0	0	3,0	0,8	7,0	7,0
2	0	0	0	0	7,0	7,0
3	0	0	0	0	3,0	7,0
4	0	0	2,5	1,8	0	4,0
5	0	0	0	0	0	0
6	0	0	0	0	7,0	7,0
7	0	0	2,0	2,6	7,0	7,0
8	0	0	0	0	7,0	3,0
M+m	0	0	0,94± 0,39	0,65±0,34	4,75 ±0,92	5,25 ±0,92

Примітка. Кількість вимірів n = 5; P = 95 %.

Таким чином, результати проведених нами токсикологічних досліджень дозволяють констатувати, що розроблений ЛЗ не містять токсичних речовин, заборонених до використання у фармацевтичній промисловості та може бути використаний для лікування запальних захворювань пародонта.

Висновки. Таким чином, проведені біо-

логічні дослідження щодо встановлення специфічної активності та нешкідливості розробленого МЛЗ – гелю з цефтріаксоном та нимесулідом для лікування запально-дистрофічних захворювань пародонта, що підтверджено результатами вивчення алергізувальної, місцево-подразнювальної дії, гострої токсичності на лабораторних тваринах.

Література

1. Алексеева О. Г. Аллергия к промышленным химическим соединениям / О. Г. Алексеева, Л. А. Дуева. – М. : Медицина, 1978. – 272 с.
2. Доклінічне дослідження лікарських засобів. : медичні рекомендації / Ред. чл. кор. АМН України О. В. Стефанов. – Київ, 2001. – 528 с.
3. Иванов Ю. И. Статистическая обработка результатов медико-биологических исследований на микрочастицах по программам / Ю. И. Иванов, О. Н. Погорелюк. – М. : Медицина, 1990. – 217 с.

4. Сидоров К. К. Введение веществ в желудок, в трахею, под кожу, в вену и другие пути введения ядов лабораторным животным / К. К. Сидоров // Методы определения токсичности и опасности химических веществ. – М, 1976. – С. 87.
5. Токсикометрия химических веществ загрязняющих окружающую среду / под ред. А. А. Каспарова и И. В. Санюцкого. – М. : Центр международных проектов ГКНТ, 1986 – 426 с.

ИЗУЧЕНИЕ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ГЕЛЯ НА ОСНОВЕ ЦЕФТРИАКСОНА И НИМЕСУЛИДА МЕТОДОМ IN VIVO

А. П. Шматенко, В. А. Тарасенко, В. В. Шматенко

Украинская военно-медицинская академия

Резюме: проведены биологические исследования методом in vivo с целью установления специфической активности и опасности разработанного мягкого лекарственного средства (геля) с целью изучения алергизирующего, местнораздражающего действия, острой токсичности на лабораторных животных.

Ключевые слова: токсическое действие, лабораторное животное, сенсбилизация, лекарственное средство, цефтриаксон, нимесулид, морфологические характеристики, гель.

**STUDYING OF TOXIC ACTIVITY OF THE GEL ON THE BASIS OF CEFTRIAZONE AND NIMESULIDE
BY THE METHOD OF IN VIVO**

O. P. Shmatenko, V. O. Tarasenko, V. V. Shmatenko

Ukrainian Military Medical Academy

Summary: biological studies were undertaken by the method of in vivo with the purpose of establishment of specific activity and danger of the worked out soft medicinal means (gel) with the purpose of study of allergic, local irritating action, sharp toxicness on laboratory animals.

Key words: toxic action, laboratories animal, sensitization, medicinal facility, ceftriaxon, nimesulid, morfological description, gel.

АКТОПРОТЕКТОРНА АКТИВНІСТЬ КОМБІНАЦІЇ ПІРАЦЕТАМУ І КИСЛОТИ БУРШТИНОВОЇ

© Н. І. Коваль, І. М. Кліщ

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Резюме: досліджено актопротекторні властивості комбінації пірацетаму у дозі 5,7 мг/кг та кислоти бурштинової у дозі 2,8 мг/кг маси тіла, які вводили внутрішньошлунково. Через 30–40 хв досліджували фізичну витривалість щурів методом плавання (температура води 38-39 °С) з додатковим навантаженням (10 % від маси тіла) до появи ознак повної втоми (занурювання), реєстрували загальний час плавання в секундах. Встановлено вірогідне зростання витривалості до фізичного навантаження тварин, яким вводили досліджувану комбінацію порівняно з контролем.

Ключові слова: пірацетам, кислота бурштинова, актопротекторна дія, плавальний тест.

Вступ. На сьогодні однією з актуальних у медицині є проблема адаптації людини до змін навколишнього середовища, що зумовлено зростанням соціально-економічного тиску, якого зазнає людина на сучасному етапі розвитку суспільства (гіподинамія, незвичайні температурні умови, стресові ситуації, вібрація тощо) [2, 8].

Киснева недостатність є фактором, що ускладнює перебіг багатьох захворювань, а також є складовою таких патологічних процесів, як гіпоксія, лихоманка, запалення, ішемія, шок, ДВЗ-синдром тощо. Фізичне та розумове навантаження в умовах кисневого голодування належить до особливо складних ситуацій, адже одночасна дія двох несприятливих факторів може не тільки знижувати діяльність людини та утруднювати виконання нею поставлених завдань, але й створювати загрозу для життя [6, 9]. Одним із шляхів підвищення фізичної та розумової працездатності є застосування актопротекторів. Перелік сучасних представників цієї групи лікарських засобів досить обмежений. Відомі препарати з груп актопротекторів не завжди задовольняють запити практичної медицини через недостатню ефективність і наявність побічних ефектів (головний біль, диспепсичні розлади, гастралгія, гіперемія обличчя, надлишкова психоактивуюча дія, алергійні реакції) [2]. Обмеженість арсеналу актопротекторів спонукає до пошуку нових речовин і комбінацій із вказаною дією [1, 5, 7].

Мета роботи – дослідити актопротекторну активність комбінації пірацетаму та бурштинової кислоти для подальшого поглибленого вивчення їх фармакологічних властивостей.

Методи дослідження. Дослідження виконано на 30 білих нелінійних щурах-самцях масою 180 – 200 г. До експерименту тварин утри-

мували в стандартних умовах віварію Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського. Актопротекторну активність досліджуваних речовин оцінювали за плавальним тестом – тривалістю плавання тварин у воді при температурі 38-39 °С із додатковим навантаженням (10 % від маси тіла щура). Реєстрували час в секундах до появи повної втоми тварини, про що свідчила зупинка плавання і повне занурення її під воду [3]. Досліди проводили в першій половині дня.

Усіх тварин було розподілено на 5 групи, по 6 особин у кожній: 1) контрольна, тварини які отримували воду дистильовану в дозі 2 мл/кг; 2) тварини, яким вводили пірацетам в дозі 5,7 мг/кг; 3) тварини, яким вводили бурштинову кислоту в дозі 2,8 мг/кг; 4) тварини, яким вводили комбінацію пірацетаму і кислоти бурштинової в дозі 5,7-2,8 мг/кг; 5) тварини, які отримували референс-препарат «Мексидол» в дозі 140 мг/кг [4]. Всі речовини вводили одноразово внутрішньошлунково за 30–40 хвилин до початку проведення тесту.

Статистичну обробку цифрових даних проводили за методом варіаційної статистики з визначенням t-критерію Стьюдента, різницю між показниками вважали вірогідною при $P \leq 0,05$.

Результати й обговорення. Результати вивчення актопротекторної активності досліджуваних речовин наведено в таблиці 1.

Як свідчать отримані дані, в умовах фізичного навантаження у тварин методом плавального тесту попереднє одноразове введення щурів пірацетаму, кислоти бурштинової та комбінації кислоти бурштинової і пірацетаму, сприяло підвищенню їх фізичної витривалості. На це вказувало подовження тривалості плавання тварин (22,40 хв) відносно контрольної групи (6,26 хв).

Таблиця 1. Актопротекторна активність досліджуваних засобів на плавальному тесті у щурів ($M \pm m$, $n=6$)

№ за/п	Умови досліджу	Тривалість плавання, хв	Динаміка відносно контролю, %
1	Контроль	6,26±0,75	-
2	Пірацетам	8,48±1,15 $p_1 > 0,05$	+35,5
3	Бурштинова кислота	10,06±1,34 $p_1 < 0,05$	+60,7
4	Пірацетам+бурштинова кислота	22,40±3,69 $p_1 < 0,002$ $p_2 < 0,01$ $p_3 < 0,02$ $p_4 < 0,02$	+257,8
5	«Мексидол»	10,07±1,44 $p_1 < 0,05$	+60,9

Примітки: p_1 – достовірність різниці відносно контролю; p_2 – достовірність різниці відносно групи тварин, яким вводили пірацетам; p_3 – достовірність різниці відносно групи тварин, яким вводили бурштинову кислоту; p_4 – достовірність різниці відносно групи тварин, яким вводили мексидол.

У цьому дослідженні найбільш ефективним виявилось використання комбінації пірацетам–бурштинова кислота, введення якої зумовило підвищення фізичної витривалості щурів відносно контролю, відповідно, на 257,8 %, проти 60,9 % під дією «Мексидолу» ($p < 0,02$). Певною мірою проявляли тенденцію до посилення фізичної витривалості щурів у даних умовах експерименту пірацетам (35,5 % відносно контролю) і бурштинова кислота (60,7 % відносно контролю) як моносполуки. При цьому за актопротекторною властивістю досліджувані речовини можна розташувати в наступний ряд переваг: пірацетам+

кислота бурштинова > мексидол > бурштинова кислота > пірацетам.

Таким чином, отримані нами результати свідчать про виражену актопротекторну активність комбінації пірацетам–кислота бурштинова, що дає підставу для подальшого вивчення її впливу на метаболічні процеси при гіпоксичних станах.

Висновки. Комбіноване введення пірацетаму і кислоти бурштинової у дозі 5,7-2,8 мг/кг маси тіла збільшує витривалість тварин до фізичного навантаження більшою мірою, ніж кожна з цих сполук окремо.

Література

1. Возможности эффективного использования антиоксидантов и антигипоксантов в экспериментальной и клинической медицине / Н. П. Чеснокова, Е. В. Понукалина, М. Н. Бизенкова [та ін.] // *Фундаментальные исследования*. – 2006. № 8. – С. 18-25.
2. Вплив похідних 2 – оксоіндолін – 3 – глюксилової кислоти на фізичну витривалість тварин за умов гіпотермії / Р. В. Луценко, Т. О. Дев'яткіна, С. В. Колісник [та ін.] // *Український журнал клінічної та лабораторної медицини*. – 2008. – Т.3. – № 3. – С. 89 – 92.
3. Елезарова О. Н. Пособие по токсикологии для лаборантов / О. Н. Елезарова, Л. В. Жидкова, Т. А. Кочеткова. – М. : «Медицина», 1974. – 73 с.
4. Крижна С. І. Пошук антигіпоксичних речовин серед похідних бурштинової кислоти : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.03.05 «Фармакологія» / С. І. Крижна. – Київ, 2004. – 20 с.
5. Малахов В. А. Актопротекторы / В. А. Малахов, Е. С. Ромелашвили // *Новости медицины и фармации*. – (360). – 2011.

6. Міщенко О. Я. Актопротекторна дія нових комбінованих засобів в ускладнених умовах / О. Я. Міщенко // *Український журнал клінічної та лабораторної медицини*. – 2008. – Т. 3, № 3. – С. 56-59.
7. Руда Н. В. Актопротекторна активність в ряду нових амінокислотомісних похідних 1,4 – нафтохінону / Н. В. Руда // *Вісник Вінницького національного університету*. – 2009. – №13 (2). – С. 382–385.
8. Скринінг актопротекторної активності серед похідних хіназоліну та його конденсованих аналогів / Г. І. Степанюк, А. В. Саєнко, О. К. Шевчук [та ін.] // *Фармакологія та лікарська токсикологія*. – 2010. – № 4 (17). – С. 60-63.
9. Степанюк Г. І. Динаміка фізичної витривалості щурів в умовах гіпоксії під впливом 4-[оксо-3(4Н)-хіназолін] бензойної кислоти порівняно з бермитилом / Г. І. Степанюк, О. І. Альчук // *Фармакологія та лікарська токсикологія*. – 2010. – № 1-2 (14-15). – С. 70-74.

АКТОПРОТЕКТОРНАЯ АКТИВНОСТЬ КОМБИНАЦИИ ПИРАЦЕТАМА И КИСЛОТЫ ЯНТАРНОЙ

Н. И. Коваль, И. Н. Клищ

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

Резюме: исследованы актопротекторные свойства комбинации пирacetama в дозе 5,7 мг/кг и янтарной кислоты в дозе 2,8 мг/кг массы тела, которую вводили внутривентрикулярно. Через 30–40 мин исследовали физическую выносливость крыс методом плавания (t воды 38–39 °C) с дополнительной нагрузкой (10 % от массы тела) к появлению признаков полной усталости (погружение) регистрировали общее время плавания в секундах. Установлена выраженная выносливость к физической нагрузке исследуемой комбинации, которая достоверно увеличивала время плавательной пробы в сравнении с контролем.

Ключевые слова: пирacetам, кислота янтарная, актопротекторная активность, плавательный тест.

ACTOPROTECTIVE ACTIVITY OF COMBINATION OF PIRACETAM AND SUCCINIC ACID

N. I. Koval, I. M. Klishch

Тernopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Summary: the actoprotective properties of combination of piracetam 5.7 mg/kg and succinic acid at a dose of 2.8 mg/kg body weight, which was injected intragastric had been studied. After 30 – 40 min physical endurance by swimming rats (water t 38–39 ° C) was studied with additional loading (10 % of body weight) to signs of complete exhaustion (diving), recorded the total time swimming in seconds. It was determined expressed endurance to exercise studied combination that significantly increased the time of swimming test compared to control.

Key words: piracetam, succinic acid, actoprotective activity, swimming test.

Рекомендована д. фармац. наук, проф. О. М. Заліською

УДК 615.15:002:615.242

ДОСЛІДЖЕННЯ СИСТЕМИ ДОКАЗОВОЇ ІНФОРМАЦІЇ ПРО ЛІКАРСЬКІ РОСЛИННІ ЗАСОБИ

©І. Г. Мудрак

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

Резюме: у статті проведено аналіз системи доказової інформації про лікарські рослинні засоби, визначено основні центри, бази даних під егідою ВООЗ, які систематизують доказові дані про лікарські рослинні засоби. Обґрунтовано доцільність створення центру доказової інформації про лікарські рослини в Україні.

Ключові слова: лікарські рослинні засоби, доказова інформація, центри інформації про лікарські рослинні засоби.

Вступ. Директивою ВООЗ (WHA 42.43) прийнято, що держави-учасники повинні проводити оцінку традиційних лікарських рослинних засобів (ЛРЗ) та систематичне клінічне вивчення лікарських рослин, які призначають лікарі і приймає населення, ідентифікувати лікарські рослини чи витяжки з них, що мають оптимальне співвідношення ефективність/ризик, щоб визначити, які включати в Національний формуляр, Фармакопею, формуляри [17].

Законодавчі вимоги до використання ЛРЗ діють у 75 країнах світу, спеціальна група Європейської асоціації виробників визначає принципи і критерії оцінки ЛРЗ. У 22 країнах світу ЛРЗ включені до національних переліків основних лікарських засобів у Китаї, Німеччині, Франції [19].

В Україні встановлені вимоги до якості, способу отримання ЛРЗ відповідно до Доповнення 2 Державної Фармакопеї України (2008) [12]. Діє Комітет з питань народної і нетрадиційної медицини МОЗ України, який координує діяльність з напрямків нетрадиційної медицини у нашій країні, розробляє пропозиції щодо реалізації державної політики в сфері охорони здоров'я з питань народної і нетрадиційної медицини, визначає перспективи розвитку та наукових досліджень з пріоритетних напрямків народної і нетрадиційної медицини [6].

У результаті реалізації основних положень «Державної програми забезпечення населення лікарськими засобами на 2004–2010 рр.» затверджено Державний формуляр лікарських засобів України, який включає і ЛРЗ. Відповідно до вимог Концепції розвитку фармацевтичного сектора галузі охорони здоров'я на 2011–2020 рр. (Наказ МОЗ України від 13.09.2010 № 769) передбачається створення єдиного інформаційного поля у фармації, що актуально і для ЛРЗ [11].

Чисельні дослідження ефективності, безпечності ЛРЗ проводять вчені С. М. Дроговоз, Т. П. Гарник, О. М. Гриценко, Н. В. Харченко, Т. К. Шураєва та інші [1-3, 5, 13]. У нашій роботі вперше обґрунтовано методики фармакоеконічного аналізу ЛРЗ з урахуванням даних доказової фармації, видано інформаційний лист про доказові бази даних ЛРЗ, який впроваджений у практичну діяльність закладів охорони здоров'я України [7, 8]. Наші дослідження показали зростання інформації про ЛРЗ у базах даних, зокрема, у базі Кокрана у 6,6 раза за 2008-2010 рр. [9].

Методи дослідження. Мета роботи – провести вивчення системи інформаційного забезпечення спеціалізованих центрів, баз даних у провідних країнах світу, які містять доказову інформацію про ЛРЗ та визначити тенденції їх розвитку і використання у практиці.

Дослідження інформаційних джерел в Інтернеті показало, що під егідою ВООЗ створено спеціалізовані центри традиційної медицини, які активно проводять рандомізовані дослідження ЛРЗ, систематизують доказові дані про рослинні та інші методи і засоби традиційної медицини. У Європі діють два такі центри:

1. Центр досліджень біокліматології, біотехнології та натуральної медицини в університеті Мілана (Італія) де проводиться вивчення ефективності засобів традиційної медицини – гомеопатії, голкотерапії, рефлексотерапії, аюрведичні трави та інше [14].

2. Національний дослідний центр додаткової та альтернативної медицини Норвегії в університеті Тромсе (Норвегія). У 2004 році уряд виділив перші бюджетні асигнування на створення Національної бази даних про традиційну медицину у Норвегії. Мета цієї доказової бази даних – забезпечення споживачів (норвезькою та англійською мовою) інформацією про традиційну медицину.

лійською мовами) про результати неупереджених досліджень з комплементарної і альтернативної медицини. Інформаційний ресурс цього Національного центру працює з 2007 року [10].

У США діють два основні центри ВООЗ з дослідження доказових даних про ЛРЗ та інші заходи традиційної медицини:

1. Національний центр комплементарної та альтернативної медицини (англ. NCCAM) у Національному інституті здоров'я. Це найбільш відома і потужна у світі база доказових даних про ЛРЗ, яка містить монографії на лікарські рослини про ефективність і побічні дії/реакції лікарських рослин за даними рандомізованих клінічних досліджень, які проводилися, в основному, у США [20].

2. Фармацевтичний коледж в університеті Чикаго, штату Іллінойс, який займається проведенням досліджень ЛРЗ та аналізом результатів.

Проведене нами дослідження доказових даних про ЛРЗ у базі МедлайнПлас NCCAM станом на 2008 рік показало, що були наявні 83 монографії на лікарські рослини та речовини природного походження, причому 52 монографії про лікарські рослини, які вивчалися у рандомізованих клінічних дослідженнях. Проте на 01.05.2012 року нами виявлено уже 355 монографій з доказовими даними про лікарські рослини, речовини природного походження, інші засоби, методи, заходи традиційної медицини. Таким чином, за останні 5 років спостерігається зростання в 6,8 раза доказової інформації про ЛРЗ. Однією з причин стрімкого зростання доказової інформації про ЛРЗ є створення профільної організації у структурі ВООЗ.

За ініціативи ВООЗ започатковано Міжнародну співпрацю з питань нормативного регулювання лікарських рослинних засобів (англ. International Regulatory Cooperation for Herbal Medicines – IRCH), яка включає керівні органи, організації, уповноважені з питань регулювання обігу рослинних засобів з 2006 року. Головна місія IRCH – сприяти та підтримувати громадську охорону здоров'я і безпечність шляхом вдосконалення обігу лікарських рослинних засобів. На даних час є 23 учасники IRCH, серед них Вірменія, Угорщина, Велика Британія, країни Азії, США, Канада, також організації АСЕАН (Асоціація держав Південно-Східної Азії) та ЕМА (Європейське агентство з лікарських засобів). У 2006 році відбулись перша зустріч учасників IRCH, (Пекін, Китай), в 2010 – четверта зустріч, присвячені проблематиці регулювання законодавчих вимог до ЛРЗ [18].

Розвиток співпраці у галузі ЛРЗ сприяв створенню всеосяжної бази даних природної медицини (Natural Database), яка на час нашого дослідження містить найбільш повну систематизо-

вану інформацію про ЛРЗ та посилання на інші бази даних про ЛРЗ. Необхідно зазначити, що у цій базі даних більшість інформації надається платно.

Структура цієї мегабази даних про ЛРЗ така: монографія про лікарські рослини, безпечність, ефективність, взаємодія з іншими ліками, з іншими травами, з харчовими продуктами, з лабораторними тестами, при інших захворюваннях, побічні реакції, механізм дії, дозування. Необхідно вказати, що у цій базі даних значна увага приділяється визначенню належної дози ЛРЗ для отримання доведеної ефективності при лікуванні захворювань за даними клінічних досліджень [15].

Розглянемо доказову інформацію про ЛРЗ для лікування інфекцій сечостатевої системи, яка наведена у цій всеосяжній базі даних природної медицини на прикладі журавлини лікарської (*Vaccinium macrocarpon*) [16, 21].

У базі вказано, що тривалий час сік журавлини використовується при інфекційних захворюваннях сечостатевої системи. Виявлено, що у Канаді ліцензовано 234 ЛРЗ на основі журавлини, а у США 1218 таких рослинних препаратів. Клінічні дослідження показали, що вживання журавлинного соку у формі коктейлю (Ocean Spray) по 300 мл щодня забезпечує значне зниження ризику повторних інфекцій сечових шляхів у жінок похилого віку порівняно з плацебо. Інші клінічні дослідження показали, що приймання коктейлю з журавлинним соком 16 унцій щодня знижують частоту безсимптомної бактеріурії та інфекції сечовивідних шляхів у вагітних жінок. В іншому невеликому за об'ємом клінічному дослідженні показано, що при прийманні капсул з журавлинним соком по 400 мг двічі на день протягом 6 місяців значно знижується ризик інфекцій сечовивідних шляхів у жінок з рецидивуючими інфекціями сечових шляхів. В іншому невеликому клінічному випробуванні показано, що прийом капсул журавлини (журавлина з природним вітаміном С, препарат «Solgar») по 800 мг двічі на день протягом 6 місяців знижує ризик інфекцій сечовивідних шляхів у жінок в пост менопаузі, які мають рецидивуючі інфекції. У великому клінічному дослідженні показано, що ефективність екстракту з журавлини (препарат «Cran-Max») по 500 мг щодня протягом 6 місяців була порівнянна з дією антибактеріальних засобів (триметоприм по 100 мг на день) для профілактики інфекцій сечовивідних шляхів у жінок з рецидивуючими інфекціями. Проте встановлено, що приймання журавлинного соку, екстрактів з журавлини не запобігає інфекціям сечових шляхів, пов'язаних з нейрогенним сечовим міхуром у дорослих чи дітей.

Такий формат доказових даних забезпечує інформацією про належне дозування ЛРЗ, що є важливим для досягнення ефективності та безпечності терапії.

Висновки. Проведений аналіз даних про ЛРЗ показав значне зростання доказової інформації про ЛРЗ. Наявність спеціалізованих центрів ВООЗ, баз даних у США та Європі сприяє стрімкому зростанню доказової інформації про ЛРЗ, яка широко впроваджується у практику.

Література

1. Гарник Т. П. Деякі аспекти застосування лікарських рослин в медицині / Т. П. Гарник, Ф. А. Мітченко, Т. К. Шураєва // Фітотерапія. – 2002. – № 1–2. – С. 70–72.
2. Гарник Т. П. Ефективність препаратів рослинного походження депривіту та імуноплюсу в лікуванні хворих з синдромом хронічної втоми / Т. П. Гарник, В. М. Фролов, М. О. Пересадін // Український медичний альманах. – 2008. – Т.11, № 5. – С.50–55.
3. Гриценко О. М. Лікознавство і закони Всесвіту / О. М. Гриценко, М. В. Курик // Медичний Всесвіт. – 2002. – № 1. – С. 1–3.
4. Державний формуляр лікарських засобів України / В. Є. Бліхар, В. Т. Чумак, В. І. Мальцев [та ін.]. – Випуск третій. – К. : Морион, 2011. – 845с.
5. Дроговоз С. М. Переваги силибініна в терапії захворювань печени / С. М. Дроговоз, Е. Г. Щекіна // Сучасна гастроентерологія. – 2008. – № 2. – С.49–52.
6. Комітет з питань народної та нетрадиційної медицини [Електронний ресурс]. – Режим доступу до інформації: www.moz.gov.ua/ua/portal/kom_netrad.html
7. Мудрак І. Г. Методика інформаційного забезпечення про рослинні лікарські засоби за даними доказової медицини / І. Г. Мудрак : [Інформац. лист] – МОЗ України, Укрмедпатентінформ. – Київ, 2008. – 3 с.
8. Мудрак І. Г. Фармакоеконімічні дослідження лікарських засобів рослинного походження, які використовують у гастроентерології та урології: автореф. дис. ... канд. фармац. наук: спец.15.00.01 «Технологія ліків та організація фармацевтичної справи». – Львів, 2009. – 22 с.
9. Мудрак І. Г. Аналіз доказової інформації про лікарські рослинні засоби у світі / І. Г. Мудрак, О. М. Заліська, М. В. Слабий // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2011. – № 3. – С.69–73.
10. Національний центр нетрадиційної медицини Норвегії [Електронний ресурс]. – Режим доступу до інформації: <http://www.nifab.no/>
11. Про затвердження Концепції розвитку фармацевтичного сектора галузі охорони здоров'я України на

Використання таких доказових даних про ЛРЗ є необхідним при перегляді вітчизняних стандартів лікування поширених захворювань, при оновленні Державного формуляра та формулярів лікувальних закладів для забезпечення об'єктивною, повною інформацією спеціалістів та споживачів про безпечність і ефективність ЛРЗ. Доцільним є створення електронного інформаційного центру з доказовими даними про ЛРЗ у структурі МОЗ України.

- 2011–2020 pp.: Наказ МОЗ України від 13.09.2010 р. № 769 // www.mozdocs.gov.ua
12. Про введення в дію Доповнення 2 до Державної Фармакопеї України 1-го видання: Наказ МОЗ України від 29.01.2008 р. № 33 // Офіційний вісник. – 2008. – № 4. – С. 56–57.
13. Харченко Н. Сучасні гепатопротектори в лікуванні хворих із хронічними ураженнями печінки / Н. Харченко // Ліки України. – 2004. – № 3. – С.14–18.
14. Центр з біокліматології, біотехнології та натуральної медицини в університеті Мілану, Італія [Електронний ресурс]. – Режим доступу до інформації: <http://www.naturmed.unimi.it>.
15. Cranberry. Natural Medicines Comprehensive Database [Електронний ресурс] – Режим доступу до інформації: www.naturaldatabase.therapeuticresearch.com
16. Cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) Aiton. In: Coates P, Blackman M, Cragg G, et al., eds. Encyclopedia of Dietary Supplements. New York, NY: Marcel Dekker. – 2005. – P.143–149.
17. Guidelines for the Assessment of Herbal Medicines. Geneva, World Health Organization, 1991 (WHO/TRM/91.4) [Електронний ресурс] – Режим доступу до інформації : http://who.int/hq/1991/WHO_TRM_91
18. International Regulatory Cooperation for Herbal Medicines (IRCH) [Електронний ресурс]. – Режим доступу до інформації: www.who.int/medicines/areas/traditional/irch/en/index.html
19. Legal status of traditional medicine and complementary/alternative medicine: a worldwide review (document WHO/EDM/TRM/2001.2). Geneva, World Health Organization, 2001. [Електронний ресурс]. – Режим доступу до інформації: http://www.who.int/publications/2001/9241593237_part4.pdf
20. National Centre Complementary and Alternative Medicine [Електронний ресурс]. – Режим доступу до інформації : http://www.nccam.nih.gov/Vaccinium_macrocarpon [Електронний ресурс]. – Режим доступу до інформації: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/natural/patient-vaccinium.html>

ИССЛЕДОВАНИЕ СИСТЕМЫ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ИНФОРМАЦИИ О ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВАХ

И. Г. Мудрак

Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова

Резюме: в статье проведен анализ системы доказательной информации о лекарственных растительных средствах, определены основные центры, базы данных под эгидой ВОЗ, систематизирующие доказательные данные о лекарственных растительных средствах. Обоснована целесообразность создания центра доказательной информации о лекарственных растениях в Украине.

Ключевые слова: лекарственные растительные средства, доказательная информация, центры информации о лекарственных растительных средствах

INVESTIGATION OF SYSTEM OF EVIDENCE-BASED INFORMATION ABOUT HERBAL MEDICINES

I. H. Mudrak

Vinnitsia National Medical University by M. I. Pyrohov

Summary: this article presents the analysis of evidence-based information about herbal medicines, the main centers, databases under the auspices of WHO that systematize evidence-based medicine data on herbal medicines. The necessity of creating a center of evidence-based information on medicinal plants in Ukraine.

Key words: herbal medicines, evidence-based information, information centers on herbal medicines.

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

УДК 616.24-007.271-036.11-053.8

ОЦІНКА МЕДИЧНИХ ТЕХНОЛОГІЙ ПРИ ХРОНІЧНИХ ОБСТРУКТИВНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ ЛЕГЕНЬ У ПОПУЛЯЦІЇ ЕКОНОМІЧНО АКТИВНОГО НАСЕЛЕННЯ УКРАЇНИ

© В. В. Толубаєв, О. М. Заліська

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Резюме: обґрунтовано модель прямих і непрямих витрат на 1000 осіб популяції економічно активного населення з діагнозом ХОЗЛ II-III ступеня. Проведено оцінку медичних технологій на прикладі сальметеролу та тіотропіуму, показано переваги базисної терапії ХОЗЛ з позиції держави.

Ключові слова: оцінка медичних технологій, прямі і непрямі витрати, ХОЗЛ II-III ступеня, економічно активне населення, сальметерол, тіотропіум.

Вступ. Згідно з даними звіту Глобальної Ініціативи з Хронічного обструктивного захворювання легень (GOLD, 2011) ця патологія є основною причиною захворюваності і смертності в світі, її соціальні та економічні втрати є вагомими і постійно зростатимуть [7, 9]. В країнах ЄС серед витрат на респіраторні захворювання 56 % припадає на хронічні обструктивні захворювання легень (ХОЗЛ), що становить 38,5 млрд євро. У США прямі витрати на ХОЗЛ оцінені у 29,5 млрд дол. та непрямі – в 20,4 млрд дол. Також експерти GOLD відзначають, що найбільша частка прямих витрат припадає на лікування загострень, і обсяги витрат прямо пропорційні тяжкості перебігу ХОЗЛ та збільшуються внаслідок його прогресування [10].

У країнах, що розвиваються, прямі медичні витрати можуть бути менш важливими, оскільки внаслідок ХОЗЛ робочі місця можуть втрачати як хворий, так і члени родини, яким необхідно доглядати за ним. Саме тому непрямі витрати, що пов'язані з ХОЗЛ, можуть становити серйозну загрозу економіці [10]. Відповідно до GOLD (2011) для базисної терапії ХОЗЛ рекомендовані інгаляційні бронхолітики тривалої дії (у комбінації з інгаляційними глюкокортикостероїдами чи без них), серед них сальметерол та тіотропіум. Ці препарати мають показники доведеної ефективності, зокрема зменшення проявів симптомів ХОЗЛ, зниження частоти загострень, підвищення толерантності до фізичних навантажень. Сальметерол і тіотропіум включені у Британський Національний Формуляр, причому препарат тіотропіуму Спірива 18 мкг/30 доз лише на 9 % дорожчий від препарату сальметеролу Серевент евохалер 25 мкг/120 доз.

В Україні затверджено Концепцію Загальнодержавної програми «Здоров'я – 2020: український

вимір» (Розпорядження Кабінету Міністрів України від 31.10.2011 р. № 1164-р), в якому вказано, що через високий рівень смертності населення України лише щороку втрачається близько 4 млн років потенційного життя, відповідно обсяг недовиробленого національного продукту становив від 47,9 до 89,1 млрд гривень, причому значна частка втрат зумовлена смертністю чоловіків. Метою цієї Програми є збереження та зміцнення здоров'я, профілактика та зниження показників захворюваності, інвалідності та смертності населення [5]. Для забезпечення раціонального використання ресурсів успішно можуть використовуватись методи оцінки медичних технологій.

Оцінка медичних технологій (ОМТ) – це мультидисциплінарний процес, який узагальнює інформацію про медичні, соціальні, економічні та етичні аспекти при використанні медичної технології (схеми профілактики, діагностики, лікування) у системній, прозорій, неупередженій формі. Метою оцінки медичних технологій є надання керівникам охорони здоров'я даних про безпечні та ефективні засоби для досягнення вищої цінності здоров'я [1].

Для аналізу прямих і непрямих витрат внаслідок ХОЗЛ осіб у популяції зайнятого економічно активного населення (людського капіталу) нами опрацьована методика оцінки медичних технологій, яка апробована на прикладі базових препаратів (сальметеролу і тіотропіуму).

Методи дослідження. Методом моделювання визначені прямі та непрямі витрати на 1000 осіб популяції економічно активного населення з діагнозом ХОЗЛ II-III ступеня. Дослідження проведене з перспективи державного бюджету. Витрати були розраховані на основі інтегральних даних ретроспективного аналізу, про-

веденого для популяції ХОЗЛ [12], даних Центру медичної статистики МОЗ України, Державного комітету статистики України. Використано дані доказової медицини про ефективність сальметеролу (технологія 2) і тіотропіуму (технологія 1) для базисної терапії ХОЗЛ [11, 13]. Для оцінки впливу на розмір витрат використано 7 таких показників, як рівень: 1) усіх загострень; 2) загострень, які вимагають амбулаторної допомоги; 3) загострень, які вимагають застосування пероральних глюкокортикостероїдів; 4) загострень, які вимагають застосування антибіотиків; 5) загострень, які вимагають госпіталізації; 6) смертності; 7) підвищення толерантності до фізичних навантажень.

Обчислення витрат проведено на основі даних Центру медичної статистики МОЗ України щодо ХОЗЛ, які опубліковані лише за 2009 рік [6]. Різницю у тарифах за 2009–2011 промодельовано методом дисконтування з урахуванням рівня інфляції на медичні послуги (11,45%) та збільшення розміру заробітної плати медичним працівникам (25%) [4]. Тарифи на лікувальні та діагностичні заходи, вартість ліжко-дня, послуги лікаря і медичного персоналу визначено як середнє значення у 4-х закладах (Київська обласна клінічна лікарня, Харківська обласна клінічна лікарня № 1, Білоцерківська міська клінічна лікарня №2), станом на 01.06.2011. При обчисленнях використана мінімальна ціна препаратів з довідника «Інфомед+» (<http://apteki.kiev.ua>).

Витрати, які припадали на пацієнтів з вперше виявленою патологією або померлих (відповідно до показників захворюваності і смертності у %), були скореговані через коефіцієнт $K_{(AC)} = 0,54$, який можна використовувати для уникнення переоцінки як прямих, так і непрямих річних (квартальних, місячних) втрат, які несе платник після появи події, при цьому припускається, що ймовірність події є однаковою протягом часового проміжку, що аналізується, і дорівнює $1/12 = 0,083$.

Таблиця 1. Показники для оцінки витрат при ХОЗЛ

Показник	Значення	Джерело
Епідеміологічні		
Поширеність ХОЗЛ в Україні у 2009 р.	377267 (1%)	[8]
Захворюваність на ХОЗЛ в Україні у 2009 р.	29928 (8%)	[8]
Соціально-економічні		
Середній рівень заробітної плати в Україні у 2009 р.	1955 грн/ міс.	[6]
Сума податку на прибуток підприємств (ПнПП), що надійшла до держбюджету у 2009 р.	30400000000 грн.	[6]
Коефіцієнт використання табельного фонду робочого часу у 2009 р.	82,7%	[6]
Середній розмір компенсація фонду соціального страхування з приводу тимчасової непрацездатності	80%	[2]
Річна кількість робочих днів	240 днів	[9]
Розмір виплати фонду соціального страхування з приводу поховання померлого	1400 грн	[3]

Пошук даних доказової медицини, клінічних досліджень проводився за ключовими словами (tiotropium copd exacerbations, salmeterol copd exacerbations, tiotropium copd mortality, salmeterol copd mortality, tiotropium copd exercise tolerance, salmeterol copd exercise tolerance) на таких інтернет-ресурсах: Pub Med (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/); The Cochrane Library (www.thecochranelibrary.com); Medscape (www.medscape.org); Google (www.google.com). При цьому критерії відбору даних були такі: дослідження повинно бути прямим порівняльним (сальметерол/тіотропіум); рандомізованим, подвійно-сліпим у паралельних групах; повинно охоплювати пацієнтів з ХОЗЛ II-III ступеня і період лікування в рамках дослідження – не менше 1-го року.

На наступному етапі проведено оцінку медичних технологій з огляду на вигоду їх впровадження для базисної терапії ХОЗЛ II-III в 1000 осіб популяції економічно активного населення шляхом порівняння суми прямих і непрямих витрат при застосуванні сальметеролу і тіотропіуму, з точки зору державного бюджету. Вигоду (В) оцінено при застосуванні медичних технологій шляхом обчислення різниці між сумою прямих (DC) і непрямих витрат (IC) за формулою:

$$B = (DC_1 + IC_1) - (DC_2 + IC_2)$$

Аналіз чутливості проведено шляхом внесення у модель витрат максимальних цін на сальметерол і тіотропіум. Під час аналізу чутливості промодельовано результати таких варіантів: використання тіотропіуму з найнижчою вартістю і сальметеролу з найвищою, тіотропіуму з найвищою і сальметеролу з найвищою та тіотропіуму та сальметеролу з найвищою.

Результати й обговорення. У таблиці 1 наведено епідеміологічні, соціально-економічні, клінічні та інші показники, використані для методики оцінки прямих та непрямих витрат при ХОЗЛ.

Продовження табл. 1

Показник	Значення	Джерело
Розмір збору в державні цільові фонди з доходу фізичних осіб	3,6%	[2]
Розмір збору в державні цільові фонди з фонду заробітної плати підприємств	37%	[2]
Ставка податку на дохід фізичних осіб (ПДФО)	15%	[4]
Коефіцієнт зниження продуктивності праці у хворого на ХОЗЛ персоналу, що знаходиться на робочому місці (коефіцієнт презентизму)	4,5%	[8]
Зниження продуктивності праці у зв'язку з заміною працівника протягом 3-х місяців	30%	[6]
Вартість Тіотропіуму 18 мкг №30 (Спірива), грн	453,20-686,65	[**]
Вартість Сальметеролу 25 мкг №120 (Сервент), грн	209,00-329,25	[**]
Вартість Преднізолону табл. 5 мг №100 таблеток, грн	15,49	[**]
Вартість Амоксицилін клавуланат, табл. 875мг/125мг №14 (Амоксиклав), грн	52,00	[**]

Примітки: 1. * – зайняте економічно активне населення – це особи віком 15–70 років, які виконують роботи за винагороду за наймом на умовах повного або неповного робочого часу; 2. ** – електронний доступ: <http://apteki.kiev.ua>

Ми використали дані доказової медицини щодо ефективності препаратів (табл. 2).

При обчисленні витрат використано результати власного пілотного дослідження, проведеного у 3-х областях України [12]. Встановлено, що середня тривалість госпіталізації при ХОЗЛ становить 12,53 дня, середньорічна кількість втрачених робочих днів з приводу

ХОЗЛ – 12,63, питома вага хворих, які приймали базисну інгаляційну терапію, становить 86,36 %. Нами оцінено розмір прямих і непрямих витрат на 1000 хворих ХОЗЛ серед осіб популяції зайнятого економічно активного населення, при використанні альтернативних препаратів (сальметерол і тіотропіум) і подано у таблиці 3.

Таблиця 2. Дані доказової медицини про препарати для лікування ХОЗЛ

Показник	Тіотропіум	Сальметерол
Річний рівень загострень ХОЗЛ, що потребують амбулаторної медичної допомоги або госпіталізації	0,64	0,72
Річний рівень загострень, які вимагають амбулаторної допомоги	0,54	0,59
Річний рівень загострень, які вимагають госпіталізації	0,09	0,13
Річний рівень загострень, що вимагають застосування системних глюкокортикостероїдів	0,33	0,41
Річний рівень загострень, які вимагають госпіталізації	0,09	0,13
Рівень смертності	0,0172	0,0213
Підвищення толерантності до фізичних навантажень	21%	-

Таблиця 3. Витрати з ХОЗЛ на 1000 осіб зайнятого економічно активного населення

Категорія витрат	Розмір витрат на 1000 осіб економічно активного населення, грн	
	сальметерол	тіотропіум
Прямі витрати		
Витрати на базисну інгаляційну терапію	1477708	3210477
Витрати на амбулаторну допомогу	30143	30014
Витрати на стаціонарну допомогу	166950	115805
Витрати на пероральні глюкокортикостероїди	3021	2436
Витрати на антибіотикотерапію	20932	18839
Всього	1698754	3377571
Непрямі витрати		
Недоотримання податку на прибуток підприємств (ПнПП) внаслідок тимчасової непрацездатності (абсентизму)	65379	58226
Недоотримання ПнПП внаслідок зниження працездатності (презентизму)	64578	51115

Категорія витрат	Розмір витрат на 1000 осіб економічно активного населення, грн	
	сальметерол	тіотропіум
Недоотримання податку на дохід фізичних осіб (ПнДФО) внаслідок передчасної смерті	10931	3335
Недоотримання ПнПП внаслідок передчасної смерті	4795	1463
Недоотримання ПнПП внаслідок необхідності пошуку нових робітників замість передчасно померлих	360	110
Недоотримання соціальних внесків з доходу працівників внаслідок передчасної смерті	2622	800
Недоотримання соціальних зборів з фондів заробітної платні підприємств внаслідок передчасної смерті	26963	8226
Виплати з фонду соціального страхування з приводу тимчасової непрацездатності	627979	559280
Виплати з фонду соціального страхування допомоги на поховання	8260	2520
Всього	811867	685075

Як свідчать дані таблиці 3, витрати на річний курс фармакотерапії препаратом тіотропіум на 117 % вищий порівняно з сальметеролом. Методом моделювання встановлено, що прямі витрати при застосуванні тіотропіуму вищі на 99 %, але непрямі витрати на 18,5 % нижчі, ніж при прийманні альтернативного сальметеролу.

На основі опрацьованої методики оцінено вигоду базисної терапії ХОЗЛ на 1000 хворих серед зайнятого економічно активного населення при використанні сальметеролу загальні витрати на 62 % нижчі, ніж для тіотропіуму.

Проведено аналіз чутливості з урахуванням максимальних і мінімальних цін препаратів на ринку, який показав, що при максимальній ціні на сальметерол і тіотропіум загальні витрати при прийманні сальметеролу будуть на 70 % нижчі. При максимальній ціні на сальметерол і мінімальній на тіотропіум загальні витрати при прийомі сальметеролу будуть на 21 % нижчі. При мінімальному значенні ціни на сальметерол і максимальному на тіотропіум загальні витрати

при прийманні сальметеролу будуть на 128 % нижчі. Це свідчить про високу чутливість результатів до ціни препарату тіотропіум, який досить вартісний на вітчизняному ринку.

Висновки. Запропоновано методику оцінки медичних технологій (ОМТ), в якій враховано прямі і непрямі витрати на ХОЗЛ для осіб зайнятого економічно активного населення, при альтернативних схемах лікування. Оцінено, що загальні витрати при ХОЗЛ на 1000 осіб населення при застосуванні сальметеролу на 62 % нижчі, ніж для тіотропіуму, що доцільно враховувати при державних закупівлях. Проте показано, що при використанні високовартісного тіотропіуму знижуються непрямі витрати на 18,5 %, що є важливим для оцінки людського капіталу.

Враховуючи факт, що у Великій Британії різниця цін на досліджувані препарати є значно менша, перспективним є проведення оцінки прямих непрямих витрат при ХОЗЛ, при умові зниження ціни на тіотропіум в ринку України.

Література

1. Заліська О. М. Фармакоекономіка: теоретичні й практичні напрями у світі та в Україні / О. М. Заліська, Б. Л. Парновський // Рациональная фармакотерапия. – 2010. – № 4. – С.14-16
2. Закон України «Про збір та облік єдиного внеску на загальнообов'язкове державне соціальне страхування» [Електронний ресурс] // режим доступу: <http://zakon1.rada.gov.ua/laws/show/2464-17>
3. Закон України «Про загальнообов'язкове державне соціальне страхування у зв'язку з тимчасовою втратою працездатності та витратами, зумовленими похованням» [Електронний ресурс] // режим доступу: [http://www.fse.gov.ua/fse/control/uk/publish/](http://www.fse.gov.ua/fse/control/uk/publish/article?art_id=168438&cat_id=48849)

4. Податковий кодекс України [Електронний ресурс] // режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/2755-17>
5. Розпорядження Кабінету Міністрів України від 31.10.2012 № 1164-р «Про схвалення Концепції Загальнодержавної програми «Здоров'я 2020: український вимір» [електронний ресурс] // режим доступу: <http://zakon1.rada.gov.ua/laws/show/1164-2011-%D1%80>
6. Україна в цифрах 2009 (Статистичний збірник) [текст] / Державний комітет статистики України // Державне підприємство «Інформаційно-аналітичне агентство». – Київ – 2010.

7. Фещенко Ю. И. Хроническое обструктивное заболевание легких – актуальная медико-социальная проблема / Ю. И. Фещенко // Український пульмонологічний журнал. – 2011. – № 2. – С. 6.
8. Фещенко Ю. И. Ведущие специалисты проанализировали текущее состояние проблемы ХОЗЛ в Украине и наметили пути ее решения / Ю. И. Фещенко, Л. А. Яшина, И. И. Скобина // Здоров'я України. – 2010. – № 24. – С.31-33.
9. Economic impact of COPD and cost effective solutions // Report by Access Economics Pty Limited for The Australian Lung Foundation – 2008.
10. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Revised 2011) // Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc – 2011 – Chapt.1 – P. 1–6.
11. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD / D. E. O'Donnell, T. Fluge, F. Gerken [et al.] // Eur. Respir. J. – 2004. – № 23 – P. 832–840.
12. Estimation of direct and indirect costs of COPD in Ukraine: the pilot study results // V. Tolubaiev, O. Zalis'ka, M. Ostrovsky [et.al.] // Value in Health. – 2011. – Vol. 14, № 7. – P. 491.
13. Vogelmeier C. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of Exacerbations of COPD [text] / C. Vogelmeier, B. Hederer, T. Glaab [et al.] // N.Engl. J. Med. – 2011. – Vol. 364, № 12. – P. 1093–1103.

ОЦЕНКА МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ОБСТРУКТИВНЫХ БОЛЕЗНЯХ ЛЕГКИХ В ПОПУЛЯЦИИ ЭКОНОМИЧЕСКИ АКТИВНОГО НАСЕЛЕНИЯ УКРАИНЫ

В. В. Толубаев, О. Н. Залиская

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Резюме: обоснована модель оценки прямых и непрямых затрат на 1000 особей популяции экономически активного населения, с диагнозом ХОБЛ II-III степени. Проведена оценка медицинских технологий на примере сальметерола и тиотропиума, показаны выгоды базисной терапии ХОБЛ с позиции государства.

Ключевые слова: оценка медицинских технологий, прямые и непрямые затраты, ХОБЛ II-III степени, экономически активное население, сальметерол, тиотропиум.

HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD) ON ECONOMICALLY ACTIVE UKRAINIAN POPULATION SAMPLE

V. V. Tolubayev, O. M. Zaliska

Lviv National Medical University by Danylo Halytskyi

Summary: direct and indirect COPD costs per 1000 patients with COPD II-III diagnosis from economically active population by modeling were calculated. Health technologies of salmeterol and tiotropium were assessed as a COPD basis with state budget and state funds impact approach based on net benefit.

Key words: health technology assessment, direct and indirect costs, COPD II-III, economically active population, salmeterol, tiotropium.

Рекомендована д. фармац. наук, проф. П. Д. Пашнєвим

УДК 615.453.6.014/07

СУЧАСНИЙ СТАН СТВОРЕННЯ, ВИРОБНИЦТВА ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ТАБЛЕТОВАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

© О. І. Єзерська, М. М. Васенда¹, Т. А. Грошовий¹

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

¹Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Резюме: у статті представлено літературний огляд з питань сушіння гранул, наведені деякі види сушарок, які використовують у фармацевтичній промисловості, а також при створенні та виробництві таблетованих лікарських препаратів.

Ключові слова: процес сушіння, грануляція, технологія.

Повідомлення 9. Характеристика процесу сушіння гранул при виробництві таблетованих лікарських препаратів.

Вступ. У виробництві таблеток однією із стадій технологічного процесу є висушування вологої маси для таблетування з подальшим гранулюванням. При цьому збільшується насипна маса і густина, покращуються об'ємні характеристики і однорідність маси таблеток, збільшується точність дозування при задовільній плинності і фракційному складі. Масу для таблетування, яку попередньо зволожують та гранулюють, необхідно висушити. При цьому механічне видалення рідини не є можливим, але його можна використовувати в якості попередньої стадії сушки для інших фармацевтичних процесів сушіння, не зацікавлених в підтримці певного розміру частинок [8].

Висушування – один з найпоширеніших технологічних процесів видалення вологи шляхом випаровування з твердих або пастоподібних матеріалів, а також із суспензій, емульсій та розчинів, який супроводжується тепло- і масообміном між сушильним агентом і вологою продукту. З фізичної точки зору, сушіння є складним дифузійним процесом, швидкість якого визначається інтенсивністю подачі тепла, випаровування вологи, дифузії її з глибини матеріалу та перенесення з поверхні матеріалу в навколишнє середовище [7].

Серед різних технологічних процесів фармацевтичного виробництва сушка є одним з найбільш значущих операцій при отриманні фармацевтичних продуктів. Процес сушіння необхідний насамперед для видалення вологи з матеріалу та доведення його до заданого регламенту вологовмісту. Наприклад, в процесі виробництва таблеток отримані висушені гранули перед процесом таблетування повинні мати деяку, так зва-

ну, залишкову вологість. Залишкова вологість для кожного таблетованого препарату індивідуальна і повинна бути оптимальною, тобто при якій процес пресування перебігає найкращим чином, якість таблеток відповідає вимогам Державної фармакопеї, а міцність – вища порівняно з таблетками, одержуваними з гранул цього ж препарату, але з іншим ступенем вологості. Недосушені гранули прилипають до пуансонів таблеткової машини, нерівномірно заповнюють матрицю і вимагають більше антифрикційних речовин. Пересушені гранули важко пресуються, і отримані таблетки можуть мати порушені краї [6].

Процес сушки може бути також застосований для надання необхідних властивостей висушуваному матеріалу, одержання дисперсних продуктів із заданою структурою і формою частинок. При висушуванні матеріалів необхідно правильно підбирати спосіб сушіння. Вибір раціонального режиму сушки і способу її проведення може визначитися властивостями конкретного матеріалу, який необхідно висушити, умовами і завданнями даного виробництва. При висушуванні порошкоподібних і гранульованих матеріалів необхідно, щоб препарат мав гарну сипучість, певну дисперсність, був незлежаний [2].

Матеріал, що висушується при будь-якому методі сушіння, перебуває в контакті з вологим газом. У більшості випадків видаленню з матеріалу підлягає вода, тому звичайно розглядають систему сухого повітря – пара води [1].

Конструкції сушарок різноманітні й класифікуються за рядом ознак [7]:

- за способом організації процесу (періодичні й безупинні);
- за напрямком руху теплоносія щодо матеріалу (прямотечійні, протитечій, з перехресним потоком);

- за величиною тиску в робочому просторі (атмосферні, вакуумні, під надлишковим тиском);
 - за видом використовуваного теплоносія (повітряні, на димових або інертних газах, на насиченій або перегрітій парі, на рідких теплоносіях);
 - за способом підводу тепла (конвективні, контактні, радіаційні, з нагріванням струму високої частоти, з акустичним або ультразвуковим нагріванням);
 - за видом сушильного матеріалу і т. д.
- За способом підводу тепла до висушувачого матеріалу розрізняють такі види [18]:

- конвективне сушіння – шляхом безпосереднього контакту матеріалу і сушильного агента. Підведення тепла здійснюється газовою фазою, що у процесі сушіння прохолоджується зі збільшенням свого вологовмісту;
- контактне сушіння – шляхом передачі тепла від теплоносія до матеріалу через стінку, що їх розділяє;
- радіаційне сушіння – шляхом передачі тепла інфрачервоним випромінюванням;
- сублімаційне сушіння, при якому волога видаляється з матеріалу в замороженому стані при глибокому вакуумі;
- діелектричне сушіння – шляхом нагрівання в полі токів високої частоти.

Загалом відомо близько 40 промислових способів сушки фармацевтичних продуктів і близько 100 підтипів сушіння [10]. Найширше в фармацевтичній технології використовується конвективний і контактний методи сушіння.

При конвективній сушці сушильний агент, нагрітий у калорифері до допустимої температури, безпосередньо стикається з висушеним матеріалом. Особливістю цього способу сушіння є одноразове нагрівання і використання сушильного агента, за винятком сушки вогне- і вибухонебезпечних речовин, де застосовуються сушарки із замкнутою циркуляцією потоку інертних газів або повітря. Залежно від призначення використовують сушарки різних конструкцій: камерні, тунельні, стрічкові, барабанні. При конвективному сушінні тепло передається від теплоносія до поверхні висушувачого матеріалу. Як теплоносії використовують повітря, інертні і димові гази [3].

При контактному сушінні тепло висушувачого матеріалу передається через гарячу перегородку, яка стикається з матеріалом. Дещо рідше застосовують радіаційну сушку (інфрачервоними променями) і сушку електричним струмом (високої частоти).

Вибір типу сушарки залежить від хімічних властивостей матеріалу. Так, при сушінні матеріалів з органічними розчинниками використовують

герметичні апарати і висушування зазвичай проводять під вакуумом, при сушінні матеріалів, які окислюються застосовують продування інертними газами; при сушінні рідких суспензій використовують розпилювання матеріалу [3].

У таблетному виробництві процес висушування використовується при отриманні вологих гранул порошкоподібних речовин. Для цього застосовують різні методи висушування та різноманітні конструкції сушарок.

Поличкові сушарки часто використовуються у виробництві таблетованих засобів на стадії висушування вологого грануляту, але вони є неефективними, оскільки швидкість висушування невисока. Гранули, які необхідно висушити, поміщають на підноси, які виготовляють з металу та подають у камери для висушування [19].

Порівняно з сушінням в сушильних шафах, які є малопродуктивними і в яких тривалість сушки досягає 20 – 24 год, більш перспективною вважається сушка гранул в киплячому (псевдозрідженому) шарі. Основними її перевагами є: висока інтенсивність процесу, зменшення питомих енергетичних витрат; можливість повної автоматизації процесу [5, 13].

У фармацевтичній промисловості псевдозрідження застосовують для сушіння грануляту, гранулювання сумішей для таблетування, згущення рідин у шарі з киплячими інертними тілами, нанесення захисного покриття на таблетки та ін. Псевдозрідження — спосіб взаємодії потоку газу або рідини (зріджувальний агент) з шаром твердого, зернистого матеріалу, коли тверді частки, суспендовані в потоці, мають пульсаційний або вихровий рух у межах шару. У псевдозрідженому шарі газ виконує одночасно дві функції. Він діє як робоче тіло, що передає механічну енергію, необхідну для перемішування часток, а також як теплоносій, що передає тепло від його джерела до часток, які перемішуються. Апарати з псевдозрідженим шаром, що застосовуються для сушіння гранулятів лікарських препаратів, за характером матеріалу, для оброблення, поділяються на дві групи: для сипучих і пастоподібних матеріалів. Найпоширеніші у фармацевтичній промисловості апарати періодичної дії: сушарки пульсуючого типу (СП) для сушіння таблеткових гранулятів та інших сипких матеріалів і апарати з пульсаційним шаром для обробки матеріалів, що грудкуються. Якість гранул залежить від швидкості газу, складу та швидкості подавання рідини на гранулювання, температури в шарі псевдозрідження [11].

Головною ознакою сушіння у відцентровому псевдозрідженому шарі (ВПШ) є характерний режим руху частинок продукту [5]. Цей режим включає дві стадії руху: перша стадія – рух час-

тинок разом з перфорованим барабаном, друга стадія – відрив частинок від барабана і падіння. Сушарки псевдозрідженого шару відрізняються високою надійністю, зменшенням часу сушіння за рахунок перемішування матеріалу в сушильній камері, але сприяє утворенню значної кількості дрібної фракції та злипанню частинок [11, 13].

Для висушування термолабільних продуктів використовують вакуумні технології, які дозволяють прискорити випаровування розчинників при понижених температурах, але такий процес довготривалий. Як альтернативу пропонують мікрохвильову обробку чутливих до дії температури матеріалів при пониженому тискові, при якій забезпечується швидке видалення вологи [12].

Для отримання частинок з мінімальними розмірами препаратів можна використовувати вакуумне сушіння з процесом перемішування, що дозволяє отримати гомогенну суміш з низьким вмістом вологи [15], але мікрохвильове випромінювання може викликати перегрівання матеріалу [9]. Крім того, мікрохвильова технологія сушіння дозволяє збільшувати термін зберігання висушених продуктів без застосування консервантів. Продукти, висушені під впливом інтенсивного НВЧ-поля, не вимагають особливих умов зберігання, що значно скорочує витрати на зберігання і транспортування [19].

Метод мікрохвильового сушіння полягає в інтенсивному впливі на продукт чи інший матеріал електромагнітного випромінювання надвисокої частоти – НВЧ. Унікальність цього методу полягає в тому, що при дії НВЧ-випромінювання розігрівається одночасно весь продукт, а не тільки його поверхня, тому при сушінні мікрохвильовим методом відбувається не тільки видалення вологи з продукту, але і вирівнюється вологість по всьому об'єму. Простота використання мікрохвильового обладнання дозволяє суттєво скоротити і здешевити технологічний процес сушіння, що, в свою чергу, знижує собівартість готового продукту. Крім того, даний метод є екологічно чистим, оскільки джерелом живлення НВЧ-печі є електричний струм – найчистіший вид енергії, отже технологічний процес мікрохвильового сушіння повністю виключає попадання в атмосферу шкідливих викидів [14, 16].

Технологія комбінування мікрохвильового висушування з конвекційним можна розглядати як новий метод сушіння фармацевтичної продукції з одночасною стерилізацією. Встановлено, що процес сушіння визначається фактором нагріву при мікрохвильовій обробці, а також факторами середовища. Даний метод використовується у виробництві пілюль [17].

Процес висушування можна сумістити із стадією мікробної деконтамінації гранул, з метою отримання якісного продукту, відносно мікробної забрудненості [4].

Найбільш перспективним та актуальним напрямком для промислового застосування сушильного обладнання з метою зневоднення продуктів на сьогодні є технологія інфрачервоного випромінювання. Унікальність та висока ефективність процесу видалення надмірної вологості пов'язана зі структурою використовуваних променів. Проникаючи всередину матеріалу, вони активно поглинаються водою, збільшуючи тепловий рух молекул і викликаючи нагрівання рідини. При цьому продукт, який висушується і конструкційні матеріали обладнання для сушіння не насичуються інфрачервоним випромінюванням за рахунок ефекту віддзеркалення. Така особливість зумовлює невисокі температури ведення процесу [16].

У хіміко-фармацевтичній промисловості розпилювальні сушарки використовують головним чином у тих випадках, коли необхідно проводити висушування з розчину. Дані сушарки застосовують для сушіння з розчину таких термолабільних продуктів, як екстракти лікарських рослин, ферментні препарати, розчини цукрів, кровозамінників (білкових гідролізатів, поліглюкона, полівінілпіролідону), а також деяких синтетичних лікарських засобів та для зневоднення розчинів деяких антибіотиків. При використанні сушіння методом розпилення одержуваний продукт не потребує подальшого подрібнення, скорочується технологічний цикл, кількість обслуговуючого персоналу, зростає продуктивність, ніж, наприклад, при молекулярному сушінні, скорочується і усувається контакт персоналу з продуктом [6].

Завдяки високій дисперсності (діаметр частинок у середньому 50–100 мкм), що забезпечується розпилюванням, досягається різке збільшення питомої поверхні матеріалу, що сушиться. Зменшення розмірів частинок зводить до мінімуму вплив внутрішньої дифузії на швидкість сушіння. Крім того, невеликі розміри частинок практично виключають уповільнюючий вплив явища термовологодності. Завдяки цьому тривалість сушіння в розпилювальному стані вимірюється секундами. Під час розпилювального сушіння волога відокремлюється раніше, ніж матеріал, що сушиться, та встигає нагрітися до критичної температури. У цей період різко знижується температура повітря поблизу зневодненої частинки. Завдяки цьому навіть термолабільні речовини (білки, вітаміни та ін.) зберігають повною мірою свої властивості за відносно високої температури сушіння 130–180°C [8].

За способом розпилення вихідного матеріалу сушарки поділяються на два типи: з відцентровим розпилом (тип СРЦ) і з форсунковим розпилом (тип СРФ).

Сушарки типу СРЦ забезпечені спеціальними відцентрово-розпилювальними механізмами з високооборотними дисками. Розпилювальні диски мають різні конструкції залежно від властивостей продукту і від умов сушіння. Сушарки типу СРФ оснащені пневматичними чи механічними (високого тиску) форсунками. Застосування тієї чи іншої конструкції форсунок залежить від властивостей вихідного продукту, умов сушки і вимог до готового продукту [3].

На сьогодні метод сублімаційного сушіння є найдосконалішим, але і найдорожчим. Принцип сублімаційного сушіння базується на тому фізичному факті, що при значеннях атмосферного тиску нижче певної межі («потрійна точка») вода може знаходитися тільки в двох агрегатних станах – твердому і газоподібному [2].

У зв'язку зі зростанням виробництва різноманітної фармацевтичної продукції, підвищенням вимог до їхньої якості, вдосконалюванням технології

виробництва з'являється необхідність у розробці нових засобів сушіння, що забезпечують високу якість продукту, максимальну автоматизацію, механізацію і значну інтенсифікацію процесу. Для інтенсифікації процесів сушіння і підвищення економічної ефективності роботи апаратів можуть бути обрані такі шляхи: використання більш високих початкових температур теплоносія в умовах автоматизованого контролю і регулювання температури. З підвищенням температури теплоносія різко скорочується тривалість сушіння, в результаті матеріал зберігає свої якісні показники. При цьому зменшуються питомі витрати палива й електроенергії; використання великих локальних швидкостей (соплове сушіння) газових потоків, що пульсують, і вібрації часток матеріалу, закручених високошвидкісних потоків (вихрове сушіння) і т. д.; застосування електричних і магнітних полів; застосування перегрітої пари рідини, що випаровується з матеріалу як теплоносія (водяна пара, пара органічних розчинників – тетрахлорид вуглецю, хлорбензол і т.д.); застосування комбінованих засобів сушіння і суміщення різноманітних процесів в одному апараті [20].

Література

1. Власенкова С. В. Применение аппарата с круговыми вибрациями для сушки гранул лекарственных веществ / С. В. Власенкова, Л. С. Мазур, С. А. Плюшкин // Фармация в XXI веке. – 1999. – С. 51.
2. Голубев Л. Г. Сушка в химико-фармацевтической промышленности / Л. Г. Голубев, Б. С. Сажин, Е. Р. Валашек. – М.: «Медицина», 1978. – 272 с.
3. Махкамов С. М. Основы таблеточного производства: монография / С. М. Махкамов. – 2-е изд. – Ташкент: Фан, 2004. – 146 с.
4. Спиридонов С. Розробка складу та технології лікарського препарату у вигляді гранул для лікування і профілактики запальних захворювань шлунково-кишкового тракту / С. Спиридонов, Д. Дмитрієвський // Вісник фармації. – 2007. – №1 (49) – С. 28-31.
5. Моделирование процесса истриания гранул с растительными экстрактами в псевдоожиженном слое / [Е. В. Флисюк, А. В. Палечкин, М. А. Буракова [и др.]] // Хим.-фармац. ж. 2005. – Т. 39, № 7. – С. 54-56.
6. Технологія ліків промислового виробництва: [підруч. для студ. вищ. фармац. навч. закл. і фармац. ф-тів вищ. мед. навч. закл.] / В. І. Чуєшов, Л. М. Хохлова, О. О. Ляпунова та ін.; за ред. В. І. Чуєшова. – Х.: Вид-во НФаУ; Золоті сторінки, 2003. – 720 с.
7. Шалугін В. С. Процеси та апарати промислових технологій : [навчальний посібник] / В. С. Шалугін, В. М. Шмандій. – К.: Центр навчальної літератури, 2008. – 392 с.
8. Cecil Propst, Thomas S. Chirkot Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets: Drying. Third 2008, Volume 1 P. 195–226.
9. Duschler G. Single-step granulation: development of a vacuum-based IR drying method (pilot scale results). / G. Duschler, W. Carius, K. H. Bauer // Drug Dev. and Ind. Pharm. 2. – 1997. – Vol.23. – P. 119–126.
10. Kemp Ian C. Progress in dryer selection techniques / Kemp Ian C. // Drying Technol. – 1999. – №7-8 – P. 1667–1680.
11. Kokubo Hiroyasu. Effect of process variables on the properties and binder distribution of granules prepared in a fluidized bed / Kokubo Hiroyasu, Sunada Hisakazu. // Chem. and Pharm. Bull. 6. – 1997. – Vol. 45. – P.1069–1072.
12. McLoughlin C. M. Microwave-vacuum drying of pharmaceutical powders / C. M. McLoughlin, W. A. M. McMinn, T. R. A. Magee // Drying Technol. – 2003. – № 9 – P. 1719–1733.
13. Salar Behzadi Sharareh. Viernstein Helmut Validation of fluid bed granulation utilizing artificial neural networks / Salar Behzadi Sharareh, Klocker Johanna, Wolschann Peter / Farm. Vestn. – 2003. – Vol.54. – P. 505–506.
14. Stahl Harald. Trocknung pharmazeutischer Granulate in Eintopfsystemen / Stahl Harald. // Pharm. Ind. 7. – 1999. – Vol.61. – P. 656–661.
15. Viletto A. Pharmaceutical production a new technology for the vacuum drying process / A. Viletto, G. Mignacca // International Exhibition-Congress on Chemical Engineering, Environmental Protection and Biotechnology, Frankfurt am Main, 15-19 May, 2006:ACHEMA 2006: Abstracts of the Congress Topics, 2006. – P. 88.
16. Measurement of moisture content by IR sensor in fluidized bed granulation. Effects of operating variables

on the relationship between granule moisture content and absorbance of IR spectr / Watano Satoru, Takashima Hideo, Sato Yoshinobu [et al.] // Chem. and Pharm. Bull. – 1996. – Vol.44 (6). – P. 1267–1269.
17. Yu Li. Investigation on drying characteristic of medical pill using microwave-convective drying / Yu Li, Shi Ming-heng, Zhu Chun-ling // Trans. Nanjing Univ. Aeron. and

Astron. – 2004, V.21. Vol. (3). – P. 220–224

18. Электроний ресурс

19. Электроний ресурс <http://www.prosushka.ru/1567-preimushhestva-infrakrasnogo-sushilnogo.html>

20. Электроний ресурс http://imanbooks.com/book_305_page_142

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ СОЗДАНИЯ, ПРОИЗВОДСТВА И ИССЛЕДОВАНИЯ ТАБЛЕТИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

О. И. Езерска, М. М. Васенда¹, Т. А. Groшовый¹

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

¹Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

Резюме: в статье представлен литературный обзор по вопросам сушки гранул, приведены некоторые виды сушилок, используемых в фармацевтической промышленности, а также при создании и производстве таблетированных лекарственных препаратов.

Ключевые слова: процесс сушки, грануляция, технология.

MODERN STATE OF CREATION, PRODUCTION AND RESEARCH OF DRUGS

O. I. Yezerska, M. M. Vasenda¹, T. A. Hroshovi¹

Lviv National Medical University by Danylo Halytskyi

¹Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Summary: the article presents a literature review on the drying of granules, there are some types of dryers used in the pharmaceutical industry, as well as in the creation and production of medicines.

Key words: drying process, granulation, technology.

Рекомендована д. фармац. наук, проф. С. О. Васюк
УДК 615.32+581.1]-08

ПІДХОДИ ДО СТАНДАРТИЗАЦІЇ ШИШОК ХМЕЛЮ ТА ПРЕПАРАТІВ НА ЇЇ ОСНОВІ

© М. Б. Чубка

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Резюме: наведено результати ідентифікації та кількісного визначення флавоноїдів у різних зразках шишок хмелю, запропоновані якісні та кількісні критерії якості цієї сировини.

Ключові слова: шишки хмелю, флавоноїди, ідентифікація, кількісне визначення, стандартизація.

Вступ. В зв'язку із значним розширенням асортименту лікарських засобів (ЛЗ) рослинного походження, питання стандартизації лікарської рослинної сировини (ЛРС) та препаратів на її основі є актуальною проблемою сучасної фармації.

Прикладом такої ЛРС є шишки хмелю (*Humulus lupulus* L.), які здавна використовували в народній медицині [1]. Завдяки різноманітному складу біологічно активних речовин (БАР), шишки хмелю проявляють різносторонню фармакологічну дію [2-4], що дозволяє використовувати екстракти цієї ЛРС в складі різних ЛЗ (наприклад, Уролесан, Ново-пасит, Валокардин).

Раніше лише в Європейській Фармакопеї [5], а зараз і в монографії Державної Фармакопеї України (ДФУ), на "Хмелю шишки" запропоновано використовувати метод тонкошарової хроматографії (ТШХ) для ідентифікації в сировині лупулонів, гумулонів та ксантогумолу [6]. Разом з цією ідентифікацією у третьому доповненні до ДФУ запропоновано випробування на вміст речовин, що екстрагуються 70 % об/об спиртом, втрати в масі при висушуванні (не більше 13 %), загальної золи (не більше 12 %), сторонніх домішок (не більше 4 % плодів, 10 % інших сторонніх органів рослини, 1 % сторонніх часток) [6]. Проте кількісне визначення окремих компонентів чи груп БАР не передбачено, хоча дана ЛРС вміщує також інші класи БАР [7-9].

Тому метою нашої роботи стало запропонувати можливі підходи до стандартизації даної сировини, визначити якісні та кількісні критерії її доброякісності.

Методи дослідження. Для дослідження використовували промислові зразки шишок хмелю вітчизняних фармацевтичних фабрик. Наявність флавоноїдів та гідроксикоричних кислот у шишках хмелю підтверджували методом ТШХ. Кількісний вміст суми флавоноїдів визначали методом диференціальної спектрофотометрії до та після гідролізу флавоноїдів.

Методика кількісного визначення вмісту суми флавоноїдів методом диференціальної спектрофотометрії (без попереднього гідролізу) у шишках хмелю в перерахунку на рутин

Випробуваний розчин. 1 г (точна наважка) перетертої сировини поміщають у конічну колбу місткістю 100 мл зі шліфом, додають 40 мл 70 % спирту етилового і нагрівають зі зворотним холодильником впродовж 30 хв на водяній бані. Після охолодження спиртового вилучення його фільтрують в мірну колбу місткістю 50 мл, промивають колбу з сировиною тим же спиртом, долучаючи отримані розчини до фільтрату та доводячи об'єм вилучення до 50 мл.

5,0 мл досліджуваного спиртового вилучення поміщають в мірну колбу місткістю 25 мл, додають 3,0 мл 3 % розчину алюміній хлориду і доводять об'єм розчину 95 % спиртом етиловим до позначки, перемішують.

Компенсаційний розчин. 5,0 мл досліджуваного спиртового вилучення поміщають в мірну колбу місткістю 25 мл та доводять об'єм розчину 95 % спиртом етиловим до позначки, перемішують.

Розчин стандартного зразка рутину. 0,05 г (точна наважка) стандартного зразка рутину (Sigma) поміщають у мірну колбу місткістю 100 мл, додають 70 мл 95 % етанолу, розчиняють та доводять об'єм розчину 95 % етанолом до позначки і перемішують.

Розчин порівняння. 1,0 мл розчину стандартного зразка рутину поміщають в мірну колбу місткістю 25 мл, додають 3,0 мл 3 % розчину алюміній хлориду і доводять об'єм розчину 95 % спиртом етиловим до позначки, перемішують.

Компенсаційний розчин. 1,0 мл розчину стандартного зразка рутину поміщають в мірну колбу місткістю 25 мл та доводять об'єм розчину 95 % спиртом етиловим до позначки, перемішують.

Оптичну густину випробуваного розчину і розчину порівняння вимірюють через 30 хв після приготування при довжині хвилі 412 нм віднос-

но компенсаційних для кожного з розчинів відповідно.

Вміст суми флавоноїдів у сировині (X), у відсотках в перерахунку на рутин та суху сировину, розраховували за формулою:

$$X = \frac{m_0 \cdot A_x \cdot 10 \cdot 100}{A_0 \cdot m_{\text{нав}} \cdot (100 - W)},$$

де A_x – оптична густина випробуваного розчину; m_0 – маса наважки стандартного зразка рутину, в г; A_0 – оптична густина стандартного розчину рутину з алюміній хлоридом; $m_{\text{нав}}$ – маса наважки сировини, в г; W – вміст вологи у сировині, у %.

Методика кількісного визначення вмісту суми флавоноїдів з використанням диференціальної спектрофотометрії (після попереднього гідролізу) у шишках хмелю.

Вихідний розчин: у круглодонну колбу місткістю 100 мл, відважують 1 г (точна наважка) сировини, подрібненої і просіяної через сито діаметром 2 мм, додають 1,0 мл розчину гексаметилентетраміну Р (5 г/л), 25 мл ацетону Р і 7,0 мл хлористоводневої кислоти Р1. Кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 30 хв, охолоджують і фільтрують рідину через фільтр “синя стрічка” у мірну колбу місткістю 100 мл. Витягнення повторюють ще два рази по 25 мл ацетону Р, кожного разу, прокип'ятивши зі зворотним холодильником 10 хв, промивають колбу і фільтр ацетоном Р і доводять ацетоном Р до позначки.

20,0 мл одержаного розчину поміщають у ділильну лійку місткістю 100 мл, додають 20 мл води Р і 15 мл етилацетату Р, струшують протягом 15 хв. Після розділення шарів, нижній (водний) шар зливають у конічну колбу, місткістю 50 мл, а верхній (органічний) зливають у конічну колбу місткістю 100 мл і закривають корком. Екстракцію водного шару повторюють 2 рази по 15 мл етилацетату Р за вказаних вище умов. Об'єднані етилацетатні витягнення кількісно, за допомогою 25 мл води Р, переносять назад у ділильну лійку і струшують 2 рази з водою Р, по 25 мл і 50 мл, відповідно, протягом 5 хв. Етилацетатні витягнення фільтрують через фільтр “біла стрічка” з 5 г натрію сульфату безводного Р у мірну колбу місткістю 50 мл (фільтр з натрію сульфатом безводним Р попередньо змочують етилацетатом Р). Лійку промивають 10 мл етилацетату Р і доводять вміст в мірній колбі до позначки тим самим розчинником.

Випробуваний розчин: 10,0 мл вихідного розчину поміщають у мірну колбу місткістю 25 мл, додають 1,0 мл реактиву алюмінію хлориду Р і доводять до позначки 5 % (об/об) розчином оцтової кислоти льодяної Р в метанолі Р.

Компенсаційний розчин: 10,0 мл вихідного розчину поміщають у мірну колбу місткістю 25 мл, доводять до мітки 5 % (об/об) розчином оцтової кислоти льодяної Р в метанолі Р.

Оптичну густина випробуваного розчину вимірюють через 30 хв після приготування при довжині хвилі (421 ± 4) нм відносно компенсаційного розчину.

Вміст суми флавоноїдів (X) у сировині у відсотках в перерахунку на гіперозид суху сировину та розраховують із застосуванням питомого показника поглинання комплексу гіперозиду з алюміній хлоридом – $A_{1\text{см}}^{1\%} = 500$ за формулою:

$$X = \frac{A_x \cdot 125}{m_{\text{нав}} \cdot (100 - W)},$$

де A_x – оптична густина випробуваного розчину; $m_{\text{нав}}$ – маса наважки сировини, в г; W – вміст вологи у сировині, у %.

Результати й обговорення. Дослідження флавоноїдів та гідроксикоричних кислот проводили в метанольних та етанольних вилученнях з сировини до та після проведення гідролізу глікозидних фракцій флавоноїдів до відповідних агліконів. Одержані розчини наносили на хроматографічну пластинку Silica gel F₂₅₄ фірми “Merck” і хроматографували в системі розчинників етилацетат Р – оцтова кислота льодяна Р – вода Р (5:1:1). Для проявлення пластинки використовували розчин 10 г/л аміноетилового ефіру дифенілборної кислоти Р в метанолі Р та розчин 50 г/л макроголу 400 Р в метанолі Р. Пластинку переглядали в УФ-світлі за довжини хвилі 365 нм. В результаті проведених досліджень, підтверджена наявність у шишках хмелю рутину ($R_f=0,26$), кверцетину ($R_f=0,94$) та хлорогенової кислоти ($R_f=0,18$).

Кількісне визначення флавоноїдів у шишках хмелю проводили методом диференціальної спектрофотометрії за реакцією комплексоутворення з алюміній хлоридом. Дана реакція дає можливість визначати суму флавоноїдів. Як компенсаційний розчин використовували вихідний розчин відповідного вилучення без додавання відповідних реактивів, що запобігає впливу супутніх та забарвлених речовин. Для кількісного визначення флавоноїдів отримували етанольні та водно-етанольні вилучення з сировини. При порівнянні положення максимуму поглинання та вигляду диференціальних спектрів флавоноїдів у етанольних вилученнях шишок хмелю (рис. 1) із диференціальним спектром рутину (412 ± 2 нм) в умовах кількісного визначення (рис. 2) є очевидним, що рутин є переважаючим флавоноїдом в шишках хмелю, тому суму флавоноїдів у різних

витягах розраховували у перерахунку на рутин (табл. 1). Для вивчення впливу концентрації спирту етилового як оптимального екстрагента флавоноїдів із шишок хмелю на кількісний вміст флавоноїдів готували вилучення на спирті етилово-

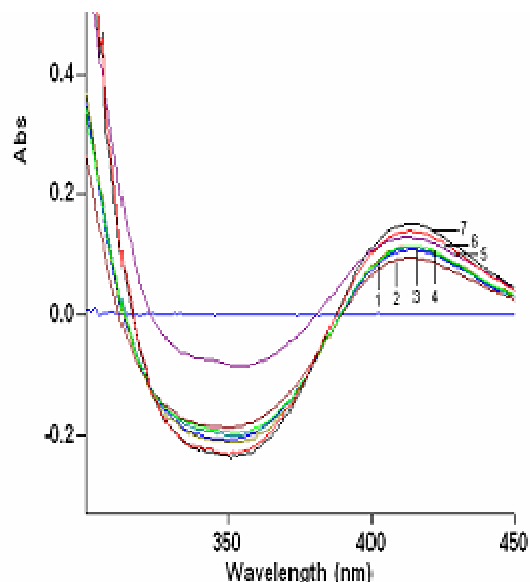


Рис. 1. Диференціальні електронні спектри поглинання в умовах кількісного визначення флавоноїдів в етанольних вилученнях з шишок хмелю із вмістом спирту: 1 – 40 %, 2 – 30 %, 3 – 50 %, 4 – 60 %, 5 – 95 %, 6 – 70 %, 7 – 80 %.

Аналізуючи результати кількісного визначення суми флавоноїдів у водно-етанольних вилученнях з різною концентрацією спирту етилового, наведені в таблиці 1, можна зробити висновок про доцільність використання 70 – 80 % спирту етилового як оптимального екстрагента флавоноїдів із даної сировини.

Кількісний вміст флавоноїдів визначали у різних промислових зразках шишок хмелю, ви-

му різної концентрації (20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 95 %) (рис. 1). Усі вилучення отримували шляхом кип'ятіння наважки сировини із водно-етанольним розчином відповідної концентрації на водяній бані із зворотним холодильником.

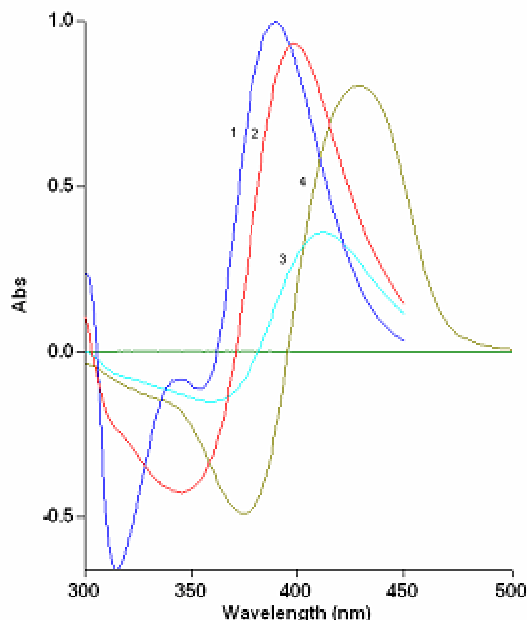


Рис. 2. Диференціальні електронні спектри поглинання стандартних розчинів флавоноїдів з алюміній хлоридом в умовах кількісного визначення: 1 – апігеніну ($\lambda_{\text{макс.}} = 390$ нм); 2 – лютеолін-7-глюкозиду ($\lambda_{\text{макс.}} = 398$ нм); 3 – рутину ($\lambda_{\text{макс.}} = 412$ нм); 4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

користовуючи 70 % спирт етиловий для вилучення флавоноїдів із сировини. Максимуми поглинання комплексу флавоноїдів із алюміній хлоридом для водно-етанольних вилучень усіх зразків сировини (рис. 3) відповідають максимуму поглинання відповідного комплексу стандартного зразка рутину (рис. 2) – $\lambda_{\text{макс.}} = 412 \pm 2$ нм, а тому суму флавоноїдів розраховували у перерахунку на рутин (табл. 2).

Таблиця 1. Результати спектрофотометричних досліджень етанольних вилучень із шишок хмелю на вміст флавоноїдів (P=0,95; n=5)

Концентрація спирту етилового в розчині, який використовували для отримання витягу, %	Вміст флавоноїдів у перерахунку на рутин, %
20	0,319 ± 0,006
30	0,322 ± 0,006
40	0,325 ± 0,006
50	0,330 ± 0,006
60	0,419 ± 0,008
70	0,519 ± 0,010
80	0,532 ± 0,010
95	0,479 ± 0,009

Для аналізу флавоноїдоносної сировини ДФУ пропонує визначати суму флавоноїдів після проведення гідролізу усіх флавоноїдів-глікозидів до агліконів, екстракції утворених агліконів етилацетатом з наступним їх комплексоутворенням з алюмінієм хлоридом.

В зв'язку з цим, кількісний вміст флавоноїдів у різних зразках шишок хмелю визначали і після

гідролізу. Відповідні спектри поглинання для різних зразків сировини в умовах кількісного визначення флавоноїдів після попереднього гідролізу представлено на рисунку 4. Усі отримані спектри мають максимум поглинання за довжини хвилі (421 ± 2) нм, а спектр, який відповідає зразку № 3, має додаткове плече при 440 – 450 нм.

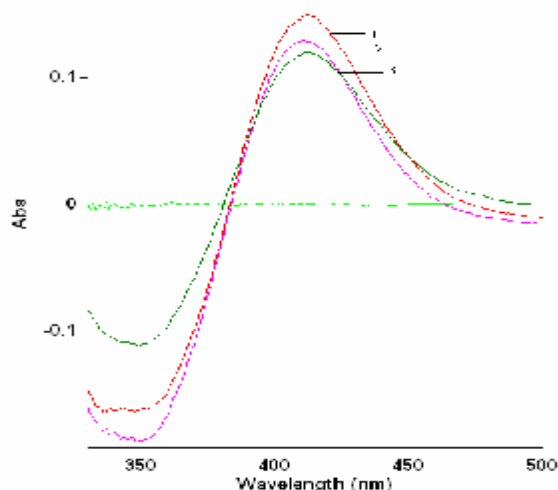


Рис. 3. Диференціальні електронні спектри поглинання комплексів флавоноїдів з алюмінієм хлоридом для різних зразків шишок хмелю (1 – зразок 1; 2 – зразок 2; 3 – зразок 3).

При стандартизації флавоноїдоносної сировини за вмістом флавоноїдів, відповідно до вимог ДФУ, кількісний вміст перераховують на гіперозид, застосовуючи у розрахунках питомий показник поглинання комплексу гіперозиду з алюмінієм хлоридом – 500 та вимірюючи оптичну

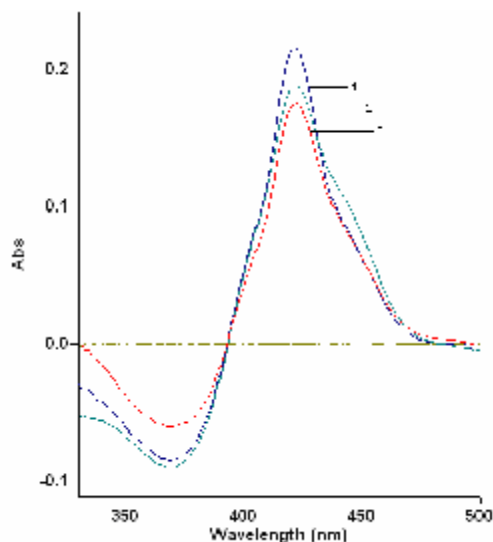


Рис. 4. Диференціальні електронні спектри поглинання комплексів флавоноїдів (після попереднього гідролізу) з алюмінієм хлоридом для різних зразків шишок хмелю: 1 – зразок 2; 2 – зразок 3; 3 – зразок 1.

густину в максимумі поглинання. Надалі ми проводили визначення вмісту флавоноїдів у різних зразках шишок хмелю після попереднього гідролізу флавоноїдів-глікозидів до агліконів, згідно з вимогами ДФУ. Результати дослідження наведено в таблиці 2.

Таблиця 2. Результати кількісного визначення вмісту флавоноїдів у різних зразках шишок хмелю ($P=0,95$; $n=5$)

Зразок сировини	Вміст суми флавоноїдів, %	
	без гідролізу, у перерахунку на рутин	після попереднього гідролізу у перерахунку на гіперозид
Промислова серія ПП “Едель” (зразок 1)	$0,400 \pm 0,008$	$0,356 \pm 0,004$
Промислова серія ЗАТ “Ліктрави” (зразок 2)	$0,456 \pm 0,007$	$0,375 \pm 0,006$
Промислова серія ВАТ “Галичфарм” (зразок 3)	$0,667 \pm 0,013$	$0,439 \pm 0,005$

На підставі результатів проведених досліджень можна зробити висновок, що кількісний вміст флавоноїдів у різних зразках шишок хмелю відрізняється. Для з'ясування/встановлення кількісного критерію якості за показником «сума флавоноїдів» необхідно дослідити більшу

кількість зразків сировини з різних місць зростання. Проте, як свідчать наведені у таблиці 2 результати, вміст флавоноїдів, визначений за методикою з гідролізом, є порівнюваним для різних зразків сировини, а також «не менше 0,3 %» можна встановити кількісним критерієм

якості.

Висновки. 1. Ідентифіковано рутин, кверцетин та хлорогенову кислоту методом ТШХ в шишках хмелю, їх запропоновано використовувати як ідентифікаційні маркери даної сировини.

2. Кількісний вміст суми флавоноїдів у шишках хмелю потрібно перераховувати на рутин (за методикою до гідролізу) або на гіперозид (за методикою після гідролізу).

3. Оптимальним екстрагентом флавоноїдів із даної сировини визначено 70-80 % спирт етиловий, що дозволяє використовувати його для пробопідготовки у спектрофотометричній методиці кількісного визначення суми флавоноїдів.

4. Кількісним критерієм якості сировини можна закласти вміст флавоноїдів “не менше 0,3 % у перерахунку на гіперозид” і пропонувати для кількісного визначення методика з попереднім гідролізом.

Література

1. Григорчук О. Хміль у народній та науковій медицині / О. Григорчук, О. Тихонов // Фармацевтичний журнал. – 2002. – № 5. – С. 90-93.
2. Зузук Б. Хмель вьющийся (син. хмель обыкновенный). *Humulus lupulus L.* / Б. Зузук, Р. Куцик // Провизор. – 2004. – № 13. – С. 45-53.
3. Зузук Б. Хмель вьющийся (син. хмель обыкновенный). *Humulus lupulus L.* / Б. Зузук, Р. Куцик // Провизор. – 2004. – № 14. – С. 28-34.
4. Зузук Б. Хмель вьющийся (син. хмель обыкновенный). *Humulus lupulus L.* / Б. Зузук, Р. Куцик // Провизор. – 2004. – № 15. – С. 28-33.
5. European Pharmacopoeia. – 6th ed. – Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care, 2007 – 3292 p.
6. 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. – 280 с.

7. Ляшенко М. Корисні речовини хмелю / М. Ляшенко, Н. Кравчук // Харчова і переробна промисловість. – 2003. – № 8-9. – С. 23-25.

8. Исследование состава шишек хмеля / О. А. Горошко, В. П. Пахомов, И. А. Самылина [и др.] // Фармация. – 2000. – № 4. – С. 48-50.

9. Григорчук О. Ю. Ідентифікація та кількісне визначення діючих речовин шишок хмелю / О. Ю. Григорчук, О. І. Тихонов, Л. В. Вронська // Вісник фармації. – 2002. – № 1. – С. 17-20.

ПОДХОДЫ К СТАНДАРТИЗАЦИИ ШИШЕК ХМЕЛЯ И ПРЕПАРАТОВ НА ИХ ОСНОВЕ

М. Б. Чубка

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

Резюме: приведены результаты идентификации и количественного определения флавоноидов в разных образцах шишек хмеля, предложены качественные и количественные критерии качества этого сырья.

Ключевые слова: шишки хмеля, флавоноиды, идентификация, количественное определение, стандартизация.

APPROACHES TO STANDARDIZATION OF HOPS AND THEIR PREPARATIONS

M. B. Chubka

Teropil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Summary: the results of flavonoids identification and quantitative determination in different samples of hop cones were given, qualitative and quantitative criteria of the quality of the raw material proposed.

Key words: flavonoids, Hop Strobile, qualitative determination, quantitative determination, standardization.

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ

1. До розгляду приймаються оригінальні та інші види статей (до 10-12 сторінок, але не менше 6 сторінок), присвячені вивченню та вирішенню актуальних проблем фармації. До друку приймаються тільки ті матеріали, які раніше ніде не публікувались і не знаходяться в редакціях інших журналів чи видавництв.

2. **Стаття повинна мати** направлення у редакцію, акт експертизи, візу керівника установи, має бути засвідчена печаткою, підписана її авторами. Додатково потрібно подавати **авторську довідку**, у якій обов'язково слід вказати: прізвище, ім'я та по батькові, науковий ступінь, вчене звання, місце роботи та посаду, адресу для листування, контактні телефони (робочий та домашній чи мобільний), обов'язково електронну адресу.

3. Надсилати необхідно 2 примірники статті, надруковані на стандартному аркуші формату А4, шрифт "Times New Roman", розмір шрифту 14, інтервал – 1,5. Поля: верхнє – 20 мм, нижнє – 25 мм, ліве – 30 мм, праве – 10 мм. Електронний варіант статті необхідно надсилати у вигляді файла в текстовому редакторі "Word 6.0, 7.0" на CD-дисках. У статтях повинна застосовуватись система одиниць СІ.

4. **Таблиці** повинні бути надруковані в текстовому редакторі "Word 6.0, 7.0" по тексту статті та оформлені таким чином:

Таблиця 1. Назва таблиці з форматуванням таблиці "по центру" сторінки.

5. **Рисунки** мають бути вставленими у текст статті, виконані у форматах JPG, TIF, CDR та мати такий формат:

Рис. 1. Підпис до рисунка (по центру).

6. **Формули** (математичні та хімічні) необхідно подавати по тексту статті і вони повинні бути виконані у програмах, збудованих у Word, чи сумісних з ним редакторах.

7. При посиланні на публікацію її номер, згідно зі списком літератури, слід вказувати у квадратних дужках.

8. СТАТТЮ ВИКЛАДАТИ ЗА ТАКОЮ СХЕМОЮ:

УДК

НАЗВА СТАТТІ (великими літерами, напівжирний шрифт)

Ініціали та прізвища авторів українською мовою (малими літерами, напівжирний шрифт)

Назва установи, місто (малими літерами, звичний шрифт)

Резюме: (українською мовою)

Ключові слова: (українською мовою)

Вступ. (з абзацу) У вступі слід у загальному вигляді окреслити постановку проблеми, зробити аналіз останніх досліджень та публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми, та виділити раніше не вирішені частини загальної проблеми, якій присвячена стаття; сформулювати мету і завдання роботи.

Методи дослідження. (з абзацу) У даному розділі слід дати характеристику використовуваних методів дослідження. У роботах хімічного і фармакогностичного напрямків вказувати на характеристики застосовуваних реактивів і обладнання; у технологічних роботах вказати на марки і характеристики застосовуваних технологічного та фармако-технологічного обладнання; в експериментальних роботах вказувати вид, стать, кількість тварин, методики випробувань.

Результати й обговорення. (з абзацу) У цьому розділі слід подавати результати дослідження, провести їх наукове пояснення та обґрунтування, дати аналіз отриманих залежностей у світлі загальноприйнятих теорій з даної проблеми.

Висновки. (з абзацу) Формулюються висновки та перспективи подальших досліджень у даному напрямку.

Література (відповідно до вимог "Бюлетень ВАК" № 5, 2009 р.)

НАЗВА СТАТТІ російською мовою (великими літерами, напівжирний шрифт)

Ініціали та прізвища авторів російською мовою (малими літерами, напівжирний шрифт)

Назва установи, місто російською мовою (малими літерами, звичний шрифт)

Резюме: (російською мовою)

Ключові слова: (російською мовою)

НАЗВА СТАТТІ англійською мовою (великими літерами, напівжирний шрифт)

Ініціали та прізвища авторів англійською мовою (малими літерами, напівжирний шрифт)

Назва установи, місто англійською мовою (малими літерами, звичний шрифт)

Резюме: (англійською мовою)

Ключові слова: (англійською мовою)

9. Список літератури подається в порядку цитування та відповідно до вимог, наведених у Бюлетені ВАКу № 5, 2009 р., зокрема:

– статті:

1. Котвицька А. А. Наукові підходи щодо моделювання розвитку соціальної політики у сфері лікарського забезпечення населення / А. А. Котвицька // Запорізький медичний журнал. – 2008. – № 2. – С. 157–161. **(1 автор)**

2. Немченко А. С. Дослідження соціальних чинників, що впливають на поширення наркоманії на регіональному рівні / А. С. Немченко, А. А. Котвицька // Клінічна фармація – 2007. – Т. 11, № 4. – С. 30–34. **(2 автори)**

3. Валькман Ю. Р. Моделирование НЕ-факторов – основа интеллектуализации компьютерных технологий / Ю. Р. Валькман, В. С. Быков, А. Ю. Рыхальский // Системні дослідження та інформаційні технології. – 2007. – № 1. – С. 39–61. **(3 автори)**

4. Пролонгатори ліків на основі полімерних гідрогелів / В. Й. Скорохода, Ю. А. Мельник, Н. Б. Семенюк [та ін.] // Фармацевтичний часопис. – 2009. – № 3. – С. 25–29. **(більше 3 авторів)**

– дисертації:

5. Демченко В.О. Організаційно-економічні дослідження зі створення лікарських засобів серцево-судинної дії та розробка технології таблеток ніфедипіну з полімерною оболонкою: дис. ... кандидата фарм. наук : 15.00.01 / Демченко Валерій Олександрович. – Запоріжжя, 1997. – 180 с.

– автореферати дисертацій:

6. Головкін В. В. Біофармацевтичне обґрунтування складу, технології та дослідження м'яких інтравагінальних лікарських форм з мефенаміну натрієвою сіллю та мебетізолом : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармац. наук : спец. 15.00.01 / В. В. Головкін. – Львів, 1997. – 18 с.

– авторські свідоцтва:

7. А. с. 1458020 СССР, МКИ³ ВО 5 С 9/06. Аппарат для нанесения пленочных покрытий на твердые лекарственные формы в псевдооживленном слое / И. А. Демчук, Р. А. Беряк, Я. А. Максимович (СССР). – № 3360576/29–08 ; заявл. 1.10.85 ; опубл. 30.03.86, Бюл. № 11.

– патенти:

8. Пат. 54177 А Україна. 7 А61К31/00. Стоматологічні плівки антивірусної дії «Віруспен» / 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., Бабиш 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. Психологія менеджмента / [Власов П. К., Липницький А. В., Ялушичина І. М. и др.]; под ред. Г. С. Никифорова. – [3-е изд.]. – Х. : Гуманитар. центр, 2007. – 510 с. **(5 і більше авторів)**

– матеріали конференцій, з'їздів:

14. Корнієвська В. Г. Оптимальні терміни заготівлі сировини валеріани / В. Г. Корнієвська, М. С. Фурса, Ю. І. Корнієвський // Науково-технологічний процес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів : міжнар. наук.-практ. конф., 6-7 квіт. 2006 р. : матеріали конф. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2006. – С. 40.

10. Редакція залишає за собою право корекції, скорочення і виправлення статті.

11. Статті, оформлені без дотримання наведених правил, не реєструються. Насамперед друкуються статті передплатників журналу, а також матеріали, замовлені редакцією.

12. Публікація статей платна. Вартість 1800 символів – 27 грн, крім цього + 20 % податкового збору. Оплата здійснюється після рецензування статті.

13. Статті необхідно надсилати на адресу: редакція журналу “Фармацевтичний часопис”, видавництво Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, майдан Волі, 1, Тернопіль, 46001, Україна. Електронний варіант статті можна надсилати на адресу: journaltdmy@gmail.com, вказуючи назву журналу.

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

Головний редактор – *Грошовий Т.А.*

Заступники головного редактора – *Гриценко І.С., Марчишин С.М.*

Відповідальний секретар – *Вронська Л.В.*

Ковальчук Л.Я. – науковий консультант

Черних В.П. – науковий консультант

Башура О.Г.

Волков К.С.

Вороніна Л.М.

Георгіянець В.А.

Зіменковський Б.С.

Кисличенко В.С.

Кліщ І.М.

Колесник Ю.М.

Коробко Д.Б.

Малоштан Л.М.

Марценюк В.П.

Марчишин С.М.

Мисула І.Р.

Немченко А.С.

Посохова К.А.

Соколова Л.В.

Тихонов О.І.

Яковлева Л.В.

РЕДАКЦІЙНА РАДА:

Волох Д.С. (Київ)

Господарський І.Я. (Тернопіль)

Грицик А.Р. (Івано-Франківськ)

Громовик Б.П. (Одеса)

Гудзенко О.П. (Луганськ)

Доля В.С. (Запоріжжя)

Загорій В.А. (Київ)

Калинюк Т.Г. (Львів)

Квасницька Г.М. (Тернопіль)

Климнюк С.І. (Тернопіль)

Коваленко С.М. (Харків)

Комісаренко А.М. (Харків)

Коритнюк Р.С. (Київ)

Криницька Г.Г. (Тернопіль)

Лесик Р.Б. (Львів)

Мазур І.А. (Запоріжжя)

Мамчур В.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 29.09.2012. Формат 60x84/8.

Гарнітура Pragmatica. Друк офсетний.

Ум. др. арк. 19,76. Обл.-вид. арк. 19,61.

Тираж 600. Зам. № 231.

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