

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

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЧАСОПИС

Науково-практичний журнал

1(25)/2013

*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 № 10 від 12 лютого 2013 р.) та вченою радою Національного фармацевтичного університету (протокол № 8 від 25 березня 2013 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», 2013

©Scientific-practical journal: «Pharmaceutical review», 2013

ЗМІСТ

СИНТЕЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК

- Н. І. Банна, О. С. Криський, І. П. Банний,
В. М. Савченко (Харків)
СИНТЕЗ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ
ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ
R-БЕНЗОЛСУЛЬФОНІЛОКСАМІДОЕТАНОВИХ
КИСЛОТ
- В. В. Огурцов, Т. І. Чабан, О. В. Кленіна,
І. Г. Чабан, Й. Д. Комариця (Львів)
IN SILICO ПІДХОДИ ДО РАЦІОНАЛЬНОГО
ДИЗАЙНУ ПОХІДНИХ ТІАЗОЛОПІРИДИНУ ЯК
ПЕРСПЕКТИВНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ
ЗАСОБІВ
- О. С. Шкода, С. В. Левіч, К. В. Александрова
(Запоріжжя)
8-ЗАМІЩЕНІ 3-БЕНЗИЛКСАНТИНУ ЯК
ПЕРСПЕКТИВНІ СПОЛУКИ ДЛЯ ПОШУКУ
БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН
- О. С. Криський (Харків)
СИНТЕЗ 2-R-3-ГІДРОКСИ-4-ОКСО-(3,4-
ДИГІДРО)КІНАЗОЛІН-4-ОНІВ
- А. О. Коваль (Харків)
СИНТЕЗ НАНОЧАСТОК МАНГАН (II) ФЕРИТУ
ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ З
МАГНІТОКЕРОВАНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ

ФІТОХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- С. М. Марчишин, М. С. Гарник, Л. М. Сіра
(Тернопіль, Вінниця, Харків)
МОРФОЛОГО-АНАТОМІЧНА БУДОВА ТРАВИ
РОЗХІДНИКА ЗВИЧАЙНОГО (GLECHOMA
HEDERACEAE L.)
- Т. М. Гонтова (Харків)
ВИВЧЕННЯ ОРГАНІЧНИХ КИСЛОТ ТА
ВІТАМІНІВ У СИРОВИНІ ПРЕДСТАВНИКІВ
РОДІВ SYMPHYTUM ТА ECHIUМ
- Т. В. Джан, О. Ю. Коновалова, С. В. Клименко
(Київ)
БІОЛОГІЧНО АКТИВНІ РЕЧОВИНИ
ЛІПОФІЛЬНИХ ЕКСТРАКТІВ ПЛОДІВ
ХЕНОМЕЛЕСУ (CHAENOMELES)
- С. В. Ковальов (Харків)
КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ФЕНОЛЬНИХ
СПОЛУК У ПАГОНАХ ДЕЯКИХ ВИДІВ ОЖИНИ
- В. В. Малий, О. П. Хворост (Харків)
ДІАГНОСТИЧНІ ОЗНАКИ АНАТОМІЧНОЇ БУДОВИ
СИРОВИНИ СНІЖНОЯГІДНИКА БІЛОГО ТА
СНІЖНОЯГІДНИКА ЗАХІДНОГО
- М. Ф. Ткаченко (Харків)
ВИВЧЕННЯ ЕЛЕМЕНТНОГО СКЛАДУ НАСІННЯ
SCORZONERA HISPANICA L.

CONTENTS

SYNTHESIS OF BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS

- N. I. Banna, O. S. Kryskiv, I. P. Bannyi,
V. M. Savchenko (Kharkiv)
7 SYNTHESIS AND RESEARCH OF
PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF R-
BENZENESULPHONYLOXAMIDOETHANOIC
ACIDS
- V. V. Ohurtsov, T. I. Chaban, O. V. Klenina,
I. H. Chaban, Y. D. Komarytsia (Lviv)
11 IN SILICO APPROACHES TOWARDS RATIONAL
DESIGN OF THIAZOLOPYRIDINE DERIVATIVES
AS PERSPECTIVE ANTIINFLAMMATORY AGENTS
- O. S. Shkoda, S. V. Levich, K. V. Aleksandrova
(Zaporizhzhia)
23 8-SUBSTITUTED OF 3-BENZYLXANTHINE, AS
THE PERSPECTIVE COMPOUNDS FOR THE
SEARCH OF BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCES
- O. S. Kryskiv (Kharkiv)
28 SYNTHESIS OF 2-R-3-HYDROXY-4-OXO(3,4-
DYHIDRO)QUINAZO-LIN-4-ONES
- A. O. Koval (Kharkiv)
32 SYNTHESIS OF NANOPARTICLES OF
MANGANESE (II) FERRITES FOR
PHARMACEUTICAL DRUGS WITH
MAGNETICALLY PROPERTIES

PHYTOCHEMICAL RESEARCHES

- S. M. Marchyshyn, M. S. Harnyk, L. M. Sira
(Ternopil, Vinnytsia, Kharkiv)
37 MORPHOLOGICAL-ANATOMICAL STRUCTURE
OF GROUND IVY HERB (GLECHOMA
HEDERACEAE L.)
- T. M. Hontova (Kharkiv)
44 INVESTIGATION OF ORGANIC ACIDS AND
VITAMINS IN RAW MATERIALS OF THE
SYMPHYTUM AND THE ECHIUМ GENUS
- T. V. Dzhan, O. Yu. Konovalova, S. V. Klymenko
(Kyiv)
47 BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES OF
FRUITS CHAENOMELES (CHAENOMELES)
LIPOPHILIC EXTRACTS
- S. V. Kovalyov (Kharkiv)
51 QUANTITATIVE DETERMINATION OF PHENOLIC
COMPOUNDS IN SHOOTS OF DEWBERRY
SPECIES
- V. V. Malyi, O. P. Khvorost (Kharkiv)
57 THE DIAGNOSTIC FEATURES OF THE
ANATOMICAL STRUCTURE OF RAW PLANT
SYMPHORICARPUS ALBUS (L.) BLAKE AND
SYMPHORICARPUS OCCIDENTALIS HOOK
- M. F. Tkachenko (Kharkiv)
STUDY OF ELEMENTAL COMPOSITION OF THE
SEEDS SCORZONERA HISPANICA L.

**ФАРМАЦЕВТИЧНА ТЕХНОЛОГІЯ,
БІОФАРМАЦІЯ, ГОМЕОПАТІЯ**

**PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY,
BIOPHARMACY, HOMEOPATHY**

- С. М. Гуреєва, М. Б. Демчук, Т. А. Грошовий (Тернопіль) **63**
ДОСЛІДЖЕННЯ АСОРИМЕНТУ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН, ЯКІ ВИКОРИСТОВУЮТЬ В ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБАХ, ЩО ЗАРЕЄСТРОВАНІ НА ТЕРИТОРІЇ УКРАЇНИ
- Л. В. Соколова (Тернопіль) **69**
ДОСЛІДЖЕННЯ РЕЖИМІВ СУБЛІМАЦІЙНОГО СУШІННЯ РОСЛИННИХ СОКІВ
- В. М. Коваль, Т. А. Грошовий (Вінниця, Тернопіль) **74**
ДОСЛІДЖЕННЯ З ВИБОРУ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН З МЕТОЮ ОТРИМАННЯ ТАБЛЕТОК ЦИНКУ АСПАРАГІНАТУ З КИСЛОТОЮ АСКОРБІНОВОЮ ТА ЕКСТРАКТОМ ЕХІНАЦЕЇ
- М. В. Лелека, О. М. Заліська (Тернопіль, Львів) **79**
ДО ПИТАННЯ СТВОРЕННЯ КАПСУЛ НА ОСНОВІ ПІРАЦЕТАМУ ТА КИСЛОТИ БУРШТИНОВОЇ
- В. Я. Шалата, С. В. Сур (Львів) **82**
РОЗРОБКА ОПТИМАЛЬНОГО СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ ТАБЛЕТОК «СЕДАВІТ®»
- І. В. Козак, Н. М. Белей, Т. А. Грошовий (Тернопіль) **86**
ВПЛИВ КІЛЬКІСНИХ ФАКТОРІВ НА ФАРМАКО-ТЕХНОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ТАБЛЕТОК ЕКСТРАКТУ ШКІРКИ ЛИМОНА
- В. В. Михайленко (Харків) **90**
ВИБІР ГЕЛЕУТВОРЮВАЧА ТА НЕЙТРАЛІЗАТОРА У ПРОЦЕСІ СТВОРЕННЯ ГЕЛЮ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АРТРИТІВ ТА АРТРОЗІВ
- І. В. Завалько (Київ) **94**
РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ СУСПЕНЗІЙНОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГЛАУКОМИ
- Т. Г. Ярних, Г. М. Мельник (Харків) **98**
РОЗРОБКА СКЛАДУ ДИТЯЧИХ СУПОЗИТОРІЇВ НА ОСНОВІ ПРИРОДНОЇ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ
- В. К. Яковенко, В. А. Георгіянц, І. А. Вишневецький (Харків, Житомир) **102**
ВАЛІДАЦІЯ ПРОЦЕСУ ВИРОБНИЦТВА РІДКОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ «ПІКОСЕН»
- М. І. Гавкалюк (Івано-Франківськ) **107**
РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ АНТИЦЕЛЮЛІТНОЇ МАЗІ З РОСЛИННИМИ ЕКСТРАКТАМИ ТА ЕФІРНІМИ ОЛІЯМИ
- О. О. Добровольний, А. С. Шаламай, Ю. О. Слободянюк (Київ) **113**
ДОСЛІДЖЕННЯ УМОВ ЕКСТРАГУВАННЯ СИРОВИНИ ВАЛЕРІАНИ ЛІКАРСЬКОЇ ЯК АКТИВНОГО КОМПОНЕНТА СУБСТАНЦІЇ «ТРИВАЛУМЕН ФОРТЕ»
- О. Е. Шчиківський, Т. В. Крутських, А. С. Шаламай (Київ, Харків) **119**
ФАРМАЦЕВТИЧНА РОЗРОБКА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ З ВАЖКОРОЗЧИННОЮ
- S.M. Gureyeva, M.B. Demchuk, T.A. Hroshovi (Ternopil) **63**
THE RESEARCH OF EXCIPIENTS' ASSORTMENT USED IN MEDICINES WHICH ARE REGISTERED IN UKRAINE
- L. V. Sokolova (Ternopil) **69**
RESEARCH OF DYNAMICS OF VEGETABLE JUICES FREEZE-DRYING
- V. M. Koval, T. A. Hroshovi (Vinnytsia, Ternopil) **74**
STUDIES ON EXCIPIENTS CHOICE TO OBTAIN TABLETS WITH ZINC ASPARTATE, ASCORBIC ACID AND ECHINACEA EXTRACT
- M. V. Leleka, O. M. Zaliska (Ternopil, Lviv) **79**
TO THE QUESTION OF PIRACETAM AND SUCCINIC ACID CAPSULES DEVELOPMENT
- V. Ya. Shalata, S. V. Sur (Lviv) **82**
DEVELOPMENT OPTIMUM COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF PILLS "SEDAVIT ®"
- I. V. Kozak, N. M. Beley, T. A. Hroshovi (Ternopil) **86**
INFLUENCE OF QUANTITATIVE FACTORS ON THE PHARMACEUTICAL AND TECHNOLOGICAL PROPERTIES OF THE TABLETS WITH LEMON PEEL EXTRACT
- V. V. Mykhailenko (Kharkiv) **90**
THE CHOICE OF GEL-FORMING AND NEUTRALIZING AGENTS IN THE PROCESS OF CREATION OF GEL FOR TREATMENT OF ARTHRITIS AND ARTHROSIS
- I. V. Zavalko (Kyiv) **94**
DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION AND THE TECHNOLOGY OF SUSPENSION DRUG FOR GLAUCOMA TREATMENT
- T. H. Yarnykh, H. M. Melnyk (Kharkiv) **98**
DEVELOPMENT OF CHILDREN'S SUPPOSITORIES COMPOSITION ON THE BASIS OF NATURAL PLANT RAW MATERIAL
- V. K. Iakovenko, V. A. Heorhiyants, I. A. Vyshnevskiy (Kharkiv, Zhytomyr) **102**
VALIDATION OF PRODUCTION PROCESS FOR THE LIQUID DRUG «PICOSEN»
- M. I. Havkalyuk (Ivano-Frankivsk) **107**
DEVELOPMENT OF THE TECHNOLOGY OF ANTI-CELLULITE OINTMENT WITH HERBAL EXTRACTS AND ESSENTIAL OILS
- O. O. Dobrovolnyi, A. S. Shalamay, Yu. O. Slobodianiuk (Kyiv) **113**
RESEARCH OF EXTRACTION CONDITIONS OF VALERIAN RAW MATERIAL AS AN ACTIVE COMPOUND OF SUBSTANCE "TRIVALUMEN FORTE"
- O. E. Shchikovskiy, T. V. Krutskiyh, A. S. Shalamay (Kyiv, Kharkiv) **119**
PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT OF THE DRUG WITH SLIGHTLY SOLUBLE SUBSTANCE –

СУБСТАНЦІЮ – ПРЕПАРАТУ «БОРИЗОЛ» ІЗ
ДОВЕДЕНОЮ БІОЕКВІВАЛЕНТНІСТЮ

MEDICINE «BORIZOL» WITH CONFIRMED
BIOEQUIVALENCE

О. В. Тригубчак (Тернопіль)
ВИВЧЕННЯ ФАРМАКО-ТЕХНОЛОГІЧНИХ
ВЛАСТИВОСТЕЙ АЦЕТОСУКЦИНАТ
ГІДРОКСИПРОПІЛМЕТИЛЦЕЛЮЛОЗИ ПРИ
СТВОРЕННІ ТАБЛЕТОК МЕТОДОМ ПРЯМОГО
ПРЕСУВАННЯ

125 О. V. Tryhubchak (Ternopil)
THE STUDY OF PHARMACEUTICAL
MANUFACTURING PROPERTIES FOR CREATION
ATSETOSUKTSYNAT
HYDROXYPROPYLMETHYLCELLULOSE
TABLETS BY DIRECT COMPRESSION

Р. З. Огоновський (Львів)
ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ТА БІОФАРМАКОЛОГІЧНІ
ВЛАСТИВОСТІ 2 % ГЕЛЮ КОМПОЗИЦІЙНОЇ
СУМІШІ ПОХІДНИХ γ -КРОТОНОЛАКТОНУ ТА
Zn-КАРНОЗИНУ

131 R. Z. Ohonovskyi (Lviv)
PHYSICO-CHEMICAL AND
BIOPHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF
COMPOSITION MIXTURE γ -CROTONLAKTONE
AND Zn-CARNOZINE DERIVATIVES GEL

АНАЛІЗ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

ANALYSIS OF DRUGS

К. П. Портна, С. О. Васюк (Запоріжжя)
СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ
ГЛЮКОЗАМІНУ В ПРЕПАРАТІ «ДОНА»

137 K. P. Portna, S. O. Vasiuk (Zaporizhzhia)
SPECTROPHOTOMETRIC DETERMINATION OF
GLUCOSAMINE IN THE DRUG «DONA»

О. О. Стремоухов, А. М. Рудник, К. В. Андріанов
(Харків)
СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ
БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН У
КОМПЛЕКСАХ ЖОВЧІ

141 O. O. Stremoukhov, A. M. Rudnyk, K. V. Andrianov
(Kharkiv)
SPECTROPHOTOMETRIC DETERMINATION OF
BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES IN A
COMPLEX BILE

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ МЕНЕДЖМЕНТ, МАРКЕТИНГ ТА ЛОГІСТИКА

PHARMACEUTICAL MANAGEMENT, MARKETING AND LOGISTICS

О. І. Лукашів, Л. В. Вронська, І. Л. Бензель
(Тернопіль, Львів)
ДОСЛІДЖЕННЯ АСОРТИМЕНТУ ЛІКАРСЬКИХ
ЗАСОБІВ НА РОСЛИННІЙ ОСНОВІ ДЛЯ
МІСЦЕВОГО ЗАСТОСУВАННЯ В
СТОМАТОЛОГІЇ ТА ЛОР-ПРАКТИЦІ

146 O. I. Lukashiv, L. V. Vronska, I. L. Benzel (Ternopil,
Lviv)
RESEARCH OF THE ASSORTMENT OF MEDICAL
PLANT-BASED PRODUCTS FOR LOCAL USE IN
DENTISTRY AND ENT PRACTICE

Н. Л. Ханік, Д. Т. Грушковська (Львів)
АНАЛІЗ ТОВАРНОЇ ТА ЦІНОВОЇ КОН'ЮНКТУРИ
КОСМЕТИЧНИХ ЗАСОБІВ МАРКИ VICHY

152 N. L. Khanyk, D. T. Hrushkovska (Lviv)
ANALYSIS OF GOODS AND PRICE CONJUNCTURE
OF VICHY COSMETICS

Є. А. Седлярук, І. Я. Городецька,
Д. Т. Грушковська (Львів)
ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ МОНІТОРИНГ
НЕМЕДИЧНОГО ВИКОРИСТАННЯ ЛІКАРСЬКИХ
ЗАСОБІВ

155 Ye. A. Sedlyaruk, I. Ya. Horodetska,
D. T. Hrushkovska (Lviv)
PHARMACEUTICAL MONITORING OF NON-
MEDICAL USE OF MEDICINES

Н. О. Ткаченко, Н. М. Червоненко (Запоріжжя)
СОЦІАЛЬНО-ЕТИЧНИЙ ТА СОЦІАЛЬНИЙ
МАРКЕТИНГ: СУТНІСТЬ, РОЗВИТОК,
ДОЦІЛЬНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ У ФАРМАЦІЇ

159 N. O. Tkachenko, N. M. Chervonenko (Zaporizhzhia)
SOCIAL AND ETHICAL AND SOCIAL MARKETING:
THE ESSENCE, DEVELOPMENT, EXPEDIENCY
OF USE IN PHARMACY

ОРГАНІЗАЦІЯ РОБОТИ АПТЕЧНИХ ПІДПРИЄМСТВ

ORGANIZATION OF PHARMACEUTICAL STRUCTURES' WORK

Є. Є. Євстрат'єв (Львів)
ПРОГНОЗ КАДРОВОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ
ВИРОБНИЧИХ АПТЕЧНИХ ЗАКЛАДІВ НА
ПЕРІОД НАДЗВИЧАЙНИХ СИТУАЦІЙ

164 Ye. Ye. Yevstratiev (Lviv)
PREDICTION OF PERSONNEL PROVIDING OF
PHARMACY INSTITUTIONS DURING
EMERGENCY SITUATIONS

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН

PHARMACOLOGICAL RESEARCHES OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCE

О. Л. Гришук, І. І. Бердей, Л. В. Соколова
(Тернопіль)
ФАРМАКОЛОГІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ
ЕФЕКТИВНОЇ КОНЦЕНТРАЦІЇ ТАУРИНУ НА
МОДЕЛІ ГОСТРОГО ТЕРМІЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ
У ТВАРИН

167 O. L. Hryshchuk, I. I. Berdey, L. V. Sokolova
(Ternopil)
PHARMACOLOGICAL GROUNDING OF
EFFECTIVE CONCENTRATION OF TAURINE ON A
MODEL OF AN ACUTE THERMAL
INFLAMMATION IN ANIMALS

О. В. Геруш, А. І. Денис, І. М. Кліщ, Ю. Є. Роговий
(Тернопіль, Чернівці)

ВПЛИВ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВІ ЕКСТРАКТУ
ЛИСТЯ ТОПОЛІ КИТАЙСЬКОЇ НА ПОКАЗНИКИ
ФУНКЦІЇ НИРОК ЗА ВВЕДЕННЯ 2,4-
ДИНІТРОФЕНОЛУ

171

O. V. Herush, A. I. Denys, I. M. Klishch,
Yu. Ye. Rohovyi (Ternopil, Chernivtsi)

INFLUENCE OF TABLETS ON THE BASIS OF
EXTRACT FROM SIMON'S POPLAR LEAVES ON
INDICES OF THE KIDNEYS FUNCTION AFTER
THE INTRODUCTION OF 2,4-DINITROPHENOL

О. Я. Міщенко (Харків)

МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ
КАРДІОПРОТЕКТОРНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ
ЕКСТРАКТУ ЕЛЕУТЕРОКОКУ

176

O. Ya. Mishchenko (Kharkiv)

MORPHOLOGICAL PECULIARITIES OF
CARDIOPROTECTIVE PROPERTIES OF
EXTRACT OF ELEUTHEROCOCCUS

Н. О. Власенко, О. М. Важнича (Полтава)
ВПЛИВ 2-ЕТИЛ-6-МЕТИЛ-3-ОКСИПІРИДИНУ
СУКЦИНАТУ НА РЕГЕНЕРАТОРНУ РЕАКЦІЮ
ЕРИТРОНУ ПРИ ГОСТРІЙ КРОВОВТРАТІ

181

N. O. Vlasenko, O. M. Vazhnycha (Poltava)

THE INFLUENCE OF 2-ETHYL-6-METHYL-3-
OXYPYRIDINE SUCCINATE ON REGENERATIVE
REACTION OF ERYTHRON AT AN ACUTE BLOOD
LOSS

Т. І. Єрмоленко, І. А. Зупанець, О. О. Андреева
(Харків)

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ПРЕПАРАТУ
«ФЛАРОСУКЦИН» НА ЕЛЕКТРОЛІТНИЙ ОБМІН
СТАТЕВОНЕЗРІЛИХ ЩУРІВ ЗА УМОВ
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ НИРКОВОЇ
НЕДОСТАТНОСТІ

186

T. I. Yermolenko, I. A. Zupanets, O. O. Andriyeva
(Kharkiv)

STUDY OF THE DRUG "FLAROSUKTSIN"
INFLUENCE ON THE ELECTROLYTIC EXCHANGE
IN NONVIRIPOTENT RATS WITH EXPERIMENTAL
RENAL FAILURE

ФАРМАЦЕВТИЧНА ОСВІТА

PHARMACEUTICAL EDUCATION

Н. В. Гончарук (Тернопіль)
ОСОБЛИВОСТІ ФОРМУВАННЯ ПРОФЕСІЙНОЇ
КОМПЕТЕНТНОСТІ МАЙБУТНІХ ПРОВІЗОРІВ

191

N. V. Honcharuk (Ternopil)
PECULIARITIES OF FORMING OF
PROFESSIONAL COMPETENCE OF FUTURE
PHARMACISTS

М. В. Слабий (Львів)
ЕВОЛЮЦІЯ ВИКЛАДАННЯ ПРОБЛЕМАТИКИ
УПРАВЛІННЯ У ФАРМАЦІЇ НА БАЗІ СУЧАСНИХ
НАУКОВИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

195

M. V. Slabyi (Lviv)
TRAINING EVOLUTION PROBLEMS
MANAGEMENT IN PHARMACY BASED ON THE
BASIS OF CURRENT SCIENTIFIC RESEARCH

Ю. С. Настюха (Львів)
РОЛЬ КЛІНІЧНОГО ПРОВІЗОРА НА
СУЧАСНОМУ ЕТАПІ ВПРОВАДЖЕННЯ ТА
ПІДТРИМКИ ФОРМУЛЯРНОЇ СИСТЕМИ В
СТАЦІОНАРНОМУ ЗАКЛАДІ ОХОРОНИ
ЗДОРОВ'Я

200

Yu. S. Nastyukha (Lviv)
THE ROLE OF A CLINICAL PHARMACIST AT THE
PRESENT STAGE OF IMPLEMENTATION AND
SUPPORT OF THE FORMULARY SYSTEM IN A
HOSPITAL OF PUBLIC HEALTH

О. В. Кривов'яз (Вінниця)
МЕТОДОЛОГІЯ ВИКЛАДАННЯ ОСНОВ
ФАРМАКОТЕРАПІЇ НА БАЗІ ДОКАЗОВОЇ
МЕДИЦИНИ ДЛЯ СТУДЕНТІВ ВИЩИХ
МЕДИЧНИХ НАВЧАЛЬНИХ ЗАКЛАДІВ

205

O. V. Kryvoviaz (Vinnytsia)
METHODOLOGY OF TEACHING THE
PHARMACOTHERAPEUTICS BASES
ACCORDING TO EVIDENCE-BASED MEDICINE
FOR STUDENTS IN HIGHER MEDICAL
INSTITUTIONS

ОГЛЯДИ

REVIEWS

А. Є. Демид (Тернопіль)
ВЕРБОЗІЛЛЯ ЛУЧНЕ (LYSIMACHIA
NUMMULARIA L.) ЯК ДЖЕРЕЛО ДЛЯ
ОДЕРЖАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

208

A. Ye. Demyd (Ternopil)
MONEYWORT (LYSIMACHIA NUMMULARIA L.) AS
A SOURCE FOR CREATING OF DRUGS

ОБМІН ДОСВІДОМ

EXCHANGE OF EXPERIENCE

І. В. Мальована (Тернопіль)
ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ФЛАМІФІКСУ ПРИ
ЛІКУВАННІ ГОСТРОГО ВЕРХНЬОЩЕЛЕПНОГО
СИНУСИТУ У ДОРОСЛИХ

213

I. V. Malyovana (Ternopil)
EXPERIENCE OF FLAMIFIX APPLICATION AT
TREATMENT OF AN ACUTE MAXILLARY
SINUSITIS IN ADULTS

**СИНТЕЗ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ
R-БЕНЗОЛСУЛЬФОНІЛОКСАМІДОЕТАНОВИХ КИСЛОТ**© Н. І. Банна¹, О. С. Криській¹, І. П. Банний¹, В. М. Савченко²¹Національний фармацевтичний університет, Харків²Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна

Резюме: для пошуку речовин із діуретичною, протизапальною та анальгетичною активністю здійснено синтез нової групи хімічних сполук – R-бензолсульфонілоксамідоетанових кислот. Структуру синтезованих сполук доведено методами елементного аналізу, УФ-, ІЧ- та ПМР-спектроскопії. Фармакологічні дослідження показали, що більшість сполук виявляє діуретичну, протизапальну та анальгетичну активність при низькій токсичності.

Ключові слова: R-бензолсульфонілоксамідоетанові кислоти, фармакологічна активність, токсичність.

Вступ. На сучасному етапі практична медицина має велику кількість медичних засобів для лікування і профілактики захворювань, але вони при їх застосуванні виявляють небажану побічну дію, що в більшості випадків обмежує їх застосування [10, 11].

З літературних джерел відомо, що перспективним є пошук біологічно активних сполук серед амідних та гідразидних похідних оксамінових та оксанілових кислот, а також оксамоїламінокислот [1 – 3, 6 – 8].

Мета роботи – синтез нової групи хімічних сполук – R-бензолсульфонілоксамідоетанових кислот, вивчення діуретичної, протизапальної, анальгетичної активності та дослідження залежності фармакологічної активності від будови нових сполук.

Методи дослідження. УФ-спектри синтезованих сполук зареєстровано на приладі SPECORD 200 (фірма «Analytikjena») в етанолі. ІЧ-спектри виміряно на спектрофотометрі TENSOR 27 (фірма «Bruker») у таблетках калію броміду (концентрація речовини – 0,5 %). Спектри ПМР записано у DMSO-D₆ на спектрометрі Varian Mercury VX-200, внутрішній стандарт – ТМС.

2-Метилбензолсульфонілоксамідоетанова кислота (IIIa, табл. 1).

До розчину 1,12 г (0,02 моль) калію гідроксиду в 10 мл метанолу додають 1,5 г (0,02 моль) амінооцтової кислоти. Одержаний розчин додають до розчину 2,57 г (0,01 моль) метилового естеру 2-метилбензолсульфонілоксамінової кислоти у 10 мл діоксану та залишають до зникнення лужного середовища. Осад, що випав, відфільтровують, розчиняють у 10 мл води. Розчин підкислюють НСІ (1:1) до рН 3. Осад, що випав, відфільтровують, висушать і кристалізують з етанолу. Т. пл. 156 – 158 °С. Вихід – 2,43 г.

Аналогічно одержують сполуки IIIб-к.

Гостру токсичність синтезованих сполук вивчали при внутрішньошлунковому їх введенні білим мишам [9]. Середні смертельні дози (ЛД₅₀) визначали методом Кьорбера [5].

Діуретичну активність вивчено на білих щурах-самцях лінії Вістар масою 210 – 245 г [9]. Результати досліджень наведено в таблиці 3.

Протизапальну активність нових сполук вивчали на моделі гістамінового набряку [9]. Досліді проводили на білих безпородних щурах обох статей масою 210 – 225 г (табл. 3).

Анальгетичну активність досліджували на моделі «ацетатних судом» у досліді на білих щурах масою 210 – 225 г [9] (табл. 3).

Увесь експериментальний матеріал було оброблено методом варіаційної статистики з урахуванням критерію Стьюдента [4].

Результати й обговорення. Як реагенти для синтезу R-бензолсульфонілоксамідоетанових кислот IIIa-к використано аренсульфаміди (I, схема).

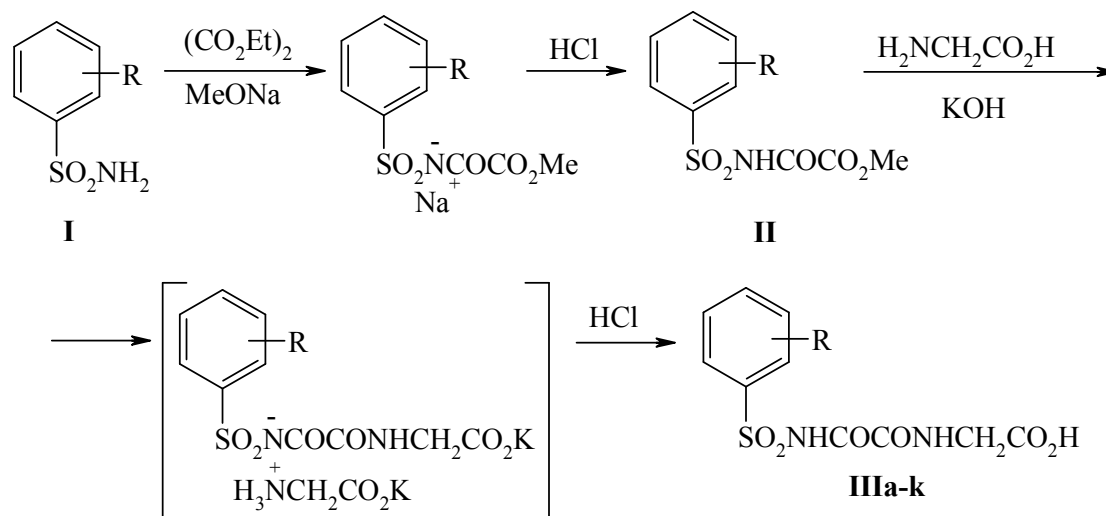
Значення R наведено в таблиці 1.

Конденсацією натрієвих солей аренсульфамідів (I) з діетиллоксалатом в абсолютному метанолі за кімнатної температури синтезовано метилові естери аренсульфонілоксамінових кислот (II). У результаті амідування естерів II амінооцтовою кислотою в присутності еквімолекулярної кількості калій гідроксиду за кімнатної температури з наступним підкисленням реакційної маси одержано R-бензолсульфонілоксамідоетанові кислоти IIIa-к.

Сполуки IIIa-к (табл. 1) – безбарвні кристалічні речовини, легко розчинні у водних лугах, а при нагріванні – у ДМФА, спирті, діоксані.

Будову сполук IIIa-к підтверджено даними елементного аналізу, УФ-, ІЧ- та ПМР-спектрів, індивідуальність – методом ТШХ (табл. 1, 2).

Схема 1.



Таблиця 1. Характеристики R-бензолсульфонілоксамідоетанових кислот

Спол.	R	Вихід, %	Т. пл. *, °C	Знайдено, %		Брутто-формула	Вирахувано, %		R _f **
				N	S		N	S	
Ша	2-CH ₃	81	156 – 158	9,66	10,88	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₆ S	9,33	10,68	0,66
б	3-CH ₃	74	162 – 164	9,48	10,82	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₆ S	9,33	10,68	0,55
в	2-OCH ₃	66	148 – 150	8,98	10,24	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₇ S	8,86	10,14	0,48
г	3-OCH ₃	75	154 – 156	8,94	10,26	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₇ S	8,86	10,14	0,64
д	2-Cl	82	202 – 204	8,92	10,22	C ₁₀ H ₉ N ₂ ClO ₆ S	8,73	10,00	0,70
е	3-Cl	68	196 – 168	8,88	10,18	C ₁₀ H ₉ N ₂ ClO ₆ S	8,73	10,00	0,67
ж	3-Br	72	178 – 180	7,82	8,97	C ₁₀ H ₉ N ₂ BrO ₆ S	7,67	8,78	0,64
з	2-CO ₂ H	78	223 – 225	8,62	9,90	C ₁₁ H ₁₀ N ₂ O ₈ S	8,48	9,71	0,51
і	2-CO ₂ CH ₃	65	220 – 222	8,32	9,48	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₈ S	8,13	9,31	0,45
к	3-CO ₂ CH ₃	67	214 – 216	8,28	9,46	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₈ S	8,13	9,31	0,66

Примітки: 1. * – кристалізують з етанолу; ** – константи R_f визначено методом ТШХ у системі розчинників: етанол-гексан-хлороформ (1:1:1) на пластинках «Silufol UV-254», проявлення парами йоду.

Таблиця 2. ІЧ- (см⁻¹) та ПМР-спектри (δ, м.ч.) R-бензолсульфонілоксамідоетанових кислот

Спол.	ІЧ-спектр, см ⁻¹ νC=O (амід I)	ПМР-спектр, δ, м.ч.				
		Н аром.	NH	-CH ₂ -	-OH	Інші протони
Ша	1688	7,42 (2H, д), 7,82 (2H, д)	9,87; 8,74	3,84 (2H, д)	11,80	2,58 (3H, с, CH ₃)
б	1682	7,62 (2H, д), 7,86 (2H, д)	9,92; 8,68	3,74 (2H, д)	11,84	2,52 (3H, с, CH ₃)
в	1704	7,47 (2H, д), 7,88 (2H, д)	10,00; 9,02	3,79 (2H, д)	12,00	3,72 (3H, д, OCH ₃)
г	1694	7,45 (2H, д), 7,90 (2H, д)	9,86; 8,73	3,82 (2H, д)	11,96	3,75 (3H, д, OCH ₃)
д	1685	7,54 (2H, д), 7,92 (2H, д)	9,93; 8,84	3,85 (2H, д)	11,88	
е	1690	7,46 (2H, д), 7,87 (2H, д)	9,88; 8,78	3,87 (2H, д)	11,92	
ж	1686	7,48 (2H, д), 7,92 (2H, д)	9,90; 8,87	3,84 (2H, д)	11,83	
з	1692	7,43 (2H, д), 7,93 (2H, д)	9,86; 9,04	3,76 (2H, д)	11,86	
і	1681	7,49 (2H, д), 7,84 (2H, д)	9,94; 8,67	3,78 (2H, д)	11,80	3,35 (3H, д, OCH ₃)
к	1687	7,47 (2H, д), 7,88 (2H, д)	9,93; 8,75	3,83 (2H, д)	11,87	3,34 (3H, д, OCH ₃)

В УФ-спектрах найінтенсивнішим є поглинання основного структурного фрагмента молекули, що містить бензолний цикл. УФ-спектри синтезованих сполук мають одну смугу поглинання при значеннях λ 204 – 220 нм, ε 6218 – 10106 л·см⁻¹·моль⁻¹.

В ІЧ-спектрах сполук Ша-к (табл. 2) виявлено смуги поглинання в ділянці 1704 – 1681 см⁻¹, які відповідають валентним коливанням карбонільної групи (I амідна смуга). Смуги поглинання у ділянці 1588 – 1525 см⁻¹ належать до деформаційних коливань NH-групи (II амідна смуга), а при

3378 – 3312 cm^{-1} та 3296 – 2998 cm^{-1} – до валентних коливань NH-групи. Валентні коливання у ділянці 3166 – 2978 cm^{-1} відповідають гідроксильній групі. В ІЧ-спектрах сполук також наявний дублет смуги асиметричних (1372 – 1360 cm^{-1}) та симетричних (1174 – 1160 cm^{-1}) коливань SO_2 -групи. В ІЧ-спектрах нових речовин також наявні смуги, характерні для замісників у бензолному циклі: смуги коливання зв'язків C–Cl (786 – 742 cm^{-1}) та C–Br (612 – 536 cm^{-1}).

У ПМР-спектрах сполук IIIa-к (табл. 2) присутня група сигналів при 7,93 – 7,42 м.ч., яка відповідає протонам ароматичної системи. Дублет сигналів метилової групи спостерігається при 3,87

– 3,76 м.ч. У слабкому полі з хімічним зсувом 10,00 – 9,94 м.ч. та 9,04 – 8,67 м.ч. знаходяться сигнали NH-груп, а в слабшому полі з хімічним зсувом 12,00 – 11,80 м.ч. виявляють протони карбоксильної групи у вигляді широкого синглету.

Проведені дослідження показали, що гостра токсичність групи сполук, які вивчали, перебувала у діапазоні 1988 – 2180 мг/кг (табл. 3). Найменш токсичною виявилась 2-карбоксибензолсульфонілоксамідоетанова кислота IIIз, ЛД₅₀ якої становить 2180 мг/кг. Найтоксичнішою виявилась сполука IIIа, яка містить у положенні 2 бензолного кільця метильний радикал, ЛД₅₀ її дорівнює 1988 мг/кг.

Таблиця 3. Діуретична, протизапальна, анальгетична активність та гостра токсичність R-бензолсульфонілоксамідоетанових кислот

Спол.	Активність				ЛД ₅₀ , мг/кг
	діуретична, % у дозі 0,01 ЛД ₅₀		протизапальна, % у дозі 10 мг/кг	анальгетична, % у дозі 50 мг/кг	
	через 2 год	через 4 год			
IIIа	112,7	128,4	22,4	19,5	1988
б	99,6	114,2	18,6	21,2	2006
в	67,2	93,3	10,2	16,4	2118
г	75,5	99,2	15,4	12,6	2160
д	126,8	141,2	–	8,7	2048
е	128,3	155,4	–	–	2084
ж	101,4	122,6	51,8	49,8	2110
з	168,8	179,6	22,6	14,6	2180
і	82,6	94,2	17,7	10,2	2012
к	76,8	101,4	14,4	16,8	2064
Гіпотіазид	158,9	169,4			1175
Фуросемід	322,1	404,2			1000
Адіурекрин	55,3	56,8			
Анальгін			50,6	48,4	1197
Диклофенак			56,8	53,2	360

Результати вивчення діуретичної активності показали, що більшість синтезованих сполук в умовах водного навантаження збільшували видільну функцію нирок у середньому на 14,2 – 79,6 % (табл. 3). Виразу діуретичну активність, яка перевищувала дію гіпотіазиду, виявила сполука, яка містить у положенні 2 бензолного циклу карбоксильну групу – IIIз. Вказана сполука за 2 год збільшувала діурез на 68,8 %, а за 4 год – на 79,8 %. Заміна карбоксильної групи на інші радикали призводить до зменшення діуретичної активності.

Аналіз результатів вивчення протизапальної активності показав, що більшість досліджених сполук зменшувала розвиток експериментального набряку у середньому на 10,2 – 51,8% (табл. 3). Найвираженіший антиексудативний ефект проявила сполука IIIж, яка містить у положенні 3 бензолного ядра атом бром. Вказана сполука пригнічувала розвиток набряку на

51,8 %, що дорівнює дії анальгину та не досягає дії диклофенаку. При введенні у бензолне ядро інших радикалів зменшується протизапальна активність.

Анальгетичну активність більшості синтезованих сполук встановлено на рівні 8,7 – 49,8 %. Найвищу активність проявила сполука IIIж, яка містить у положенні 3 бензолного кільця атом бром. Вказана сполука зменшувала больову чутливість на хімічний подразник на 49,8 % що дорівнює дії анальгину. Активність сполук зменшується при введенні у бензолне кільце інших радикалів.

Висновки. 1. Здійснено синтез нової групи хімічних сполук – R-бензолсульфонілоксамідоетанових кислот, структуру яких підтверджено елементним аналізом, УФ-, ІЧ- та ПМР-спектрами.

2. У результаті фармакологічного скринінгу виявлено речовини, які за активністю однакові або перевищують дію препаратів порівняння.

Література

1. Альрахові Х. Синтез та біологічна активність аренсульфонілоксамоїл- та аренсульфогідрозидооксаліл-амінокислот та їх солей з 2-етокси-6,9-діаміноакридином / Х. Альрахові, Г. П. Петюнін, І. Л. Дикий // Фармац. журн. – 2008. – № 5. – С. 62–67.
2. Банний І. П. Синтез та діуретична активність карбоксиметиламідів 4-(N-R-оксамідосульфоніл)-оксанілових кислот // І. П. Банний, Б. А. Самура, В. Б. Бондар // Запоріж. мед. журн. – 2004. – № 6(27). – С. 132–135.
3. Банний І. П. Синтез, свойства и диуретическая активность ϵ -карбоксиамиламидов R-бензолсульфогидрозидов щавелевой кислоты / И. П. Банний, Б. А. Самура, А. А. Бойко // Ліки України. – 2004. – № 9. – С. 86–90.
4. Беленький М. Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. – 2-е изд. – Л. : Медицина, 1963. – С. 99–107.
5. Гацура В. В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ. – М. : Медицина, 1977. – 131 с.
6. Синтез, гостра токсичність та діуретична активність γ -(R-бензолсульфонілоксамідо)бутанових кислот / В. А. Георгіянци, Н. І. Банна, В. М. Савченко, І. П. Банний // Вісник фармації. – 2007. – № 4 (52). – С. 3–8.
7. Синтез, гостра токсичність та біологічні властивості γ -(R-бензолксамідо)-бутанових кислот та ρ -(R-бензолсульфонілоксамідо)бутанових кислот / В. А. Георгіянци, Н. І. Банна, В. М. Савченко, І. П. Банний // Фармацевтичний журнал. – 2010. – № 2. – С. 34–40.
8. Протизапальна та анальгетична активність γ -(R-бензолсульфонілоксамідо)бутанових кислот / В. А. Георгіянци, Н. І. Банна, В. М. Савченко, І. П. Банний // Укр. вісник психоневрології. – 2008. – Т. 16, вип. 3 (56), додаток. – С. 69–71.
9. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рекомендації / за ред. О. В. Стефанова. – К. : Авіцена, 2001. – 528 с.
10. Машковский М. Д. Лекарственные средства: В 2-х томах. – 14-е изд. – М. : Новая волна, 2003. – Т. 1. – 540 с., Т. 2. – 608 с.
11. Чекман И. С. Осложнения фармакотерапии. – Киев : «Здоров'я», 1980. – 236 с.

СИНТЕЗ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ R-БЕНЗОЛСУЛЬФОНИЛОКСАМИДОЭТАНОВЫХ КИСЛОТ

Н. И. Банная¹, О. С. Крыськив¹, И. П. Банний¹, В. Н. Савченко²

¹Национальный фармацевтический университет, Харьков

²Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина

Резюме: с целью поиска веществ с диуретической, противовоспалительной и анальгетической активностью осуществлен синтез новой группы химических соединений – R-бензолсульфонілоксамідоетанових кислот. Структура синтезированных соединений доказана методами элементного анализа, УФ-, ИК- и ПМР-спектроскопии. Фармакологические исследования показали, что большинство соединений проявляют диуретическую, противовоспалительную и анальгетическую активность при низкой токсичности.

Ключевые слова: R-бензолсульфонілоксамідоетановые кислоты, фармакологическая активность, токсичность.

SYNTHESIS AND RESEARCH OF PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF R-BENZENESULPHONYLOXAMIDOETHANOIC ACIDS

N. I. Banna¹, O. S. Kryskiv¹, I. P. Banniy¹, V. M. Savchenko²

National University of Pharmacy¹, Kharkiv

Kharkiv National University By V. N. Karazin²

Summary: with the purpose of search of substances with diuretic, antiinflammatory and analgesic activity the synthesis of a new group of R-benzenesulphonyloxamidoethanoic acids was carried out. The structure of synthesized compounds was confirmed by methods of elemental analysis, UV-, IR- and NMR-spectroscopy. The pharmacologic researches showed that the majority of synthesized compounds displays diuretic, antiinflammatory and analgesic activity and low toxicity.

Key words: R-benzenesulphonyloxamidoethanoic acids, pharmacological activity, toxicity.

Рекомендована д. фармац. наук, проф. Р. Б. Лесиком
УДК 547.551.42:54.06:530.145

IN SILICO ПІДХОДИ ДО РАЦІОНАЛЬНОГО ДИЗАЙНУ ПОХІДНИХ ТІАЗОЛОПІРИДИНУ ЯК ПЕРСПЕКТИВНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЗАСОБІВ

© В. В. Огурцов, Т. І. Чабан, О. В. Кленіна, І. Г. Чабан, Й. Д. Комариця

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Резюме: проведено кореляційний аналіз залежності антиексудативної активності 36 сполук, що є похідними 5,7-диметил-6-фенілазо-3*H*-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ону, від різних типів молекулярних дескрипторів. Результати QSAR-аналізу свідчать про суттєвий вплив топологічної та геометричної тривимірної будови молекул на величини антиексудативної активності досліджуваних сполук. За результатами проведеного гнучкого молекулярного докінгу було підтверджено можливість утворення стійких комплексів похідних тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ону з COX-2 як за рахунок утворення водневих зв'язків між відповідними атомами та функціональними групами ліганду і мішені, так і за рахунок суттєвої електростатичної взаємодії між ними.

Ключові слова: 3*H*-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-он, QSAR-аналіз, молекулярні дескриптори, молекулярний докінг.

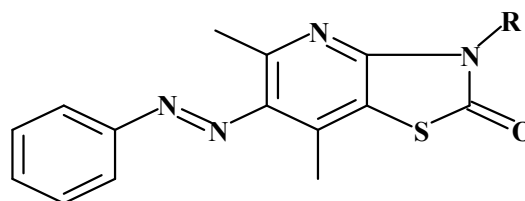
Важливим напрямком розвитку сучасної медичної хімії є розробка та удосконалення теоретичних (*in silico*) методів дослідження механізмів дії лікарських засобів, передбачення їх активності, віртуального дизайну нових препаратів. Досконалість алгоритмів програмування й моделювання дають можливість застосовувати комп'ютерні технології практично на всіх етапах фармакологічних і фармацевтичних досліджень з розробки лікарських засобів [1, 2]. *In silico* підходи дозволяють кількісно оцінити залежність фізико-хімічних характеристик процесів взаємодії лікарських засобів із біологічними системами від параметрів будови їх молекул та їх комплексів з біологічними рецепторами, враховуючи їх специфічність. Отримані закономірності можуть бути використані для прогнозування активності нових сполук та раціонального дизайну нових ефективних лікарських засобів. Поеднання методів комбінаторної хімії та високоефективного фармакологічного скринінгу дозволило ідентифікувати велику групу клітинних біомішеней, що стало ключовим фактором бурхливого розвитку фармакологічного потенціалу конденсованих похідних тіазолу і тіазолідону та знайшло відображення у відкритті нових фармакологічних ефектів зазначених сполук та розвитку раніше встановлених, шляхом деталізації особливостей механізмів дії на рівні «ліганд-рецептор» [3–10].

Мета роботи – встановлення кількісних закономірностей зв'язку між біологічною активністю похідних 5,7-диметил-6-фенілазо-3*H*-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ону та параметрами їх молекулярної будови, а також можливих механізмів біологічної дії із використанням *in silico* методів, окреслення основних напрямків для раціональ-

ного дизайну похідних даного класу шляхом оптимізації структур «сполук-лідерів» для подальшого спрямованого синтезу нових біологічно активних речовин.

Для досліджень було вибрано 36 речовин – похідних 5,7-диметил-6-фенілазо-3*H*-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ону, синтезованих на кафедрі загальної, біонеорганічної та фізколоїдної хімії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького [11, 12], базовою гетероциклічною структурою яких є конденсований тіазолопіридиновий біцикл. Молекули всіх досліджуваних речовин містять 6-фенілазо-групу у С6-положенні базового гетероциклу та замісники різної природи з N3 положенні.

Загальна структура молекул досліджуваних речовин



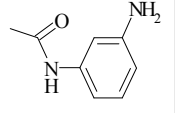
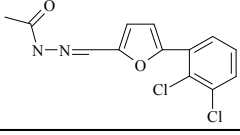
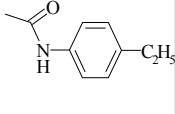
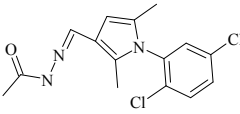
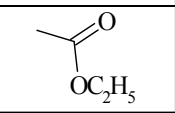
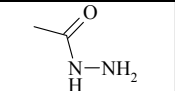
Вивчення впливу синтезованих речовин на перебіг ексудативної фази запалення проводили на основі карагенінової моделі запального набряку лап білих щурів. Структура замісників у N3 положенні молекул досліджуваних речовин та результати фармакологічних досліджень наведено в таблиці 1.

Оптимізацію структур досліджуваних речовин здійснювали методами молекулярної механіки MM+ та напівемпіричним AM1 з оптимізацією за Флетчером-Рівесом, використовуючи програмний пакет HyperChem 7.5 [13], а пошук та обчис-

Таблиця 1. Структура замісників у N3 положенні молекул досліджуваних речовин та величини їх протизапальної активності

Шифр сполуки	Структура замісників в N3 положенні	Величина антиексудативної активності, %	lg %	Шифр сполуки	Структура замісників в N3 положенні	Величина антиексудативної активності, %	lg %
1	H	57	1,7559	20		42	1,6232
2		54	1,7324	21		39	1,5911
3	C ₃ H ₅	42	1,6232	22		36	1,5563
4	n-C ₃ H ₇	45	1,6532	23		38	1,5798
5	i-C ₃ H ₇	47	1,6721	24		42	1,6232
6	n-C ₅ H ₁₁	50	1,6990	25		45	1,6532
7	i-C ₅ H ₁₁	48	1,6812	26		39	1,5911
8	C ₂ H ₄ Cl	36	1,5563	27		37	1,5682
9		35	1,5441	28		55	1,7404
10		28	1,4472	29		41	1,6128
11		31	1,4914	30		36	1,5563
12		33	1,5185	31		50	1,6990
13		29	1,4624	32		47	1,6721
14		32	1,5051	33		45	1,6532
15		39	1,5911	34		53	1,7243

Продовження табл. 1

Шифр сполуки	Структура замісників в N3 положенні	Величина антиексудативної активності, %	Ig %	Шифр сполуки	Структура замісників в N3 положенні	Величина антиексудативної активності, %	Ig %
16		33	1,5185	35		67	1,8261
17		39	1,5911	36		71	1,8513
18		44	1,6435		Ібупрофен	40	1,6021
19		40	1,6021		Вольтарен	52	1,7160

лення структур конформаційних ізомерів – методом ММ+. Значення ациклічних торсійних кутів та гнучкості торсійних кутів у циклах задано у межах $\pm 10-180^\circ$. Аналіз структур з мінімальною енергією дозволив встановити, що всі атоми базового гетероциклу, азогрупи та з'єданого з нею фенільного кільця лежать практично в одній площині із значеннями торсійних кутів між площинами від $-179,93$ до $0,43^\circ$. Існування ізомерів можливе за рахунок зміни конформацій радикалів у N3 положенні гетероциклу, при цьому величини торсійних кутів між площинами циклу та з'єданого з ним атома Карбону у складі радикала зростають при переході від сполук з алкільними радикалами ($0,572^\circ$) до етилового естеру ацетатної кислоти ($4,939^\circ$) та похідних ацетаміду ($5,284^\circ$ для сполуки **9**). Аналогічним чином зростають величини торсійних кутів для наступних атомів Карбону у складі радикала: від $-0,609^\circ$ для замісників алкільної природи до $89,631^\circ$ у похідних ацетаміду.

Величини молекулярних дескрипторів сполук були згенеровані програмою E-DRAGON [14, 15], що дозволяє обчислити більше 1600 молекулярних дескрипторів. При цьому залежно від розмірності структури, що використовується для їх розрахунку, обчислено такі групи дескрипторів: 0D, що не залежать від порядку з'єднання атомів у молекулі та існування конформерів (брутто-формула молекули, молекулярна маса, число атомів та зв'язів певного типу); одинимірні 1D, що містять інформацію про кількість та склад структурних фрагментів, їх розрахунок не залежить від інформації про структуру молекули в цілому; двовимірні 2D (конституційні і топологічні, визначення яких базується на дослідженні структурного

графа молекули); тривимірні 3D (властивості, що визначаються просторовою структурою молекули та геометричними координатами атомів).

У даній роботі вибір оптимального набору молекулярних дескрипторів здійснювали з використанням ієрархічного послідовного алгоритму та методу множинної лінійної регресії (MLR – Multiple Linear Regression) для одержання QSAR-моделей з використанням програми BuiltQSAR [16], причому дескриптори з різних груп спочатку використовували для побудови окремих моделей, а потім дескриптори, що найповніше описують зміну біологічної активності, використано для одержання змішаних моделей. Це дозволило вибрати одно- або багатопараметричну модель з максимальним значенням коефіцієнта кореляції (r) та мінімальною величиною стандартного відхилення (s) і суми квадратів похибки прогнозування S_{PRESS} . Дескриптори з високою парною кореляцією, визначені на основі аналізу кореляційної матриці, виключено з багатовимірного дескрипторного простору. Вибрані моделі в подальшому досліджували на підтвердження адекватності за допомогою коефіцієнта Фішера (F) та оцінювання їх прогнозуючої здатності за допомогою коефіцієнта крос-валідації Q^2 . Прогнозуючу здатність QSAR-моделей можна визначити шляхом внутрішньої або зовнішньої валідації. У даній роботі ми здійснили розподіл загальної вибірки сполук на навчальну і контрольну за критерієм величини їх протизапальної активності, вираженої у формі десятикового логарифму рівня пригнічення запальної реакції. Усі сполуки були розташовані в порядку зменшення активності та розділені на 6 груп (кількість сполук у навчальній вибірці ста-

новить 75 % від їх загальної кількості, а у контрольній – 25 %). Неоднакову кількість сполук у кожній групі можна пояснити тим, що для ряду сполук значення протизапальної активності є близькими за величиною або однаковими. З кожної групи по 1 або 2 сполуки були віднесені до контрольної вибірки, а решта складала навчальну, причому кількості сполук з невисоким,

помірним та високим рівнями активності у кожній вибірці є приблизно однаковим. Результати розподілу загальної вибірки на навчальну і контрольну наведено у таблиці 2.

QSAR-моделі, побудовані з використанням 2D молекулярних дескрипторів (табл. 3), характеризуються високими значеннями r , F і Q^2_{Loo} (табл. 4, 5).

Таблиця 2. Склад навчальної та контрольної вибірки сполук для проведення QSAR-аналізу

Номер групи	К-сть сполук у групі	Шифри сполук у вибірці		Номер групи	К-сть сполук у групі	Шифри сполук у вибірці	
		навчальна	контрольна			навчальна	контрольна
1	6	36	35	4	6	29	15
		1	2			19	
		28				17	
		34				21	
2	5	6	7	5	6	26	
		31				23	22
		5				27	
		32				8	
3	7	4	25	6	6	30	
		33	3			9	
		18				12	16
		20				14	13
		24				11	
						10	

Таблиця 3. Характеристика 2D молекулярних дескрипторів

Назва дескриптора	Підгрупа	Опис дескриптора
GATS7m	2D автокореляційні	Автокореляційний коефіцієнт Гері з лагом 7, зважений за атомною масою
GATS8m	2D автокореляційні	Автокореляційний коефіцієнт Гері з лагом 8, зважений за атомною масою
MATS4m	2D автокореляційні	Просторовий автокореляційний коефіцієнт Морана з лагом 4, зважений за атомною масою
MATS4e	2D автокореляційні	Просторовий автокореляційний коефіцієнт Морана з лагом 7, зважений за електронегативністю
MSD	Топологічні	Індекс середньоквадратичної відстані (індекс Балабана)
DECC	Топологічні	Ексцентрик
Xt	Топологічні	Індекс зв'язуваності загальної структури
T(O..Cl)	Топологічні	Сума топологічних відстаней між атомами Оксигену та Хлору

Таблиця 4. Одно-, дво- і трипараметричні 2D QSAR-моделі: протизапальна, $\lg\% = a \cdot X_1 + b \cdot X_2 + c \cdot X_3 + d$

Модель	a	X_1	b	X_2	c	X_3	d
1.2	- 0,3138	GATS7m	–	–	–	–	2,0150
2.2	- 0,2208	GATS8m	–	–	–	–	1,9289
3.2	0,4487	MATS4e	- 0,2549	GATS7m	–	–	2,0291
4.2	1,5502	MATS4m	- 0,2748	GATS7m	–	–	2,0855
5.2	7,7606	MSD	- 0,0954	DECC	0,0071	T(O..Cl)	- 0,1349
6.2	0,5536	MATS4e	5,2976	MSD	0,0048	T(O..Cl)	0,3746
7.2	1,9729	Xt	7,2909	MSD	0,0073	T(O..Cl)	- 0,6655

Таблиця 5. Статистичні характеристики 2D QSAR-моделей

Модель	<i>n</i>	<i>R</i>	<i>s</i>	<i>F</i>	Q^2_{LOO}	S_{PRESS}	<i>p</i>	SDEP
1.2	27	0,812	0,053	48,295	0,603	0,058	< 0,0001	0,057
2.2	27	0,725	0,063	27,752	0,437	0,069	< 0,0001	0,067
3.2	27	0,877	0,045	40,045	0,699	0,051	< 0,0001	0,049
4.2	27	0,873	0,046	38,370	0,691	0,052	< 0,0001	0,050
9.2	27	0,917	0,038	40,604	0,768	0,046	< 0,0001	0,043
10.2	27	0,913	0,039	38,187	0,775	0,045	< 0,0001	0,043
11.2	27	0,911	0,039	37,564	0,739	0,049	< 0,0001	0,046

2D дескриптори розраховуються на основі опису структурної формули сполуки за допомогою молекулярного графа *G*, що є двовимірним зображенням молекули (вершини відповідають атомам, а ребра – хімічним зв'язкам молекули). При цьому до уваги беруть лише скелетні атоми (без урахування атомів Гідрогену) та зв'язки між ними. Для оцінки топологічних індексів найчастіше застосовують матрицю суміжності *A(G)* та матрицю відстаней *D(G)*. Елементи матриці суміжностей a_{ij} дорівнюють 1 (якщо вершина *i* зв'язана із вершиною *j* ребром) або 0 (якщо ці вершини безпосередньо не зв'язані). При цьому кількість значень значень 1 в *i*-му рядку або *j*-му стовбчику матриці дорівнюють степеню вершини. Кожний елемент d_{ij} матриці відстаней *D(G)* (топологічна відстань) є кількістю ребер, що з'єднують вершини *i* та *j* за найкоротшим шляхом $\min p_{ij}$:

$$d_{ij} = \begin{cases} \min p_{ij} & (i \neq j) \\ 0 & (i = j) \end{cases}$$

2D автокореляційні дескриптори [17] обчислюються з молекулярного графа, базуючись на величині автокореляційної функції *ATS(d)* (Autocorrelation of Topological Structure):

$$ATS(d) = \sum_{i=1}^A \sum_{j=1}^A \delta_{ij} \cdot (\omega_i \cdot \omega_j)_d, \text{ де } d \text{ – відповідний}$$

лаг, або кількість топологічних відстаней в одиничному фрагменті молекулярного графа, може приймати значення від 1 до максимальної топологічної відстані у молекулі; *A* – кількість

атомів у молекулі; $\delta_{ij} = \begin{cases} 0 & (d_{ij} \neq d) \\ 1 & (d_{ij} = 0) \end{cases}$ – дельта Кронекера; ω_i, ω_j – фізико-хімічні властивості томів *i* та *j* (атомні маси *m*, поляризованість *p*, електро-негативність *e*, ван-дер-Ваальсовий об'єм *v*).

Таким чином, 2D автокореляційні дескриптори обчислюють з молекулярних графів шляхом сумування добутків властивостей термінальних (кінцевих) атомів у молекулярному фрагменті на

довжину фрагмента (лаг).

Просторові 2D автокореляційні індекси Морана обчислюють за формулою:

$$I(d) = \frac{\frac{1}{\Delta} \cdot \sum_{i=1}^A \sum_{j=1}^A \delta_{ij} \cdot (\omega_i - \bar{\omega}) \cdot (\omega_j - \bar{\omega})}{\frac{1}{A} \cdot \sum_{i=1}^A (\omega_i - \bar{\omega})^2}, \text{ де } \bar{\omega} \text{ – се-}$$

реднє значення певної властивості даного атома, обчислене для атомів усієї молекули; $\Delta = \sum \delta_{ij}$ – число пар вершин молекулярного графа, топологічна відстань між якими дорівнює *d*.

Автокореляційні індекси Морана зазвичай приймають значення в інтервалі [-1, +1], при цьому позитивні автокореляції відповідають додатним значенням індексів Морана, тоді як негативні автокореляції відповідають від'ємним значенням цих індексів.

Просторові 2D автокореляційні індекси Гері обчислюють за формулою:

$$C(d) = \frac{\frac{1}{2\Delta} \cdot \sum_{i=1}^A \sum_{j=1}^A \delta_{ij} \cdot (\omega_i - \omega_j)^2}{\frac{1}{(A-1)} \cdot \sum_{i=1}^A (\omega_i - \bar{\omega})^2}$$

2D автокореляційні коефіцієнти Гері є функцією відстані і можуть змінюватись в межах від 0 до ∞. При цьому сильні взаємні кореляції властивостей атомів відповідають низьким значенням індексу Гері, зазвичай від 0 до 1, тоді як негативні взаємні кореляції – значенням коефіцієнта Гері більше 1, тобто твердження «автокореляція відсутня» відповідає рівності $C(d) = 1$.

Таким чином, 2D автокореляційні дескриптори, що представляють топологічну структуру сполук, описують взаємну кореляцію певних властивостей атомів в інтервалах, що дорівнюють сумі топологічних відстаней *y* у відповідних структурних фрагментах.

Топологічні дескриптори MSD і DECC можна обчислити, виходячи з матриці відстаней молекулярного графа. Максимальне значення еле-

мента матриці відстаней у ряду i називають ексцентриситетом атома η_i , який визначає максимальну топологічну відстань від вершини i до усіх інших вершин графа: $\eta_i = \max_j(d_{ij})$. Топологічний дескриптор ексцентриситета молекули визначається як сума ексцентриситетів всіх її

атомів: $\eta = \sum_{i=1}^A \eta_i$, а середнє значення ексцентриситета молекули дорівнює: $\bar{\eta} = \frac{1}{A} \sum_{i=1}^A \eta_i$. Топологічний дескриптор DECC (ексцентрик молекули) обчислюють за формулою:

DECC = $\Delta\eta = \frac{1}{A} \sum_{i=1}^A |\eta_i - \bar{\eta}|$.

Топологічний дескриптор MSD (індекс середньоквадратичної відстані) обчислюють за формулою:

$$\text{MSD} = \frac{\left(\sum_{i=1}^A \sum_{j=1}^A (d_{ij}^2) \right)^{1/2}}{A \cdot (A-1)} = \left(\frac{\sum_{k=1}^D k \cdot f \cdot k^2}{\sum_{k=1}^D k \cdot f} \right)^{1/2}, \text{ де } k^f$$

– кількість топологічних відстаней порядку k у молекулярному графі;

D – топологічний діаметр, $D = \max_i(z_i)$.

Індекс MSD зменшується із зростанням розгалуженості молекули. Цей дескриптор чутливий до структурних характеристик молекули: розміру, форми, симетрії, розгалуженості і циклічності, а також може кодувати інформацію стосовно типів атомів та порядків зв'язків.

X_i – індекс зв'язуваності загальної структури, що вираховується для всіх вершин молекулярного графа за формулою: $X_i = \left(\sum_{j=1}^A \delta_{ij} \right)^{-1/2}$, де δ_i

– степінь певної вершини i у графі. Таким чином, дескриптор X_i дорівнює кількості зв'язків, що з'єднують атом i зі всіма іншими атомами. При цьому сумування проводять по всіх ребрах молекулярного графа, а величина індекса зв'язуваності загальної структури визначає розгалуженість молекули.

лекулярного графа, а величина індекса зв'язуваності загальної структури визначає розгалуженість молекули.

Одержані з використанням 2D дескрипторів рівняння багатопараметричної регресії містять величини MATS4m, MATS4e, GATS2v, T(O..Cl), для яких коефіцієнти регресії мають додатні значення, та величини дескрипторів GATS7m, GATS8m з від'ємними знаками відповідних коефіцієнтів регресії. Таким чином, протизапальна активність досліджуваних сполук зростає при збільшенні величин дескриптора GATS2v, зменшенні величин від'ємних значень дескрипторів MATS4m і MATS4e та при зменшенні величин дескрипторів GATS7m і GATS8m. Активність зростає також при збільшенні величини суми топологічних відстаней між атомами Оксигену і Хлору, що відповідає зростанню величини дескриптора T(O..Cl).

Отже, присутність у молекулах досліджуваних речовин структурних фрагментів із сумою топологічних відстаней (лагом), рівною 2 або 4 (дескриптори MATS4m, MATS4e, GATS2v) та із термінальними (кінцевими) атомами з найбільшою атомною масою, електронегативністю та ван-дер-Ваальсовим об'ємом, відповідно, збільшують значення цих дескрипторів, що, у свою чергу, відповідає зростанню протизапальної активності сполук. Дескриптори GATS7m і GATS8m вказують на присутність у молекулах речовин структурних фрагментів із сумою топологічних відстаней (лагом) 7 і 8, у яких термінальні атоми мають найменші атомні маси.

Топологічні дескриптори MSD і X_i вносять додатній внесок у величину активності, тоді як коефіцієнт регресії для дескриптора DECC має від'ємний знак. Отже, активність зростає при збільшенні розмірів та розгалуженості молекул, проте середнє по всіх атомах відхилення максимальної топологічної відстані у молекулах від її середнього значення повинно зменшуватись, тобто довжини ребер у графі повинні бути приблизно однаковими.

Дво- і трипараметричні QSAR-моделі, одержані з використанням 3D дескрипторів (табл. 6) та їх статистичні характеристики, наведено у таблицях 7 і 8.

Таблиця 6. Характеристика 3D молекулярних дескрипторів

Назва дескриптора	Підгрупа	Опис дескриптора
G(O..Cl)	Геометричні	Сума геометричних відстаней між атомами Оксигену і Хлору
HATS8m	GETAWAY	Зважена системою важелів автокореляція з лагом 8 / зважена за масою
Mor21m	3D-MoRSE	Сигнал 21 / зважений за масою
Mor29u	3D-MoRSE	Сигнал 29 / незважений
Gu	WHIM	Індекс загальної симетрії / незважений
G3u	WHIM	Спрямований WHIM індекс симетрії 3-ї компоненти
Gm	WHIM	Індекс загальної симетрії / зважений за масою

Таблиця 7. Дво- і трипараметричні 3D QSAR-моделі: протизапальна, $\lg\% = a \cdot X_1 + b \cdot X_2 + c \cdot X_3 + d$

Модель	<i>a</i>	<i>X</i> ₁	<i>b</i>	<i>X</i> ₂	<i>c</i>	<i>X</i> ₃	<i>d</i>
1.3	0,0062	G(O..Cl)	- 1,5220	HATS8m	–	–	1,7914
2.3	0,0050	G(O..Cl)	0,2377	Mor21m	–	–	1,7283
3.3	0,0078	G(O..Cl)	- 0,2958	Mor29u	–	–	1,6690
4.3	0,0067	G(O..Cl)	0,6813	Gu	- 1,3087	HATS8m	1,6369
5.3	0,0066	G(O..Cl)	0,1345	G3u	- 1,3024	HATS8m	1,7307
6.3	0,0067	G(O..Cl)	0,6405	Gm	- 1,3276	HATS8m	1,6581

Таблиця 8. Статистичні характеристики 3D QSAR-моделей

Модель	<i>n</i>	<i>R</i>	<i>s</i>	<i>F</i>	<i>Q</i> ² _{LOO}	<i>S</i> _{PRESS}	<i>p</i>	SDEP
1.3	27	0,899	0,041	50,636	0,768	0,045	< 0,0001	0,043
2.3	27	0,829	0,052	26,379	0,611	0,058	< 0,0001	0,056
3.3	27	0,827	0,052	26,000	0,604	0,059	< 0,0001	0,056
4.3	27	0,929	0,035	48,611	0,814	0,041	< 0,0001	0,039
5.3	27	0,928	0,036	47,436	0,802	0,042	< 0,0001	0,040
6.3	27	0,927	0,036	47,055	0,800	0,043	< 0,0001	0,040

WHIM (Weighted Holistic Invariant Molecular descriptors) – зважені цілісні інваріантні молекулярні дескриптори, які одержано в результаті аналізу методом основних компонент зваженої матриці, побудованої на основі відцентрованих атомних координат для найбільш енергетично вигідної конформації молекули. При цьому використовують 6 важелів *w* – незважені (*u*), атомні маси (*m*), ван-дер-Ваальсові об'єми (*v*), атомні електронегативності (*e*), атомні поляризованості (*p*) та електростатичні індекси (*s*). Для кожної зваженої схеми *w* на підставі трьох основних компонент *t_m* (*m* = 1,2,3) розраховують 11 напрямлених дескрипторів, що містять інформацію про розмір (L1*w*, L2*w*, L3*w*), форму (P1*w*, P2*w*), симетрію молекул (G1*w*, G2*w*, G3*w*) та розподіл (доступність) у них атомів (E1*w*, E2*w*, E3*w*), а також 6 глобальних дескрипторів (T*w*, A*w*, G*w*, K*w*, D*w*, V*w*), які визначаються з напрямлених дескрипторів та різним чином характеризують загальну форму молекул. Осьова симетрія атомів у молекулі за новими внутрішніми осями координат (осями трьох основних компонент) можна обчислити за рівнянням

$$\gamma_m = \left\{ 1 - \left[\frac{n_s}{A} \cdot \log_2 \frac{n_s}{A} + n_a \cdot \left(\frac{1}{A} \cdot \log_2 \frac{1}{A} \right) \right] \right\}^{-1}, \quad m =$$

1, 2, 3, де *n_s* – кількість симетричних атомів вздовж осей основних компонент, *n_a* – кількість несиметричних атомів, *A* – число атомів у молекулі. Тоді індекси загальної симетрії молекули обчислюють так: $G = (\gamma_1 \cdot \gamma_2 \cdot \gamma_3)^{1/3}$.

Значення індексів загальної симетрії прямують до 1, якщо атоми в молекулі розташовані симетрично вздовж кожної осі, і до 0, якщо ато-

ми мають низьку симетрію відносно хоча б однієї з осей основних компонент.

3D-MoRSE (3D Molecule Representation of Structures based on Electron diffraction) дескриптори розраховуються з моделі ІЧ-спектра з використанням загальної функції розсіювання. Звичайно MoRSE дескриптор позначається як *Mors_w* де *s* та *w* приймають значення $1 \leq s \leq 32$, *w* – відповідний атомний важель. Вираз загальної функції розсіювання, *G(s)*, було одержано у вигляді специфічного аналітичного сигналу дифракції рентгенівських променів та електронів відомими молекулярними структурами:

$$G(s) = \sum_{i=1}^A f_i \cdot \exp(2\pi i \cdot r_i \cdot s), \quad \text{де } G(s) \text{ – розсіювання електронів у різних напрямках групою з } A \text{ атомів, що розташовані в точці } r_i; s \text{ – величина, що визначає кут розсіювання, } s = 4\pi \cdot \sin(\theta/2)/\lambda, \text{ де } \theta \text{ – кут розсіювання, } \lambda \text{ – довжина хвилі пучка електронів; } f_i \text{ – фактор форми, що бере до уваги залежність напрямку розсіювання від сферичного об'єму певного розміру. Рівняння для } G(s) \text{ використовують у модифікованій формі:}$$

$$Mor(s, w) = I(s, w) = \sum_{i=2}^n \sum_{j=1}^{i-1} w_i w_j \sin(\pi r_{ij}) / (s r_{ij}),$$

де *I(s, w)* – інтенсивність розсіювання електронів; *r_{ij}* – евклідова відстань між атомами *i* та *j*; *w_i* і *w_j* – маса атомів *i* та *j* відповідно.

Для одержання дескрипторів уніфікованого розміру, розподіл інтенсивності *I(s, w)* визначено як дискретний, її величини розраховують в послідовності рівномірно розподілених значень – 32 або 64 в діапазоні *s* 1 – 31 Å. Зрозуміло, що чим більшим є число значень, тим вищою є

роздільча здатність тривимірного представлення молекули.

GETAWAY (GEometry, Topology, and Atom-Weights Assembly) дескриптори – це молекулярні дескриптори, що поєднують геометричну, топологічну і хімічну інформацію про структуру молекули, які одержують з матриці молекулярного впливу. Існують два набори дескрипторів цього типу: *H*-GETAWAY, що визначаються з *H*-матриці молекулярного впливу (*HATSkw*, *Hkw*) та *R*-GETAWAY, які визначаються з *R*-матриці впливу/відстані (*Rkw* and *R*kw*), де $1 \leq k \leq 8$, і $w = f(u, m, v, e, p)$. *AT*S дескриптори розраховуються для молекули, що містить атоми Гідрогену. *H*-матриця молекулярного впливу будується так. Нехай *M* – матриця геометричних відстаней, яка складається з *n* рядків, де кожний рядок призначений для одного з *n* атомів молекули, та 3 стовбців, що відповідають *x*-, *y*-, *z*- координатам атомів у молекулі. Атомні координати вважають розрахованими відносно геометричного центра молекули. *H*-матрицю молекулярного впливу одержують з *M*-матриці: $H = M \cdot (M^T \cdot M)^{-1} \cdot M^T$, де *M*^T – транспозиція матриці *M*, а $(M^T \cdot M)^{-1}$ – обернена величина $(M^T \cdot M)$. Елементами молекулярної матриці *M* є відцентровані декартові координати *x*, *y*, *z* усіх атомів молекули (включно атоми Гідрогену) у вибраній конформації. Атомні координати повинні бути визначені відносно геометричного центру молекули з метою досягнення їх трансляційної інваріантності. Діагональні елементи h_{ij} матриці молекулярного впливу, які називають важелями, змінюються в межах від 0 до 1 і кодують інформацію стосовно впливу кожного атома на визначення форми усієї молекули: атоми, розташовані далі від центру молекули, завжди мають вищі значення h_{ij} , ніж атоми, розташовані біля її центру. До того ж, значення максимального важеля у молекулі залежить від її розмірів та форми. Величини важелів також чутливі до значних конформаційних змін та довжин зв'язків між різними типами атомів і порядків зв'язків. Кожен недіагональний елемент h_{ij} позначає міру доступності *j*-го атома для взаємодії з атомом *i*, тобто тенденцію здатності двох певних атомів до взаємодії. Від'ємне значення недіагонального елемента вказує, що два атоми розташовані з протилежних сторін від центру молекули, тому ступінь їх взаємної доступності низький. Група автокореляційних GETAWAY дескрипторів базується на їх обчисленні за просторовими автокореляційними формулами: індекси із лагом *k* одержують шляхом сумування добутків певних властивостей всіх пар атомів *i* та *j*, топологічна відстань між якими дорівнює величині лагу *k*:

$$\text{HATS}_k(w) = \sum_{i=1}^{A-1} \sum_{j=i}^A (w_i \cdot h_{ii}) \cdot (w_j \cdot h_{jj}) \cdot \delta(k; d_{ij}), \quad k = 0, 1, 2, \dots, d,$$

де *A* – кількість атомів у молекулі (включно атоми Гідрогену); *d* – топологічний діаметр молекули; d_{ij} – топологічна відстань між атомами *i* та *j*;

w_i – фізико-хімічний внесок атома *i*; – функція Дірака.

Індекси HATS є молекулярними дескрипторами для встановлення кореляції структура-властивість, вони кодують інформацію про структурні фрагменти, а також про ефективні положення замісників і фрагментів у молекулярному просторі.

Аналіз одержаних рівнянь регресії, що містять 3*D* дескриптори, дозволив встановити, що протизапальна активність досліджуваних сполук зростає при збільшенні суми геометричних відстаней між атомами Оксигену та Хлору (дескриптор G(O..Cl) міститься в усіх моделях як позитивний доданок). Також для збільшення активності сполук їх молекули повинні мати вищу симетрію як вздовж осі третьої компоненти (G3u), так і загальну симетрію всіх атомів (Gu) і важких атомів (Gm). Від'ємний знак коефіцієнта регресії для дескриптора HATS8m вказує, що для зростання активності діагональні елементи *H*-матриці h_{ij} , які входять у формулу для обчислення даного дескриптора, повинні мати менші значення, тобто активність сполук зростатиме, коли важкі атоми будуть у молекулярному просторі ближче до центру молекули, причому перевага надається парам важких атомів, топологічна відстань між якими (лаг) дорівнює 8. Протизапальна активність сполук визначається також величинами 3*D*-MoRSE дескрипторів Mor21m і Mor29u, при цьому активність зростає при зменшенні величин Mor29u та при збільшенні величин Mor21m (зменшенні їх від'ємних значень). Отже, зростання активності відбувається, якщо розсіювання потоку електронів групою атомів буде відбуватися переважно за рахунок важких атомів.

Об'єднання 0*D*, 2*D* і 3*D* дескрипторів, використаних для побудови окремих QSAR-моделей для кожної з цих груп, дозволило одержати змішані моделі ($n = 27$, $p < 0,0001$) (табл. 9).

Прогнозуючу здатність моделей у даній роботі визначали з використанням процедури крос-валідації за методом leave-one-out (LOO) та leave group out (LGO) для зовнішнього прогнозування і характеризували величинами коефіцієнтів крос-валідації Q^2_{LOO} та Q^2_{LGO} (табл. 10, рис. 1).

За результатами проведеного фармакологічного скринінгу синтезованих похідних тіазоло[4,5-*v*]піридин-2-ону встановлено, що більшість з них проявляють помірну або високу протизапальну активність, що стало підставою для подальших досліджень механізмів їх дії на

Таблиця 9. Двопараметричні QSAR-моделі, одержані з використанням дескрипторів всіх груп: протизапальна, $\lg\% = a \cdot X_1 + b \cdot X_2 + c$

Модель	<i>a</i>	<i>X</i> ₁	<i>b</i>	<i>X</i> ₂	<i>c</i>	<i>R</i>	<i>s</i>	<i>F</i>	<i>Q</i> ² _{LOO}	<i>S</i> _{PRESS}	SDEP
1	0,0062	G(O.,Cl)	- 1,5220	HATS8m	1,7914	0,899	0,041	50,636	0,768	0,045	0,043
2	- 1,5087	HATS8m	0,0049	T(O..Cl)	1,7901	0,892	0,042	46,690	0,752	0,046	0,045

Таблиця 10. Обчислення коефіцієнта крос-валідації *Q*²_{LGO}

Модель 1			Модель 2		
Шифр сполуки	<i>lg</i> % прогнозована	<i>lg</i> % експериментальна	Шифр сполуки	<i>lg</i> % прогнозована	<i>lg</i> % експериментальна
35	1,920	1,826	3,42	1,891	1,826
25	1,689	1,653	3,38	1,663	1,653
22	1,528	1,556	3,30	1,529	1,556
16	1,549	1,519	3,23	1,550	1,519
15	1,531	1,591	3,21	1,532	1,591
13	1,572	1,462	3,13	1,573	1,462
7	1,638	1,681	3,8	1,638	1,681
3	1,630	1,623	3,4	1,630	1,623
2	1,642	1,732	3,59	1,642	1,732
<i>Q</i> ² _{LGO} = 0,62186			<i>Q</i> ² _{LGO} = 0,6800		

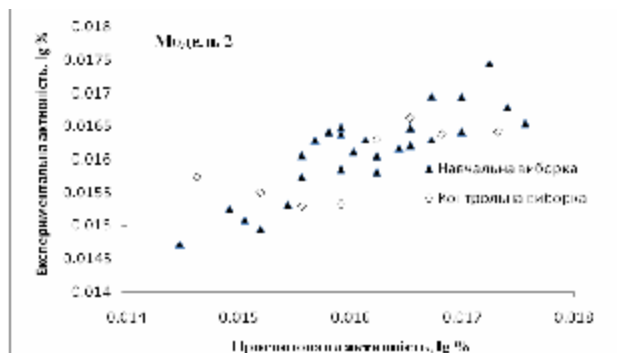
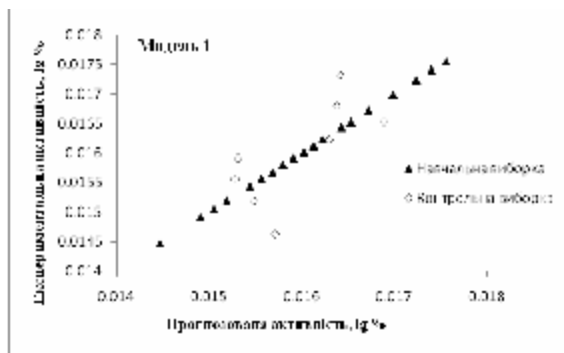


Рис. 1. Залежність величини прогнозованої активності від експериментально визначеної для моделей 1 і 2.

клітинному та субклітинному рівнях. З метою пошуку ефективних напрямків подальшого раціонального дизайну структур-лідерів серед похідних тіалоло[4,5-в]піридин-2-ону здійснено вивчення молекулярних механізмів дії речовин, що базувалось на проведенні гнучкого молекулярного докінгу, та визначено їх афінність до ЦОГ-2 як до рецептора. Для докінгових досліджень було використано кристалографічну структуру COX-2 у комплексі з селективним інгібітором SC-558 з Protein Data Bank (pdb code 6COX). Гнучкий молекулярний докінг було проведено з використанням програмного пакета Molegro Virtual Docker, Trial version [18], а для візуалізації результатів докінгу було використано програму Molegro Molecular Viewer. Скорингову функцію MolDock Score, яку використовують у програмі для обчислення афінитету низькомолекулярних сполук до макромолекул біомішеней, було розроблено на основі скорин-

гової функції PLP типу (Piecewise Linear Potential Scoring Function) [19].

Необхідно зазначити, що процедура проведення докінгових досліджень включала оптимізацію розташування атомів Гідрогену у молекулах досліджуваної сполуки та протеїну, встановлення гнучкості бічних фрагментів і груп поліпептидних ланцюгів молекули протеїну, пошук можливих активних центрів та місць зв'язування у структурі мішені. Крім того, при зв'язуванні молекули низькомолекулярної речовини з активним центром COX-2 враховували можливі конформаційні зміни у структурі речовини, з яких було обрано найсприятливіше конформаційне положення ліганда за результатами докінгових досліджень. Значення розрахованих скорингових функцій гнучкого молекулярного докінгу сполук, що проявляють високу протизапальну активність до COX-2, наведено в таблицях 11, 12.

Таблиця 11. Результати проведення гнучкого молекулярного докінгу тіазоло[4,5-в]піридин-2-ону до біологічної мішені ЦОГ-2 (кристалографічна модель 6COX)

Шифр сполуки	E-Inter (protein - ligand)	E-Total	HBond	Rerank Score	Steric	VdW (LJ12-6)	BindingAffinity
Вольтарен	-114,564	-106,042	-2.6239	-26.779	-108.042	74.687	-30.571
1	-105,504	-94,870	-3.444	-81.297	-102.06	-33.126	-27.858
6	-123,094	-116,69	-3.10431	-77.5908	-119.99	-2.886	-25.218
31	-177,176	-150,741	-3.79808	-118.291	-173.378	-35.762	-34.759
34	-209,637	-201,104	-3.37387	-156.085	-206.263	-50.324	-46.074
35	-199,882	-196,948	-1.47182	-146.403	-198.41	-40.245	-38.785
36	-198,264	-178,591	-3.27332	-145.872	-194.991	-55.694	-39.112

Таблиця 12. Значення величин, що містяться у файлі результатів докінгових досліджень

Обчислена величина	Значення
E-Inter (protein - ligand)	Скорингова функція взаємодії між певним конформаційним положенням ліганду та білковою мішенню
E-Total	Скорингова функція загальної енергії, визначається як сума внутрішньої енергії лігандів та енергії їх взаємодії з білковою мішенню
HBond	Енергія утворення водневих зв'язків між протеїном і лігандом
RerankScore	Повторно обчислена скорингова функція (виражена в умовних одиницях)
Steric	Енергія стеричних взаємодій між протеїном і лігандом
VdW (LJ12-6)	Енергія стеричних взаємодій у макромолекулі протеїну, обчислена у наближенні LJ12-6 VdW
BindingAffinity	Афінність даного ліганда до певної біологічної мішені, виражена у кДж/моль

Величину BindingAffinity обчислено з використанням математичної моделі для прогнозування афінності ліганду до протеїну, яка є складовою частиною програми Molegro Virtual Docker та була відкалібрована з вико-

ристанням структурних даних для більш ніж 200 комплексів (дані взято з PDB data bank). Візуалізацію результатів докінгу (програма Molegro Molecular Viewer) представлено на рисунку 2.

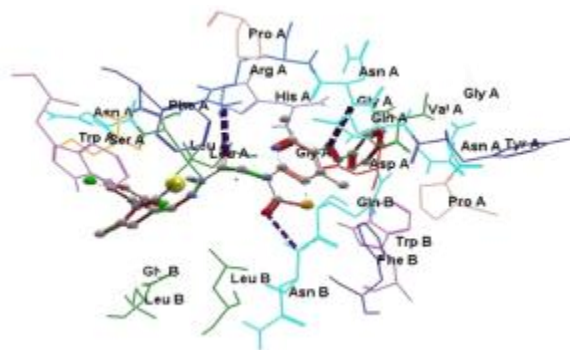
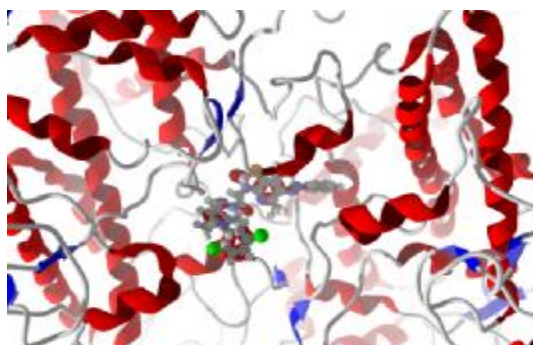


Рис. 2. Сполука **36** у ділянці зв'язування фрагмента білка COX-2 (кристалографічна модель 6COX): положення молекули у порожнині з радіусом 20 Å та утворення водневих зв'язків між атомами сполуки **36** та залишками відповідних амінокислот (показані пунктирними лініями).

Висновки. 1. Проведено QSAR-аналіз для 36 сполук – похідних 5,7-диметил-6-фенілазо-3H-тіазоло[4,5-в]піридин-2-ону як потенційних протизапальних засобів. За результатами аналізу залежності антиексудативної активності від величин молекулярних дескрипторів встановлено, що активність сполук найбільшою мірою визначається топологічною та геометричною будовою їх молекул (2D і 3D дескриптори).

2. Результати проведеного молекулярного докінгу вказують на можливість утворення стійких комплексів синтезованих похідних тіазоло[4,5-в]піридин-2-ону з циклоксигеназою-2 як за рахунок утворення водневих зв'язків між відповідними атомами та функціональними групами ліганда і мішені, так і за рахунок суттєвої електростатичної взаємодії між ними.

Література

1. Pharmacophore-based discovery of ligands for drug transporters / C. Chang, S. Ekins, P. Bahadduri [et al.] // *Adv. Drug Delivery Reviews*. – 2006. – Vol. 58. – P. 1431–1450.
2. S. Ekins In silico pharmacology for drug discovery: applications to targets and beyond / S. Ekins, J. Mestres, D. Testa [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 152. – P. 21–37.
3. Комариця Й. Д. Синтез, властивості та антимікробна дія 6-арилазо-7-метил-5-окси-2,3-дигідротіазоло[4,5-*b*]піридин-2-онів / Й. Д. Комариця, І. Г. Чабан, В. М. Герман // *Фармацевтичний журнал*. – 1992. – № 4. – С. 39–43.
4. Al-Thebeiti Marzoog S. Synthesis of some new thiazolo[3,2-*a*]pyridines and related heterocyclic systems / Marzoog S. Al-Thebeiti // *Il Farmaco*. – 2000. – Vol. 55. – P. 109–118.
5. Ulrich H. *Science of Synthesis* / H. Ulrich // Georg Thieme Verlag: Stuttgart. – New York. – 2002. – Vol. 11. – P. 835–912.
6. El-Hiti G. A. A convenient one step procedure for the formation of 2-substituted thiazolopyridines / G. A. El-Hiti // *Monatshheft fuer Chemie*. – 2003. – Vol. 134. – P. 837–841.
7. Gu L. Synthesis and antitumor activity of 6-minophosphonates containing thiazole[5,4-*b*]pyridine moiety / L. Gu, C. Jin // *Org. Biomol. Chem.* – 2012. – Vol. 10. – P. 7098–7102.
8. Kulkarni S. S. Discovery of heterobicyclic templates for novel metabotropic glutamate receptor subtype 5 antagonists / S. S. Kulkarni, A. H. Newman // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2007. – Vol. 17. – P. 2987–2991.
9. Design, synthesis, and biological activity of novel factor Xa inhibitors: Improving metabolic stability by S1 and S4 ligand modification / S. Komoriya, S. Kobayashi, K. Osanai [et al.] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2006. – Vol. 14. – P. 1309–1330.
10. Novel and Potent Adenosine 3',5'-Cyclic Phosphate Phosphodiesterase III Inhibitors: Thiazolo[4,5-*b*][1,6]naphthyridin-2-ones / B. Singh, E. R. Bacon, G. Y. Leshner [et al.] // *J. Med. Chem.* – 1995. – Vol. 38. – P. 2546–2550.
11. Синтез та вивчення антиексудативної активності 6-аміно-5,7-диметил-3*H*-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ону та його 6-ариліденамінопохідних / Т. І. Чабан, В. В. Огурцов, І. Г. Чабан [та ін.] // *Фармацевтичний часопис*. – 2011. – № 2 (18). – С. 10–13.
12. Синтез та вивчення антимікробної активності деяких тіазоло[4,5-*b*]піридинів / Т. І. Чабан, В. В. Огурцов, І. Г. Чабан [та ін.] // *Журнал органічної та фармацевтичної хімії* – 2012. – Т. 10, Вип. 2 (38). – С. 70–76.
13. HuperCube, Inc.: <http://www.hyper.com> HyperChem software. HuperCube, Inc. 1115 NW 4th Street, Gainesville, FL 32601 USA <http://www.hyper.com>
14. Tetko I. V. Virtual computational chemistry laboratory - design and description / I. V. Tetko, J. Gasteiger, R. Todeschini [et al.] // *J. Comput. Aid. Mol. Des.* – 2005. – 19. – P. 453–463.
15. VCCLAB, Virtual Computational Chemistry Laboratory, <http://www.vcclab.org>, 2005.
16. de Oliveira D. B. BuiltQSAR: A New Computer Program for QSAR Analysis / D. B. de Oliveira, A. C. Gaudio // *Quantitative Structure – Activity Relationships*. – 2000. – Vol. 19. – № 6. – P. 599–601.
17. Todeschini R. *Molecular descriptors for chemoinformatics* / R. Todeschini, V. Consonni. – Weinheim (Germany), WILEY-VCH, 2009. – 1257 p.
18. Molegro – a CLC bio company: <http://www.clcbio.com>. Finlandsgade 10-12 8200 Aarhus N Denmark.
19. Yang J-M. GEMDOCK: A Generic Evolutionary Method for Molecular Docking / J-M. Yang, C-C. Chen // *Proteins*. – 2004. – Vol. 55. – P. 288–304.

IN SILICO ПОДХОДЫ К РАЦИОНАЛЬНОМУ ДИЗАЙНУ ПРОИЗВОДНЫХ ТИАЗОЛОПИРИДИНА КАК ПЕРСПЕКТИВНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ

В. В. Огурцов, Т. И. Чабан, Е. В. Кленина, И. Г. Чабан, И. Д. Комарица

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Резюме: осуществлен корреляционный анализ зависимости антиэкссудативной активности 36 соединений, являющихся производными 5,7-диметил-6-фенилазо-3*H*-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-она, от молекулярных дескрипторов разных типов. Результаты QSAR-анализа свидетельствуют о существенном влиянии топологического и геометрического трехмерного строения молекул на величины антиэкссудативной активности исследуемых соединений. В соответствии с результатами проведенного молекулярного докинга была подтверждена возможность образования стойких комплексов производных тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-она с COX-2 как за счет образования водородных связей между соответствующими атомами и функциональными группами лиганда и мишени, так и за счет значительного электростатического взаимодействия между ними.

Ключевые слова: 3*H*-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-он, QSAR-анализ, молекулярные дескрипторы, молекулярный докинг.

IN SILICO APPROACHES TOWARDS RATIONAL DESIGN OF THIAZOLOPYRIDINE DERIVATIVES AS PERSPECTIVE ANTIINFLAMMATORY AGENTS

V. V. Ohurtsov, T. I. Chaban, O. V. Klenina, I. H. Chaban, Y. D. Komarytsia

Lviv National Medical University by Danylo Halytskyi

Summary: the correlarian analysis between anti-exudative activity and molecular descriptors of different blocks was carried out for 36 compounds 5,7-dimethyl-6-phenylazo-3*H*-thiazolo[4,5-*b*]pyridine-2-one derivatives. The regression models derived with QSAR-analysis display the significant influence of topological and spatial three-dimensional molecular structure on the anti-exudative effect of the compounds. According to the obtained results of flexible molecular docking the possibility of stable complexes formation between thiazolo[4,5-*b*]pyridine-2-ones molecules and COX-2 was confirmed on the account of both hydrogen binding and electrostatic interactions.

Key words: 3*H*-thiazolo[4,5-*b*]pyridine-2-one, QSAR-analysis, molecular descriptors, flexible molecular docking.

Рекомендована д. фармац. наук, проф. О. Б. Лесиком
УДК 547.857.3-3-026.8-047.24

8-ЗАМІЩЕНІ 3-БЕНЗИЛКСАНТИНУ ЯК ПЕРСПЕКТИВНІ СПОЛУКИ ДЛЯ ПОШУКУ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН

© О. С. Шкода, С. В. Левіч, К. В. Александрова
Запорізький державний медичний університет

Резюме: у статті наведено синтез невідомих 8-заміщених 3-бензилксатину на підставі попередніх розрахунків фізико-хімічних дескрипторів біодоступності.

Ключові слова: 8-заміщені похідні ксантину, ліпофільність, молярна рефракція, прогнозування.

Вступ. Дослідження біологічної активності органічних сполук є одним з найактуальніших напрямків у сучасній фармацевтичній та медичній хімії. Найбільше практичне значення такі дослідження мають у галузі розробки нових лікарських субстанцій, які є синтетичними молекулами. На ранніх стадіях цього процесу особливу увагу приділяють дослідженню та комп'ютерному моделюванню ключових властивостей фізіологічно активних речовин. При цьому моделювання, як правило, здійснюється з застосуванням розрахункових молекулярних дескрипторів (ознак), як то молекулярна маса, молярна рефракція, кількість потенційних донорів і акцепторів водневого зв'язку тощо, які являють собою числовий еквівалент властивості молекули (структури). Біологічна активність сполук або біологічна відповідь організму на дану хімічну сполуку являє собою сумарний ефект численних процесів, врахувати які практично не можливо (проникність речовини крізь ліпідний шар, транспорт, абсорбція, іонізація, метаболізм сполуки та взаємодія її метаболітів із рецепторами) функціональна залежність біодоступності від молекулярної структури молекули є складною для опису, але може бути представлена в явній формі, на підставі відповідності Lipinski-like фільтрам [1, 2].

Мета роботи – відбір базових структур серед 8-заміщених 3-бензилксантинів для подальшої хімічної модифікації положень 1 та 7 ксантинового біциклу шляхом введення фармакофорних угруповань.

Методи дослідження. Об'єктами досліджень були 8-заміщені 3-бензилксантину.

Температуру плавлення визначали відкритим капілярним способом на приладі ПТМ (М). Елементний аналіз виконано на приладі Elementar Vario L cube, ПМР-спектри зняті на спектрометрі Bruker SF-400 (розчинник ДМСО-*d*6 або ДМСО-*d*6 + CDCl₄, внутрішній стандарт – ТМС).

Фізико-хімічні дескриптори біодоступності визначали за допомогою програм Pallas 3.7.2.1 Demo [3] та Chemicalize.org [4], а ймовірну токсичність – за допомогою GUSAR [5]. Як дескриптор біодоступності **1a-f** застосовували молекулярну масу (M.w.), ліпофільність (LogP або LogD для іонізованих сполук), кількість потенційних донорів (Donor Count) та акцепторів (Acceptor count) водневого зв'язку, кількість зв'язків, що вільно обертаються (Rotatable Bond Count), полярну поверхню молекули (PSA), кількість атомів молекули (Atom Count), молярну рефракцію молекули (Refractivity), загальну кількість циклів (Ring Count) та кількість конденсованих ароматичних циклів (Fused Aromatic Ring Counts).

Експериментальна частина

3-Бензилксатин **1a**.

0,1 моль 5,6-діаміно-1-бензил-2,4(1H,3H)піримідиніону розчиняють у 150 мл формаміду та кип'ятять протягом 4,5 год. Розчин охолоджують та виливають у воду. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою та сушать при 80 °С. Для аналізу отриману речовину пересаджують з водного розчину натрій гідроксиду. Вихід 79 %. Т. пл. >300 °С. C₁₂H₁₀N₄O₂. Знайдено, %: С, 59,20; Н, 4,46; N, 22,83. Розраховано, %: С, 59,50; Н, 4,16; N, 23,13. ПМР-спектр (δ, м.ч., ТМС): 13,43 (1H, с, N⁷H), 11,22 (1H, с, N¹H), 7,88 (1H, с, C⁸H), 7,45-7,03 (5H, м, C₆H₅), 5,11 (2H, с, N³-CH₂).

3-Бензил-8-гідроксиметилксатин **1b** [6].

3-Бензил-8-метилксатин **1c**

0,1 моль 5,6-діаміно-1-бензил-2,4(1H,3H)піримідиніону розчиняють у 60 мл оцтової кислоти та кип'ятять протягом 3 год. Розчин охолоджують та виливають у воду. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою та сушать при 80 °С. Потім додають 200 мл 1N розчину NaOH та кип'ятять 2,5 год. Розчин фільтрують в гарячому вигляді, 50 % розчином H₂SO₄ показник рН доводять до 4,0–4,5. Охолоджують. Кристали 3-бензил-8-метилксантину, що утворилися,

відфільтровують та сушать при 100 °С. Для аналізу отриману речовину переосаджують з водного розчину натрій гідроксиду. Вихід 81 %. Т. пл. >300 °С. C₁₃H₁₂N₄O₂. Знайдено, %: С, 60,63; Н, 5,02; N, 21,56. Розраховано, %: С, 60,93; Н, 4,72; N, 21,86. ПМР-спектр (δ, м.ч., ТМС): 13,48 (1Н, с, N⁷H), 11,12 (1Н, с, N¹H), 7,39-7,12 (5Н, м, C₆H₅), 5,09 (2Н, с, N³-CH₂), 2,35 (3Н, с, C³-CH₃).

3-Бензил-8-фенілксантин **1d**

Сплавляють 0,1 моль 5,6-діаміно-1-бензил-2,4(1Н,3Н)піримідиндіону та 0,15 моль бензойної кислоти при температурі 140 °С. Сплав подрібнюють, додають 200 мл 1н розчину NaOH та кип'яють 2,5 год. Розчин фільтрують в гарячому вигляді, 50 % розчином H₂SO₄ показник рН доводять до 4,0–4,5. Охолоджують. Осад, що утворився, відфільтровують наступного дня та сушать при 70–75 °С. Для аналізу отриману речовину переосаджують із водного розчину натрій гідроксиду. Вихід 70 %. Т. пл. >300 °С. C₁₈H₁₄N₄O₂. Знайдено, %: С, 67,61; Н, 4,13; N, 17,30. Розраховано, %: С, 67,91; Н, 4,43; N, 17,60. ПМР-спектр (δ, м.ч., ТМС): 13,45 (1Н, с, N⁷H), 11,18 (1Н, с, N¹H), 8,12-7,24 (10Н, м, C₆H₅), 5,09 (2Н, с, N³-CH₂).

3-Бензил-8-о-гідроксифенілксантин **1e**

Сплавляють 0,1 моль 5,6-діаміно-1-бензил-2,4(1Н,3Н)піримідиндіону та 0,15 моль саліцилової кислоти при температурі 155 °С. Сплав подрібнюють, додають 200 мл 1н розчину NaOH та кип'яють 2,5 год. Розчин фільтрують в гарячому вигляді, 50 % розчином H₂SO₄ показник рН доводять до 4,0–4,5. Охолоджують. Осад, що утворився, відфільтровують наступного дня та сушать при 70–75 °С. Для аналізу отриману речовину переосаджують із водного розчину натрій гідроксиду. Вихід 65 %. Т. пл. >300 °С. C₁₈H₁₄N₄O₃. Знайдено, %: С, 64,36; Н, 3,92;

N, 16,46. Розраховано, %: С, 64,66; Н, 4,22; N, 16,76. ПМР-спектр (δ, м.ч., ТМС): 13,45 (1Н, с, N⁷H), 11,24 (1Н, с, N¹H), 7,52-7,02 (9Н, м, C₆H₅), 6,10 (1Н, с, OH), 5,09 (2Н, с, N³-CH₂).

3-Бензил-8-о-бромфенілксантин **1f**

Сплавляють 0,1 моль 5,6-діаміно-1-бензил-2,4(1Н,3Н)піримідиндіону та 0,15 моль о-бромбензойної кислоти при температурі 160 °С. Сплав подрібнюють, додають 200 мл 1н розчину NaOH та кип'яють 2,5 год. Розчин фільтрують в гарячому вигляді, 50 % розчином H₂SO₄ показник рН доводять до 4,0–4,5. Охолоджують. Осад, що утворився, відфільтровують наступного дня та сушать при 70–75 °С. Для аналізу отриману речовину переосаджують із водного розчину натрій гідроксиду. Вихід 72 %. Т. пл. >300 °С. C₁₈H₁₃N₄O₂Br. Знайдено, %: С, 54,13; Н, 3,00; N, 20,42; Br, 14,40. Розраховано, %: С, 54,43; Н, 3,30; N, 20,12; Br, 14,10. ПМР-спектр (δ, м.ч., ТМС): 13,45 (1Н, с, N⁷H), 11,24 (1Н, с, N¹H), 7,52-7,02 (9Н, м, C₆H₅), 5,09 (2Н, с, N³-CH₂).

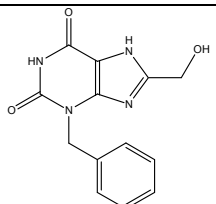
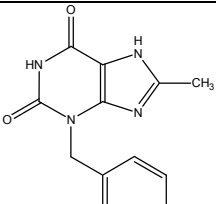
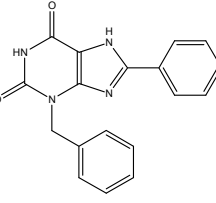
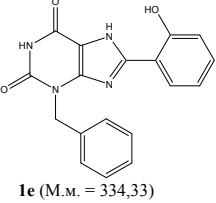
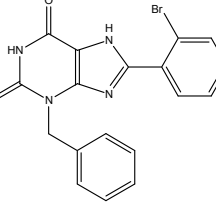
Результати й обговорення. У попередніх роботах [6–8] ми описали синтез 3-бензил-8-гідроксиметилксантину, який містить в своїй структурі три реакційноздатних центри – N¹H-група піримідинового фрагмента, N⁷H-група імідазольного фрагмента, а також первинна спиртова група в положенні 8. Все це робить його зручною вихідною сполукою для подальшої модифікації молекули, шляхом введення фармакофорних угруповань в положення 1, 7 та 8.

На підставі *in silico*-розрахунків дескрипторів біодоступності було відібрано як інші базові структури не описані в літературі 8-заміщені 3-бензилксантину (табл. 1). Так, як видно з таблиці 1. заміна гідроксиметильного

Таблиця 1. Фізико-хімічні дескриптори біодоступності 8-заміщених 3-бензилксантину 1a-f

Сполука	LogP	Кількість донорів водневого зв'язку	Кількість акцепторів водневого зв'язку	Кількість зв'язків, здатних обертатися	Полярна поверхня	Кількість конденсованих ароматичних кілець	Кількість атомів	Молярна рефракція	Кількість циклів	Lipinski-like filters
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
<p>1a (М.м. = 242,23)</p>	0,73	2	6	2	78,09	2	28	64,65	3	Правило «П'яти» – так Біодоступність – так Гхоша фільтр – так Лідероподібність – так Мугге фільтр – так Вебера фільтр – так

Продовження табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
 <p>1b (М.м. = 272,26)</p>	0,04	3	7	3	98,32	2	32	70,79	3	Правило «П'яти» – так Біодоступність – так Гхоша фільтр – так Лідероподібність – так Мугге фільтр – так Вебера фільтр – так
 <p>1c (М.м. = 256,26)</p>	0,85	2	6	2	78,09	2	31	69,09	3	Правило «П'яти» – так Біодоступність – так Гхоша фільтр – так Лідероподібність – так Мугге фільтр – так Вебера фільтр – так
 <p>1d (М.м. = 318,33)</p>	2,76	2	6	3	78,09	2	38	99,75	4	Правило «П'яти» – так Біодоступність – так Гхоша фільтр – так Лідероподібність – так Мугге фільтр – так Вебера фільтр – так
 <p>1e (М.м. = 334,33)</p>	2,45	3	7	3	98,32	2	39	101,73	4	Правило «П'яти» – так Біодоступність – так Гхоша фільтр – так Лідероподібність – так Мугге фільтр – так Вебера фільтр – так
 <p>1f (М.м. = 397,23)</p>	3,52	2	6	3	78,09	2	38	107,38	4	Правило «П'яти» – так Біодоступність – так Гхоша фільтр – так Лідероподібність – так Мугге фільтр – так Вебера фільтр – так

радикала в положенні 8 на атом Гідрогену, метильний, фенільний, о-гідроксифенільний та обромфенільний замісники підвищує ліпофільні властивості молекули. Така ж залежність характерна і для молярної рефракції і при цьому не один із наведених показників не порушує загальноприйнятих обмежень Lipinski-like filters.

Надалі ми за допомогою програми GUSAR [6] розрахували імовірні показники токсичності синтезованих 8-заміщених 3-бензилксантину **1a-f** при внутрішньоочеревинному (Rat IP LD 50), внутрішньовенному (Rat IV LD 50), оральному (Rat Oral LD 50) та підшкірному (Rat SC LD 50) введенні (табл. 2).

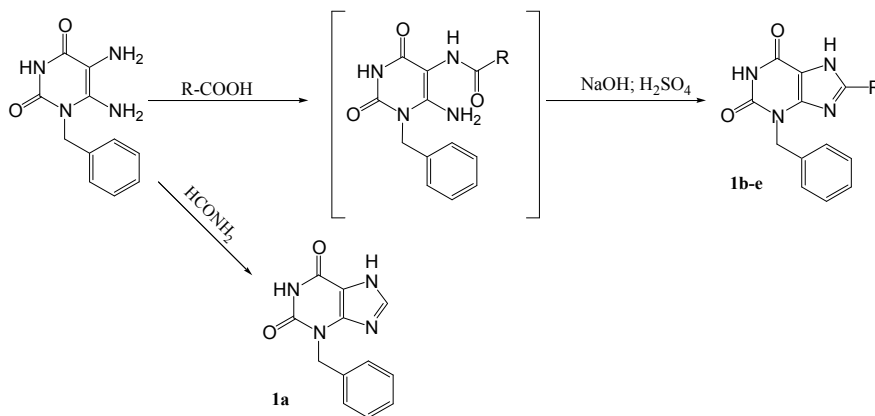
Таблиця 2. Імовірна токсичність 8-заміщених 3-бензилксантину 1a-f за програмою GUSAR

Сполука	Rat IP LD 50		Rat IV LD 50		Rat Oral LD 50		Rat SC LD 50	
	мг/кг	Клас	мг/кг	Клас	мг/кг	Клас	мг/кг	Клас
1a	312,3	4	348,7	5	1356	5	722,8	4
1b	246,6	4	331,9	5	214,9	3	724,8	4
1c	367,2	4	708,3	н/т	1096,0	4	864,2	4
1d	376,4	4	413,5	5	711,8	4	1255,0	5
1e	579,8	5	416,3	5	2058,0	5	1706,0	5
1f	439,1	4	299,0	4	1482,0	4	2279,0	5

Згідно із даними таблиці 2, можна зробити висновок, що за практично всіма показниками сполуки **1a-f** можливо будуть належати до 4 або 5 класів токсичності.

На підставі проведених *in silico*-розрахунків здійснено синтез сполук **1a-f** за схемою 1.

Схема 1.



R = -CH₃ (**1b**); -CH₂OH (**1c**); -C₆H₅ (**1d**); -C₆H₄OH-*o* (**1e**); -C₆H₄Br-*o* (**1e**)

Висновки. 1. Синтезовані не описані в літературі 8-заміщені 3-бензилксантину, які можуть бути застосовані як базові структури для подальшої хімічної модифікації 1 та 7 ксантинового біциклу в молекулах 3-бензил-8-R-ксантинів.

Проведені *in silico* розрахунки дескрипторів біодоступності цих сполук.

2. Будову синтезованих сполук підтверджено за допомогою інструментальних методів аналізу.

Література

- 1 Орлов В. Д. Медицинская химия / В. Д. Орлов, В. В. Лепинсон, В. В. Иванов. – Харьков: Фолио, 2005. – 461 с.
- 2 Identification of novel inhibitors of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 from natural products library through docking and pharmacophore modeling / Subhash Chandra Bose Kotte, Vijaya Kumar [et al.] // International Journal of Research in Pharmacy and Chemistry. – 2012. – № 2(1). – P. 137–145.
3. http://www.compudrug.com/?q=demo_download
4. <http://www.chemicalize.org>
5. <http://www.pharmaexpert.ru/Gusar/acutoxpredict.html>
6. Пат. 54957 Україна, МПК С 07 D 473/00. Водорозчинні солі 3-бензилксантиніл-8-метилгіоацетатної кислоти, які виявляють антиоксидантну дію / К. В. Алек-

сандрова, І. Ф. Беленічев, О. С. Шкода, [та ін.] (Україна). – № u201007741; Заяв. 21.06.2010; Опублік. 25.11.2010. Бюл. № 22.

7. Синтез та фізико-хімічні властивості 3-феніл(бензил)-ксантиніл-8-метилгіоацетатних кислот та їх водорозчинних солей / К. В. Александрова, С. В. Левіч, О. С. Шкода [та ін.] // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики. – Запоріжжя. – 2011. – Випуск XXIV, №2. – С. 104–108.

8. Синтез і фізико-хімічні властивості 7-заміщених 3-арил(аралкіл)-8-гідроксиметилксантинів / М. В. Дячков, О. С. Шкода, К. В. Александрова [та ін.] // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики. – Запоріжжя. – 2012. – № 3 (10). – С. 49–52.

8-ЗАМЕЩЕННЫЕ 3-БЕНЗИЛКСАНТИНА КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ПОИСКА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

А. С. Шкода, С. В. Левич, Е. В. Александрова

Запорожский государственный медицинский университет

Резюме: в статье представлен синтез неизвестных 8-замещенных 3-бензилксантина на основании расчетов физико-химических дескрипторов биодоступности.

Ключевые слова: 8-замещенные производные ксантина, липофильность, молярная рефракция, прогнозирование.

8-SUBSTITUTED OF 3-BENZYLXANTHINE, AS THE PERSPECTIVE COMPOUNDS FOR THE SEARCH OF BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCES

O. S. Shkoda, S. V. Levich, K. V. Aleksandrova

Zaporizhian State Medical University

Summary: the synthesis of the unknown 8-substituted 3-benzylxanthines is presented. Synthetic reasearch was based on calculations of physicochemical descriptors of bioavailability.

Key words: 8-substituted derivatives of xanthine, lipophilicity, molar refraction, prognostication.

СИНТЕЗ 2-R-3-ГІДРОКСИ-4-ОКСО-(3,4-ДИГІДРО)ХІНАЗОЛІН-4-ОНІВ

© О. С. Криськів

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: запропоновано новий ефективний спосіб одержання 2-R-3-гідрокси-4-оксо(3,4-дигідро)хіназолін-4-онів на основі натрієвої солі антраніловогідроксамової кислоти та хлорангідридів або ангідридів карбонових кислот.

Ключові слова: хіназолін-4-они, гідроксамові кислоти, циклодегідратація, ацилювання.

Вступ. У ряду похідних 4-оксо(3,4-дигідро)хіназоліну виявлено сполуки з широким спектром біологічної активності. Серед них природні сполуки (алкалоїди [1] та антибіотики [2]) і синтетичні речовини, які виявляють протизапальну [3], антимікробну [4], протиалергічну [5] активність, а також лікарські препарати – α -адреноміметици (празозин, дезоксипеганіну-гідрохлорид та ін.) [6].

Існує мало відомостей щодо синтезу та властивостей представників даного класу гетероциклічних сполук, які містять ОН-групу у положенні 3 циклу [7 – 9]. Основні методи їх одержання полягають у взаємодії гідроксиламіну з 2-R-1,3-бензоксазин-4-онами у безводній ацетатній кислоті або ДМФА при температурі кипіння [10], чи у взаємодії гідроксиламіну, зафіксованого на полімерному носіїві, послідовно з ізотомним ангідридом, відповідною карбоною кислотою з подальшим кислотним гідролізом і виділенням цільового 2-R-3-гідрокси-4-оксо(3,4-дигідро)хіназоліну [11].

Відомі способи не позбавлені недоліків (використання малодоступних і дорогих полімерних носіїв та активуючих агентів, складних приладів [11], низькі виходи цільових 2-R-3-гідрокси-4-оксо(3,4-дигідро)хіназолінів, необхідність проведення реакції у присутності основи, багатостадійність процесу [12]).

Методи дослідження. Спектри ЯМР ^1H виміряно в ДМСО- d_6 на приладі Varian M200 (200 мГц), внутрішній стандарт – ТМС. Елементний аналіз проводили на аналізаторі CarloErba CHNS-O EA 1108.

Результати й обговорення. Мета роботи – розробка способу одержання 2-R-3-гідрокси-4-оксо(3,4-дигідро)хіназолінів (3a-i), позбавленого перелічених недоліків шляхом використання взаємодії натрієвої солі антраніловогідроксамової кислоти (1) з хлорангідридом або циклічним ангідридом карбоною кислоти у се-

редовищі оцтової кислоти за кімнатної температури, що дозволяє уникнути стадії виділення антраніловогідроксамової кислоти з її солі, одержати кінцевий продукт в одну стадію з високим виходом та ступенем чистоти.

Натрієву сіль антраніловогідроксамової кислоти 1 одержували шляхом гідроксиламонілізметил- або етилантранілату [13]. Одержану сіль вводили у реакцію з відповідним хлорангідридом або циклічним ангідридом карбоною кислоти (схема 1).

При цьому паралельно відбуваються процеси ацилювання і циклодегідратації з утворенням 2-R-3-гідрокси-4-оксо(3,4-дигідро)хіназолінів 3a-i, що може бути зумовлено α -ефектом гідроксамових кислот [14].

При використанні у реакції бензоїлхлориду та оксалілхлориду виділені нециклічні продукти 2 і 4, в ЯМР ^1H спектрах яких наявні сигнали двох груп NH. Виділення продуктів 2 і 4 у випадку бензоїлхлориду зумовлене, ймовірно, зниженням електрофільних властивостей атома карбону карбонільної групи (ароматичної карбоною кислоти), а у випадку оксалілхлориду – стеричними перешкодами. При нагріванні сполук 2 і 4 в оцтовому ангідриді відбувалась їх циклізація у відповідні хіназолін-4-они 3d і 5.

Експериментальна частина

2-Бензоїламіно-N-гідроксибензамід (2).

0,005 моль (0,87 г) солі 1 розчиняють в оцтовій кислоті і при охолодженні додають 0,01 моль (1,85 мл) бензоїлхлориду. Реакційну суміш залишають на 1 год. Розбавляють трикратно кількістю холодної води, відфільтровують, кристалізують із 96 % етанолу. Вихід 89 %, Т. пл. 175 – 177 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 7.15 – 8.64 м (9H, аром), 9.43 с (1H, NH-Ar), 11.72 уш.с (1H, NH-O), 12.33 уш.с (1H, OH). Знайдено, %: С 65.43, N 10.85, H 4.78. $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$. Вирахувано, %: С 65.62, N 10.93, H 4.72.

2-Метил-3-гідроксихіназолін-4-он (3a).

0,01 моль (1,74 г) солі 1 розчиняють в оцтовій

Схема 1.

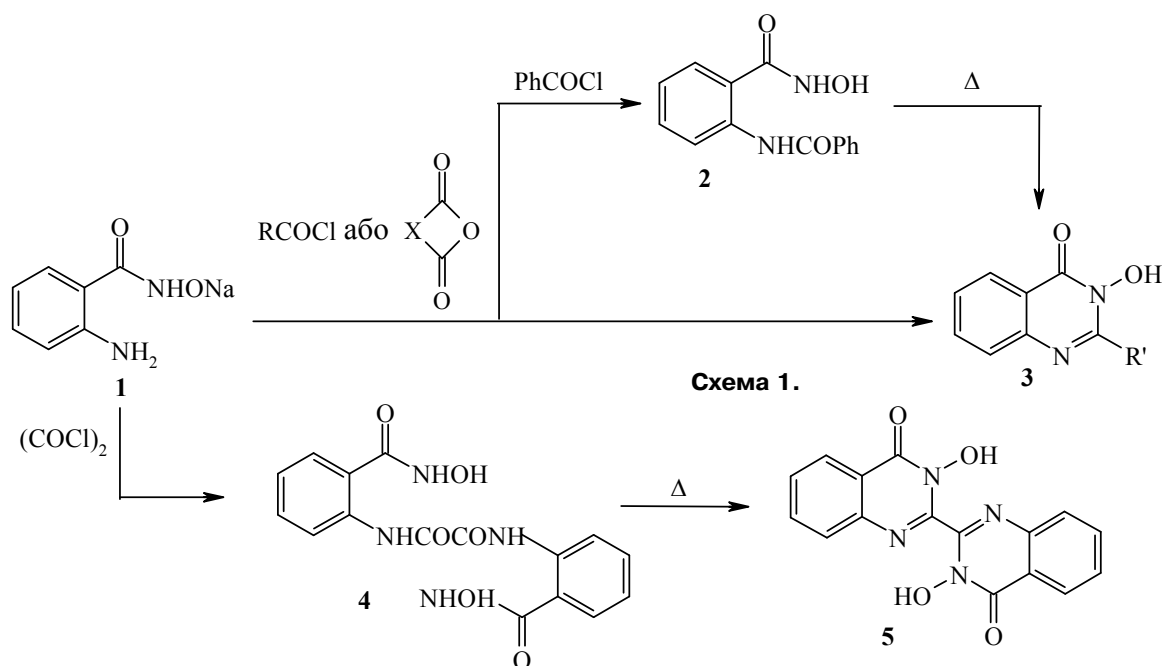


Схема 1.

R = Me, Et, CH₂Cl, Ph, CO₂Et, CH₂CH₂CO₂Me, X = CH₂CH₂, o-C₆H₄, CH=CH, R' = Me (3a), Et (3b), CH₂Cl (3c), Ph (3d), CO₂Et (3e), CH₂CH₂CO₂Me (3f), CH₂CH₂CO₂H (3g), o-C₆H₄CO₂H (3h), CH=CHCO₂H (3i).

кислоті і при охолодженні додають 0,01 моль (0,70 мл) ацетилхлориду. Охолоджують, розбавляють холодною водою, відфільтровують, кристалізують із 96 % етанолу. Вихід 87%, Т. пл. 184 – 186 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2.50 с (3H, CH₃), 7.52 – 8.08 м (4H, аром), 11.75 уш.с (1H, OH). Знайдено, %: С 59.51, N 17.29, H 3.18. C₉H₈N₂O₂. Вираховано, %: С 59.63, N 17.38, H 3.13.

Аналогічно одержували хіназолони 3b, с, e-f.

2-Етил-3-гідроксихіназолін-4-он (3b). Вихід 80 %, Т. пл. 193 – 195 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 1.22 т (3H, CH₃), 2.85 с (2H, CH₂), 7.48 – 8.50 м (4H, аром), 11.68 уш.с (1H, OH). Знайдено, %: С 63.37, N 14.81, H 5.20. C₁₀H₁₀N₂O₂. Вираховано, %: С 63.16, N 14.73, H 5.30.

2-Хлорметил-3-гідроксихіназолін-4-он (3c). Вихід 91 %, Т. пл. 199 – 201 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 4.75 с (2H, CH₂), 7.82 – 8.13 м (4H, аром), 12.05 уш.с (1H, OH). Знайдено, %: С 51.21, Cl 16.71, N 13.39, H 3.24. C₉H₇ClN₂O₂. Вираховано, %: С 51.32, Cl 16.83, N 13.30, H 3.35.

2-Феніл-3-гідроксихіназолін-4-он (3d). До 0,01 моль (2,56 г) аміду 2d додають 3 мл оцтового ангідриду і нагрівають 30 хв. Охолоджують, розбавляють холодною водою, відфільтровують, кристалізують із 96 % етанолу. Вихід 83%, Т. пл. 162 – 164 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 7.25 – 8.60 м (8H, аром), 11.75 уш.с (1H, OH). Знайдено, %: С 70.62, N 11.82, H 4.29. C₁₄H₁₀N₂O₂. Вираховано, %: С 70.58, N 11.76, H 4.23.

Етиловий естер 3-гідроксихіназолін-4-он-2-карбоної кислоти (3e). Вихід 87 %, Т. пл. 157 – 159 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 1.31 т (3H, CH₃), 4.35 м (2H, CH₂), 7.43 – 8.18 м (4H, аром), 12.45 уш.с (1H, OH). Знайдено, %: С 56.61, N 11.91, H 4.18. C₁₁H₁₀N₂O₄. Вираховано, %: С 56.41, N 11.96, H 4.30.

Метилловий естер 3-(3-гідрокси-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-іл)пропіонової кислоти (3f). Вихід 74%, Т. пл. 183 – 185 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2.85 д (2H, CH₂CH₂), 3.15 д (2H, CH₂CH₂), 3.65 с (3H, CH₃), 7.51 т (1H, C₆H₄), 7.62 д (1H, C₆H₄), 7.80 т (1H, C₆H₄), 8.10 д (1H, C₆H₄), 11.80 уш.с (H, OH). Знайдено, %: С 57.56, N 11.35, H 4.92. C₁₂H₁₂N₂O₄. Вираховано, %: С 58.06, N 11.28, H 4.87.

3-(3-Гідрокси-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-іл)пропіонова кислота (3g). До розчину 0,01 моль (1,74 г) солі (1) в 3 мл крижаної оцтової кислоти додавали при охолодженні і перемішуванні розчин 0,01 моль (1,00 г) янтарного ангідриду в 3 мл оцтової кислоти. Через 30 хв розбавляли холодною водою. Вихід 89 %. Т. пл. 203 – 205 °С (з 1,4-діоксану). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2.72 м (2H, CH₂CH₂), 3.09 м (2H, CH₂CH₂), 7.46 т (1H, C₆H₄), 7.62 д (1H, C₆H₄), 7.76 т (1H, C₆H₄), 8.12 д (1H, C₆H₄), 11.95 уш.с (2H, OH). Знайдено, %: С 55.91, N 11.87, H 4.12. C₁₂H₁₂N₂O₄. Вираховано, %: С 56.14, N 11.96, H 4.30.

Аналогічно одержували сполуки (3h, i).

3-(3-Гідрокси-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-іл)акрилова кислота (3h). Вихід 72 %. Т. пл. 232 – 234 °С (з 1,4-діоксану). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 7.05 д (1H, CHCH), 7.45 д (1H, CHCH), 7.85 м (3H, C₆H₄), 8.25 с (1H, C₆H₄), 12.25 уш. с (2H, OH). Знайдено, %: С 56.77, N 12.13, H 3.51. C₁₁H₈N₂O₄. Вираховано, %: С 56.90, N 12.06, H 3.47.

2-(3-Гідрокси-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-іл)бензойна кислота (3i). Вихід 84 %. Т. пл. 285 – 287 °С (з 1,4-діоксану). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 7.62 т (1H, C₆H₄), 7.88 м (2H, CO-C₆H₄CO), 7.94 д (1H, C₆H₄), 8.16 т (1H, C₆H₄), 8.26 м (2H, CO-C₆H₄CO), 8.64 д (1H, C₆H₄), 10.12 уш. с (2H, OH). Знайдено, %: С 64.03, N 10.01, H 3.49. C₁₅H₁₀N₂O₄. Вираховано, %: С 63.83, N 9.92, H 3.57.

N,N'-Біс-(2-гідроксикарбамоїлфеніл)-оксаламід (4). 0,005 моль (0,87 г) солі 1b розчиняють в оцтовій кислоті і при охолодженні додають 0,01 моль (1,85 мл) оксалілхлориду. Охолоджують, розбавляють холодною водою, відфільтровують, кристалізують із 96% етанолу.

Література

1. Московкина Т. В. Новый синтез 6,12-дигидро-6,12-диоксоиндоло[2,1-b]хиназолина (триптантрина, коуропитина) / Т. В. Московкина // ЖОрХ. – 1997. – Т. 33. – С. 138–139.
2. Efficient modified von Niementowskisynthesis of novel derivatives of 5a,14b,15-triazabenzof[a]indeno[1,2-c]anthracen-5-one from indolo[1,2-c]quinazoline / L. Domon, C. LeCoeur, A. Grelard [et al.] // Tetrahedron. – 2001. – Vol. 42. – P. 6671–6674.
3. Synthesis and pharmacological study of ethyl 1-methyl-5-(substituted 3,4-dihydro-4-oxoquinazolin-3-yl)-1H-pyrazole-4-acetates / G. Daidon, D. Raffa, S. Plescia [et al.] // Eur. J. Med. Chem. – 2001. – Vol. 36. – P. 737–742.
4. Jignesh P. Raval. Microwave synthesis, characterization and antimicrobial study of new pyrazolyl-oxopropyl-quinazolin-4(3H)-one derivatives / P. Raval Jignesh, G. Desai Krunal, R. Desai Kishor // J. of Saudi Chem. Soc. – 2012. – Vol. 16. – P. 387–393.
5. Alagarsamy V. Synthesis of 4-butyl-1-substituted-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-ones as new class of H₁-antihistaminic agents / V. Alagarsamy, D. Shankar, S. Murugesan // Biomedicine & Pharmacotherapy. – 2008. – Vol. 62. – P. 173–178.
6. Машковский М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. – М.: Изд. Новая волна, 2005. – 1164 с.
7. Sasaki T. Studies on Heteroaromaticity. XLIV. Reactivities of Benzoyl Cyanide N-Oxide and Some Derivatives Therefrom / T. Sasaki, T. Yoshioka, Y. Suzuki // Bulletin of the Chemical Society of Japan. – 1971. – Vol. 44. – P. 185–189.
8. Abdelhamid A. Heterocycles from nitrile oxides: synthesis and reactions of 2-thienoylhydroxamoyl chloride/

Вихід 92 %, Т. пл. 208 – 210 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 7.22 – 8.67 м (8H, аром), 9.38 с (2H, NH-Ar), 11.71 уш.с (2H, NH-O), 12.52 уш.с (2H, OH). Знайдено, %: С 63.31, N 15.58, H 3.86. C₁₆H₁₄N₄O₆. Вираховано, %: С 53.63, N 15.64, H 3.94.

Біс-(3-гідроксихіназолін-4-он-2-іл) (5). До 0,01 моль (3,9 г) аміду 3 додають 3 мл оцтового ангідриду і нагрівають 30 хв. Охолоджують, розбавляють холодною водою, відфільтровують, кристалізують із 96 % етанолу. Вихід 74 %, Т. пл. 105 – 107 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 7.33 – 8.48 м (8H, аром), 12.28 уш.с (2H, OH). Знайдено, %: С 59.41, N 15.97, H 4.63. C₁₆H₁₀N₄O₄. Вираховано, %: С 59.63, N 15.90, H 4.58.

Висновки. Запропоновано зручний спосіб синтезу 2-R-3-гідроксихіназолін-4-онів, який полягає у взаємодії антраніловогідроксамової кислоти або її натрієвої солі з хлорангідрідами або ангідридами карбонових кислот. У даній реакції послідовно відбуваються процеси ацилювання і циклодегідратації з утворенням цільових циклічних продуктів.

- A. Abdelhamid, F. Khalifa, S. Ghabrial // Phosphorus and Sulphur and the Related Elements. – 1988. – Vol. 40. – P. 41–46.
- Zohdi H. Heterocycles from Pyrazoloyl hydroximoyl Chloride: Synthesis of Certain Quinoxaline, Benzothiadiazine, Quinazolinone, Imidazo[1,2-a]pyridine, Imidazo[1,2-a]pyrimidine, Isoxazole, Pyrazolo[3,4-d]pyridazine and Pyrrolidino[3,4-d]isoxazolin-4,6-dione derivatives/ H. Zohdi, T. Osman, A. Abdelhamid // J. Of the Chinese Chemical Society. – 1997. – Vol. 44. – P. 617–623.
10. Болотин Б. М. 3H-1,3-бензоксазин-4-оны. Химические реактивы и препараты / Б. М. Болотин, М. И. Лосев, Б. М. Красовицкий. – М.: ТРИРЕА, 1972. – 78 с.
11. Пат. 6184377 США, МПК⁷ С 07 D 239/92. № 08/990855. Compositions containing N-amino and N-hydroxyquinazolinones and methods for preparing libraries thereof / Sepracor Inc., Gao Yun.; заявл. 15.12.1997; опубл. 06.02.2001; НПК 544/234; 544/233; 544/247. Англ.
12. Криський О. С. Синтез похідних хіназолону-4 на основі антраніламідів та дикарбонових кислот / О. С. Криський, Л. А. Шемчук, В. П. Черних // Матеріали науково-практичної конференції “Створення, виробництво, стандартизація, фармакоекономіка лікарських засобів та біологічноактивних добавок”. – Тернопіль: “Укрмедкнига”. – 2004. – С. 42–44.
13. Stolberg V. Synthesis of a Series of Vicinally Substituted Hydroxamic Acids / V. Stolberg, W. Mosher, T. Wagner-Jauregg // J. Am. Chem. Soc. – 1957. – Vol. 19. – P. 2615–2617.
14. Греков А. П. Физическая химия гидразина / А. П. Греков, В. Я. Веселов. К.: Наук. думка, 1979. – С. 26–41.

СИНТЕЗ 2-R-3-ГИДРОКСИ-4-ОКСО(3,4-ДИГИДРО)ХИНАЗОЛИН-4-ОНОВ

О. С. Крыськив

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: предложен новый эффективный способ получения 2-R-4-оксо(3,4-дигидро)хиназолин-4-онов на основе натриевой соли антралиловогогидрооксамовой кислоты и хлорангидридов или ангидридов карбоновых кислот.

Ключевые слова: хиназолин-4-оны, гидрооксамовые кислоты, циклодегидратация, ацилирование.

SYNTHESIS OF 2-R-3-HYDROXY-4-OXO(3,4-DYHIDRO)QUINAZO-LIN-4-ONES

O. S. Kryskiv

National University of Pharmacy, Kharkiv

Summary: a new efficient method of synthesis of 2-R-4-oxo(3,4-dyhydro)quinazolin-4-ones based on sodium salt of anthranilichydroxamic acid and chloroanhydrides and anhydrides of carboxylic acids was proposed.

Key words: quinazolin-4-ones, hydroxamic acids, cyclodehydratation, acylation.

СИНТЕЗ НАНОЧАСТОК МАНГАН (II) ФЕРИТУ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ З МАГНІТОКЕРОВАНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ

© А. О. Коваль

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: розроблено оптимальні умови синтезу наночастинок манган (II) фериту для застосування у складі фармацевтичних препаратів методом хімічної конденсації, який дозволяє одержати зразки відповідного стехіометричного складу з мінімумом домішок.

Ключові слова: феритові наночастки, метод хімічної конденсації.

Вступ. Нанотехнології у всьому світі заявляють про себе як про потужний важіль, за допомогою якого наука зробить черговий помітний крок у своєму поступі. Медицина та фармація є однією з соціально найважливіших інноваційних сфер практичного застосування нанотехнологій [1–5].

Створення принципово нових лікарських засобів для профілактики та лікування доброякісних і злоякісних новоутворень – одна з найактуальніших проблем наномедицини та нанофармації [6, 7]. Перспективним науковим напрямком у лікуванні доброякісних і злоякісних новоутворень є кріодеструкція, яка характеризується локальним застосуванням наднизьких температур та блокуванням кровопостачання пухлин [8]. Експериментально доведено, що ефективність кріодеструкції перш за все залежить від циклу «швидке заморожування (40 К/хв) з подальшим повільним відтаванням» [9]. Швидкість заморожування патологічного осередка безпосередньо пов'язана з ефективністю передачі холоду від кріоаплікатора до патологічної тканини. Проблема створення щільних теплопровідних каналів між кріоаплікатором та ороговілими, сухими, горбистими утвореннями та осередками з великою глибиною проростання була вирішена створенням м'якої магнітної композиції із наночастинок магнетиту – фериту складу Fe_3O_4 [7, 8].

Серед монокристалічних феритів, які використовують у техніці при наднизьких температурах, найкраще зарекомендував себе манган (II) ферит $MnFe_2O_4$: намагніченість насичення I_s $MnFe_2O_4$ при наднизьких температурах на 10 % перевищує намагніченість насичення Fe_3O_4 [12].

Промислове виробництво феритів є досить налагодженим та багатотоннажним. Ферити для технічного застосування одержують традиційним керамічним методом: проведення твердофазної

реакції феритизації між оксидом відповідного металу MeO та оксидом феруму (III) Fe_2O_3 при температурах 900–1200°C [12]. Дрібні частинки фериту одержують подрібненням у кулькових млинах (мінімальний розмір частинок становить 8 – 10 мкм), вони мають небажані домішки та контаміновані мікроорганізмами.

Розробка методів синтезу хімічно чистих змішаних феритів нанометрового діапазону, які придатні для використання у фармації, дослідження їх властивостей – це задача пошуку нових структур з винятковими функціональними властивостями, що безумовно має як теоретичну, так і практичну значущість.

Мета роботи – розробка умов синтезу та встановлення якісного та кількісного складу вискодисперсного манган (II) фериту $MnFe_2O_4$ для використання в складі фармацевтичних препаратів.

Методи дослідження. Вихідними речовинами для синтезу були такі: $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ (ГОСТ 4147-74, ч), $MnSO_4 \cdot 5H_2O$ (ГОСТ 435 – 77, чда), $NaOH$ (ГОСТ 4328-77, чда). Кількісний аналіз вихідних речовин проводили йодометричним та комплексометричним методами [13].

Для дослідження магнітних характеристик зразків феритів використовували мостовий метод [14]. Вимірювання виконують наступним чином: наважку досліджуваного зразка в ампулі, розміщують у центрі вимірювальної котушки. Обидві котушки знаходяться у міжполюсному просторі однорідного магнітного поля. При висмикуванні ампули із зразком з міжполюсного простору електромагніту реєструється за допомогою мікrobeерометра зміна магнітного потоку, яка є пропорційною магнітному моменту зразка. Визначення повторюють не менше трьох разів. За результат визначення приймають середнє арифметичне значення, при допустимій різниці $\pm 0,2$ кА/м. Визначення параметрів кри-

вої намагнічування починають з найменшого значення напруги поля, поступово збільшуючи його до досягнення постійних значень – намагніченості насичення.

Визначення якісного та кількісного складу високодисперсного манган (II) фериту було проведено рентгенофлуоресцентним методом [15] на енергодисперсійному аналізаторі "Quan X" (TN Spectrace, США), кристал-дифракційному скануючому рентгенофлуоресцентному аналізаторі «Спектроскан» («Буревісник», С-Петербург) із Li-F 2000 кристал-аналізатором за методикою [16]. Близько 0,025 г фериту (т. н.) вміщують у пробофіксуючу вимірюючу кювету аналізатора. Визначають інтенсивність характеристичного випромінювання зразка в геометрії під кутом 45° зверху-вниз у діапазоні довжин хвиль від 950 мÅ до 3150 мÅ. Реєструють кванти в діапазоні 2÷25 кеВ. Час експозиції одного зразка не більше 100 секунд. Розрахунок масових часток феруму, мангану та інших елементів виконують за методом фундаментальних параметрів за допомогою програми аналітичного комплексу "Quan X".

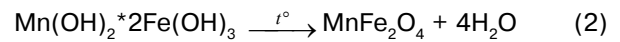
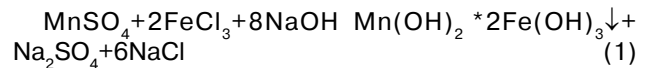
Таблиця 1. Матеріальний баланс реакції синтезу фериту $MnFe_2O_4$ (у перерахунку на 10 г кінцевого продукту $MnFe_2O_4$)

Вихідні речовини		Продукти реакції	
Речовина	Маса, г	Речовина	Маса, г
$FeCl_3 \cdot 6H_2O$	23,40	$MnFe_2O_4$	10,00
$MnSO_4 \cdot 5H_2O$	10,45	Na_2SO_4	6,15
NaOH	13,85	NaCl	15,19
-	-	H_2O	16,36
Σ	47,70	Σ	47,70

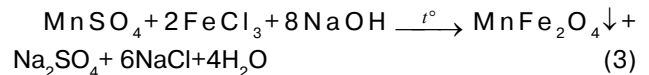
Для визначення оптимального температурно-го режиму проведення реакції (2) було досліджено залежність магнітних характеристик зразків манганвмісних феритів від температури прожарювання. Для цього проведено вимірювання намагніченості насичення для зразків, що прожарювалися при різних температурах (рис. 1). При зменшенні температури прожарювання для зразків № 1 – відбувається поступове зменшення намагніченості насичення – 295 кА/м, 290 кА/м, 220 кА/м, та 160 кА/м відповідно. Слід відмітити, що для зразка № 2, прожареного при температурі 300 °С, намагніченість насичення залишилась практично без змін порівняно з намагніченістю насичення для зразка № 1, прожареного при температурі 400 °С.

Аналіз залежності магнітних характеристик зразків манганвмісних феритів від температури прожарювання показав, що оптимальний температурний режим при синтезі манган (II) фериту складає 300 °С. Це на 600 °С нижче порівняно з традиційною окисною технологією [12].

Результати й обговорення. Для синтезу зразків манган (II) фериту $MnFe_2O_4$ у роботі використано метод хімічної конденсації з водних розчинів солей феруму (III) та мангану (II) у лужному середовищі. Реакції синтезу мають вигляд:



Сумарне рівняння:



Водний розчин NaOH потрібен для утворення лужного середовища ($pH \geq 12$) і співосадження манган (II) гідроксиду (ДР $Mn(OH)_2 = 1,9 \cdot 10^{-13}$) та ферум (III) гідроксиду (ДР $Fe(OH)_3 = 6,3 \cdot 10^{-38}$). Важливою умовою проведення реакції (1) є необхідність у надлишку розчину натрій гідроксиду порівняно із стехіометричним значенням у 1,5–2,5 раза. Надлишок вихідних речовин дозволяє повністю зсунути рівновагу в бік утворення осаду, що обумовлює високий ваговий вихід продукту (табл. 1).

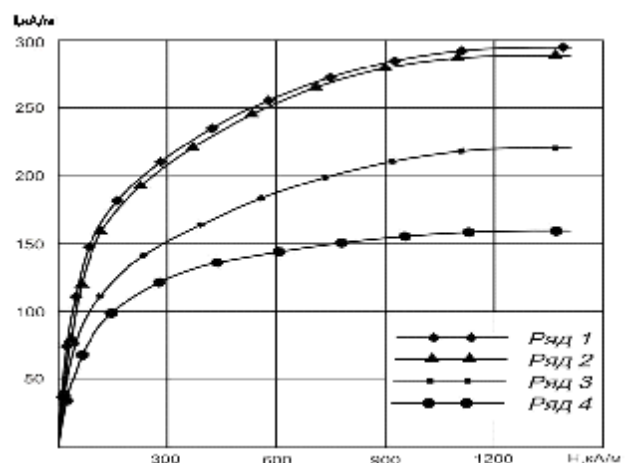


Рис. 1. Криві намагніченості для зразків манган (II) фериту, що прожарювалися при різних температурах:

- 1 – зразок №1 ($t_{\text{прож.}} = 400^\circ\text{C}$); 2 – зразок № 2 ($t_{\text{прож.}} = 300^\circ\text{C}$);
- 3 – зразок №3 ($t_{\text{прож.}} = 200^\circ\text{C}$); 4 – зразок № 4 ($t_{\text{прож.}} = 100^\circ\text{C}$).

Метод хімічної конденсації має ряд переваг порівняно з окисною (керамічною) технологією, а саме: точніше дозування вихідних речовин, що використовують у вигляді розчинів солей, а отже, відтворюваність хімічного складу та властивостей феритів; досягнення вищої дисперсності та тіснішого контакту при змішуванні та осадженні компонентів у рідкій фазі; нижчу температуру спікання зразків для завершення процесу феритоутворення; забезпечення більш рівномірного розподілу складових компонентів фериту. До того ж, цей метод є найбільш доступним, простим та дешевим, не потребує складного і коштовного хімічного обладнання.

Якісний та кількісний склад синтезованого манган (II) фериту було встановлено рентгенофлуоресцентним методом з застосуванням сучас-

ного обладнання, що дозволило досить швидко ідентифікувати елементний склад зразка та знайдені елементи визначити кількісно. При цьому ідентифікуються не тільки основні елементи, а також і домішки, наявність яких досить істотна при застосуванні даної речовини в медицині. За результатами досліджень складу синтезованих наночастинок манган (II) фериту рентгенофлуоресцентним методом було одержано спектри основних елементів (рис. 2, а) та домішок (рис. 2, б). Спектр манган (II) фериту має три основних піки: $Fe-K_{\alpha} = 1936 \text{ mÅ}$ і $K_{\beta} = 1757 \text{ mÅ}$; $Mn-K_{\alpha} = 2180 \text{ mÅ}$. Були розраховані масові частки основних елементів у складі синтезованого манган (II) фериту методом фундаментальних параметрів (порівняння зі спектрами стандартних зразків особливо чистих елементів по лінії K_{α}).

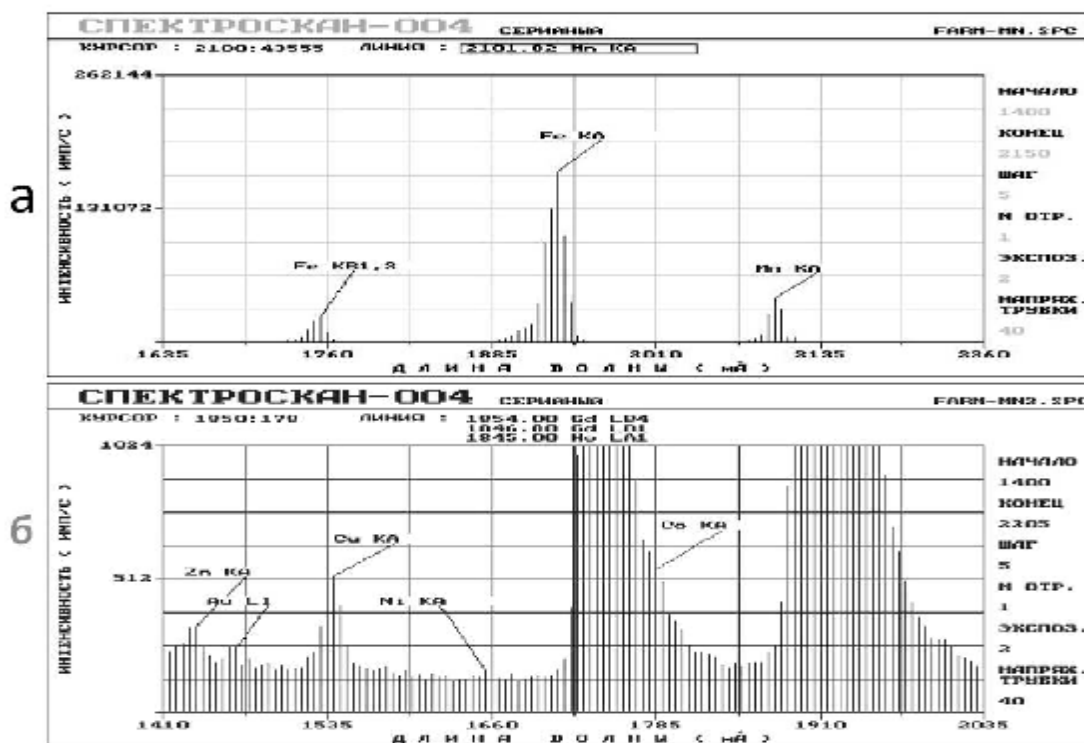


Рис. 2. Спектр зразка манган (II) фериту: а – основні елементи; б – домішки.

Як видно з таблиці 2, вагові частки катіонів Fe^{3+} , Mn^{2+} у зразку манган (II) фериту склали 47,6 і 23,5 % відповідно, що добре погоджується із стехіометричною формулою $MnFe_2O_4$.

Масові частки домішок у синтезованому манган (II) фериті $MnFe_2O_4$ становлять менше ніж 1%:

Ca – 0,25 %; Zn – 0,05 %; Cu – 0,08 %; Ni – 0,08 %; Co – 0,09 %; Cr – 0,07 %.

Наявність мінімальної кількості домішок є важливим для застосування синтезованого фериту у фармації та медицині – за елементним складом належить до IV класу небезпеки [17].

Для монокристалічних феритів (окремі крупні кристали з неперервною кристалічною ґраткою) намагніченість насичування на 20 % вища порівняно з високодисперсними аналогами [12]. Така різниця в значеннях намагніченості насичування високодисперсного та монокристалічного фериту обумовлена значною площею відкритих поверхонь у високодисперсних зразках, на яких відбувається зміна магнітних параметрів: зміна ефективної магнітної анізотропії, «зкошена» магнітна структура (відхилення магнітних моментів атомів від кристалографічної осі) на поверхні

Таблиця 2. Результати визначення мангану та феруму в синтезованому фериті $MnFe_2O_4$ рентгенофлуоресцентним методом ($P = 0,95$; $n = 5$)

Манган		Ферум	
масова частка, %	метрологічні характеристики	масова частка, %	метрологічні характеристики
24,40	$\bar{X} = 23,45$ $S^2 = 0,344$ $S = 0,586$ $S_{\bar{X}} = 0,26$ $\Delta \bar{X} = 0,5586$ $\delta = 2,38 \%$	48,03	$\bar{X} = 47,55$ $S^2 = 0,475$ $S = 0,69$ $S_{\bar{X}} = 0,308$ $\Delta \bar{X} = 0,657$ $\delta = 1,38 \%$
23,55		47,88	
22,95		47,93	
23,0		46,36	
23,35		47,55	

частинок і прилеглих шарах, термічні флуктуації магнітних моментів частинок з об'ємом близьким до критичного V_{so} [2].

Планується детальне вивчення фізико-хімічних та біофармацевтичних властивостей синтезованих наночастинок манган (II) фериту $MnFe_2O_4$ на предмет їх можливого використання для розробки магнітокерованих лікарських форм, зокрема для створенням м'якої магнітної композиції для лікуванні доброякісних і злоякісних новоутворень методом кріодеструкції.

Висновки. Визначені умови синтезу манган (II) фериту $MnFe_2O_4$ методом хімічної конденсації. На підставі експериментальних досліджень (вивчення залежності магнітних характеристик феритів від температури прожарювання)

обрано оптимальну температуру для завершення процесу феритоутворення (формування певної кристалічної ґратки та магнітних властивостей) – 300 °С, що на 600 °С нижче порівняно з традиційною окисною технологією. Рентгенофлуоресцентним методом встановлено якісний та кількісний склад синтезованого манган (II) фериту: масові частки феруму (47,55 %) та мангану (23,45 %) повністю відповідають стехіометрії зразка $MnFe_2O_4$. Таким чином, розроблені умови синтезу манган (II) фериту дозволяють отримати наночастинок відповідного стехіометричного складу з мінімумом домішок та задовільними магнітними характеристиками, що є важливим для застосування їх у фармації та медицині.

Література

1. Нанонаука, нанофармакологія, нанофармація: перспективи досліджень, впровадження у медичну практику / В. Ф. Москаленко, І. С. Чекман, В. П. Черних [та ін.] // Клінічна фармація. – 2010. – Т. 14, № 1. – С. 6–12.
2. Гусев А. И. Нанометриалы, наноструктуры, нанотехнологии / А. И. Гусев. – М. : ФИЗМТЛИТ, 2005. – 416 с.
3. Головенко М. Я. Наномедицина: досягнення та перспективи розвитку новітніх технологій у діагностиці та лікуванні / М. Я. Головенко // Журн. АМН України. – 2007. – Т. 13, № 4. – С. 617–635.
4. Tuan Vo-Din. Nanotechnology in biology and medicine / Vo-Din Tuan. – New York : CRC Press, 2007. – 792 p.
5. Nanopharmacy: inorganic nanoscale devices as vectors and active compounds / P. Gil, D. Huhn, L. Mercato et al. // Pharm. Res. – 2010. – Vol. 62, № 2. – P. 115–125.
6. Tuan Vo-Din. Nanotechnology in biology and medicine / Vo-Din Tuan. – New York: CRC Press, 2007. – 792 p.
7. Creation of magnetic nanoagents and its research in medicobiological experiment / A. A. Koval, L. P. Olkhovik, M. V. Tkachenko [et al.] // Nanomaterials and nanotechnologies in living systems: 1st International Summer School, Moscow, 29 June – 4 July 2009. – М.: RUSNANO, 2009. – P. 377–379.
8. Korpan N. Basics of cryosurgery / N. Korpan. – Vienna: Springer, 2001. – 347 p.
9. Experience of cryosurgery for stage II-III breast carcinoma / S. A. Shalimov, O. O. Litvinenko, S. A. Lyalkin, K. A. Galakhin // Eur. J. Surg. Oncol. – 2004. – Vol. 30, № 2. – P. 126–131.
10. Пат. 92223 Україна, МПК(2009) А61К9/06, А61К 33/26, А61Р43/00 Магнітокерований засіб для кріогенної терапії / Левітін Є. Я., Ведерникова І. О., Коваль А. О., Онопрієнко Т. О.; заявник та власник патенту НФаУ. – заявл. 01.12. 2008; опубл. 11.10.2010, Бюл. №19. – бс.
11. Ведерникова І. О. Дослідження теплофізичних властивостей магнітної рідини для кріотерапії / І. О. Ведерникова, Є. Я. Левітін, А. О. Коваль // Фармац. часопис. – 2011. – Т. 19, № 3. – С. 60–64.
12. Ситидзе Ю. Фериты / Ю. Ситидзе, Х. Сато. – М. : Мир, 1984. – 408 с.
13. Основы аналитической химии : практ. рук. / под ред. Ю. А. Золотова. – М. : Высш. шк., 2001. – 463 с.
14. Методика выполнения измерений при определении статических магнитных характеристик: ГОСТ 8.377 – 80. – Введ. 01.07.1981. – М.: Изд-во стандартов, 1981. – 21 с.
15. Lachance G. R. Quantitative X-Ray fluorescence analysis: theory and application / G. R. Lachance, F. Claisse, H. Quantitative. – New York : Wiley, 1995. – 400 p.
16. Методика визначення концентрації металів у при-

родних, питних, промислових стічних водах та донних відкладах методом рентгенофлуоресценції: ХЦСМ №8–9096. – Затв. Держстандартом України 03.05 96. – Харків: УкрНЦОВ, 1996. – 27 с.

17. Ершов Ю. А. Механизмы токсического действия неорганических соединений / Ю. А. Ершов, Т. В. Плетнева/ – М. : Медицина, 1989. – 272 с.

СИНТЕЗ НАНОЧАСТИЦ МАНГАН (II) ФЕРРИТА ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ С МАГНИТОУПРАВЛЯЕМЫМИ СВОЙСТВАМИ

А. А. Коваль

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: определены оптимальные условия синтеза наночастиц манган (II) феррита для использования в составе фармацевтических препаратов методом химической конденсации, который позволил получить образцы, соответствующие стехиометрическому составу с минимумом примесей.

Ключевые слова: ферритовые наночастицы, метод химической конденсации.

SYNTHESIS OF NANOPARTICLES OF MANGANESE (II) FERRITES FOR PHARMACEUTICAL DRUGS WITH MAGNETICALLY PROPERTIES

А. О. Koval

National University of Pharmacy, Kharkiv

Summary: the optimal conditions for the synthesis of manganese (II) ferrites for the use in the content of pharmaceutical drugs by chemical condensation method were developed. The developed conditions of synthesis allow to obtain the samples with the stoichiometric composition and with minimum of the impurities.

Key words: ferrite nanoparticles, method of chemical condensation.

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

УДК 582.929.4-035.22:581.4

МОРФОЛОГО-АНАТОМІЧНА БУДОВА ТРАВИ РОЗХІДНИКА ЗВИЧАЙНОГО (GLECHOMA HEDERACEAE L.)

© С. М. Марчишин, М. С. Гарник, Л. М. Сіра

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: у статті наведено результати морфолого-анатомічного аналізу трави розхідника звичайного; встановлено основні макро- і мікроскопічні ознаки, необхідні для ідентифікації нової лікарської рослинної сировини.

Ключові слова: розхідник звичайний, трава, морфолого-анатомічна будова.

Вступ. Траву розхідника звичайного здавна використовують в народній медицині при запаленні дихальних шляхів, кашлю, захворюваннях шлунка зі зниженою кислотністю травних соків, для поліпшення апетиту та травлення. Часто його призначають у суміші з іншими лікарськими рослинами: бобівником трилистим, золототисячником звичайним, кульбабою лікарською, алтеєю лікарською тощо. Розхідник звичайний використовують також як знеболювальний засіб при болю у шлунку; зовнішньо – у вигляді примочок та припарок як протизапальний та ранозагоювальний засіб при застарілих ранах, шкірних хворобах [2, 3, 4].

Мета роботи – вивчення морфолого-анатомічної будови окремих органів трави розхідника звичайного та виявлення ознак, необхідних для ідентифікації нової лікарської рослинної сировини.

Методи дослідження. Для анатомічних досліджень використовували свіжу і фіксовану у суміші гліцерин-спирт-вода (1:1:1) рослинну сировину розхідника звичайного. Дослідження проводили за загальновідомими методами [1]. Анатомічну будову надземних органів вивчали під мікроскопом MC 10. Мікрофото зйомка велася фотокамерою Samsung PL50.

Для дослідів використовували тимчасові препарати просвітлених листків з поверхні, відпрепарованої епідерми та поперечних зрізів. Аналізували верхню і нижню епідерми між жилок, над жилками, по краю листової пластинки, а також зрізи головної жилки та черешка.

Результати й обговорення. **Розхідник звичайний**, розхідник плющоподібний (*Glechoma hederacea* L.) – багаторічна трав'яниста рослина родини *Lamiaceae*. Стебло 10–40 см завдов-

жки, повзуче, з висхідними чотиригранними стеблами, розсіяно опушеними вгорі короткими волосками. Листки супротивні, черешкові, з ниркоподібною, серцеподібно-трикутною або округло-серцеподібною городчастою пластинкою, розсіяно опушеною короткими волосками. Квітки неправильні, жіночі та двостатеві, зібрані у пазушні 1–3-квіткові дихазії. Чашечка трубчаста, зовні коротковолосиста, з п'ятьма трикутно-ланцетними зубцями, в 3–4 рази коротшими за трубочку. Віночок синьо-фіолетовий, двогубий, зовні коротко-пухнастий. Верхня губа віночка до третини надрізана на півкруглі лопаті; середня лопать нижньої губи впоперек овальна, зазубрена; бокові лопаті яйцеподібні, в 2–3 рази вужчі за середню (рис. 1).



Рис. 1. Морфологічні ознаки розхідника звичайного.

Анатомічні ознаки трави – *Herba Glechomae*

Листки. В епідермі усіх частин листків розпізнаються базисні клітини, продихові комплекси й трихоми. Епідермальні клітини дрібні, з тонкими, більш чи менш (більш-менш) звивисто-хвилястими бічними стінками. Над жилками епідерма вузькоклітинна. Продихові комплекси діацитного типу розсіяні по усій поверхні, окрім жилок, рівномірно; знаходяться на одному рівні з епі-

дермальними клітинами або трохи вище. У нижній епідермі вони чисельніші, ніж у верхній. Трихоми криючі й залозисті. Прості криючі волоски особливо рясні над жилками, по краю пластинки та на черешку.

Прості волоски (рис. 2, 3) мають потовщену оболонку і бородавчасту кутикулу. За морфологією поділяються на різновиди: переважають прості 2–4-клітинні, видовжені, серпоподібні во-

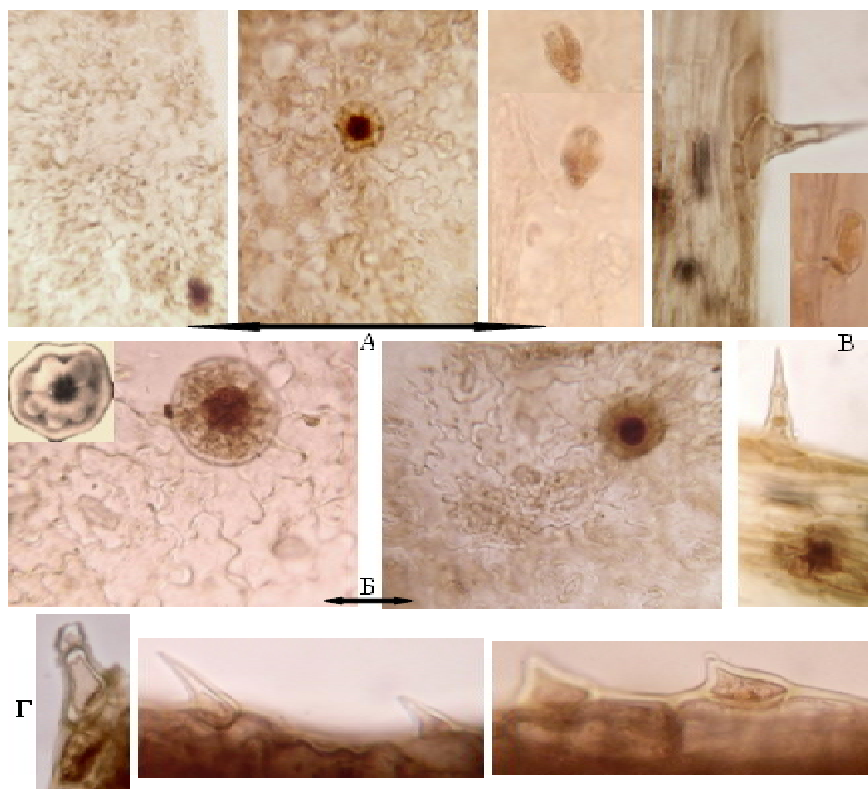


Рис. 2. Фрагменти листкової пластинки:

А – верхня епідерма, Б – нижня епідерма, В – епідерма над жилкою, Г – прості загострені й сосочкоподібні трихоми по краю пластинки.

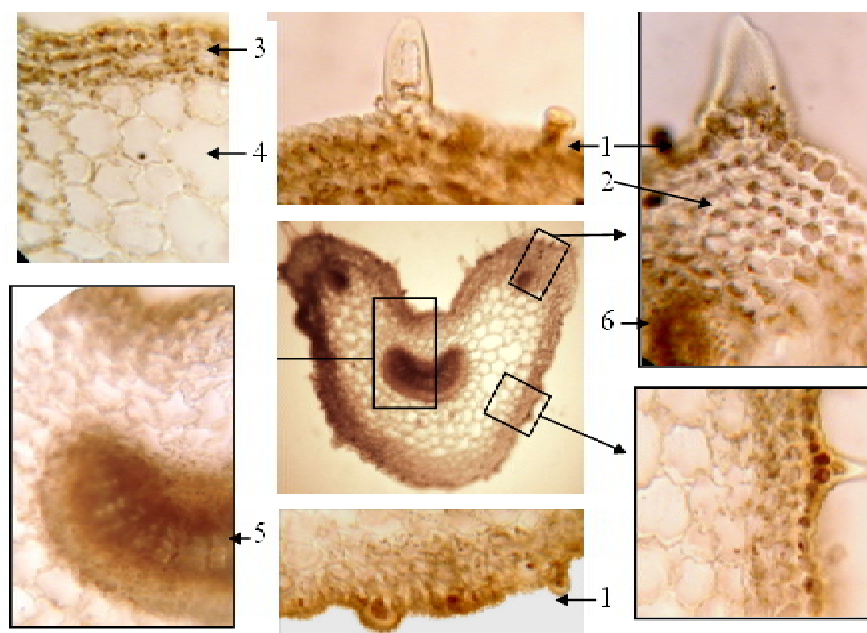


Рис. 3. Фрагменти поперечних зрізів черешка:

1 – епідерма з простими й залозистими трихомами, 2 – кутова коленхіма, 3 – коленхіматозна хлоренхіма, 4 – запасуюча паренхіма, 5 – центральний провідний пучок черешка, 6 – бічний провідний пучок.

лоски. Також є багато одноклітинних волосків та сосочкоподібних виростів. У нижньої зони стебла від криючих волосків найчастіше залишається лише їх базальна частина внаслідок обламування верхівкових клітин.

Залозисті трихоми (рис. 2, 3) представлені короткими головчастими волосками і пельтатними залозками, типовими для багатьох ефіроолійних видів родини *Lamiaceae*. Залозки дещо занурені в мезофіл, майже сидячі, оскільки вкорочена ніжка знаходиться між двома клітинами епідерми. Тонка оболонка шароподібної, великої, 8-клітинної головки вкрита кутикулою, що розділяється у разі накопичення і тиску легкого секрету, та спадається після його випаровування. Головчасті волоски дрібні, менш чисельні, мають овальну одноклітинну головку і коротку ніжку.

За анатомічною будовою листовка пластинка коронарна, дорзовентральна. Стовпчаста паренхіма мезофілу щільна, 2–3-шарова, клітини вузькі, видовжено-циліндричні, з великими хлоропластами. Губчастий мезофіл 3–5-шаровий, клітини дрібні, округлі та лопатеві. Жилки з паренхімною обкладкою, склеренхімним тяжем над дрібноклітинною, невиразною флоемою та слабо розвиненою ксилемою.

Головна жилка значно видається знизу і заглиблена зверху. З нижньої сторони над провідними пучками розміщено декілька шарів коленхіматозної паренхіми. Головну жилку формує один або два колатеральні провідні пучки, яйцеподібної форми. Ксилема пучків промениста, флоема складається з провідних елементів, тонкостінної секретовмісної паренхіми і товстостінної лігніфікованої паренхіми.

Черешок з аналогічною текстурою по всій довжині. Епідермальні клітини багатокутні, товстостінні, зі складчасто-зубчастою кутикулою. Опущення черешка рясне, розвинені усі видові

морфологічні типи трихом, але спостерігається більше головчастих волосків з жовтувато-коричневим секретом у двоклітинній головці.

Поперечні зрізи середньої зони черешка (рис. 3) в обрисі трикутні. Абаксіальна сторона загострена, укріплена 2–6 шарами пластинчато-кутової коленхіми без міжклітинників, або, рідше, – з ними. Адаксіальна сторона увігнута, глибокожолобчаста, відрогі по краю також з коленхімою (рис. 3). У бічних площинах коленхіма переходить у коленхіматозну хлоренхіму. Клітини запасаючої паренхіми із звивистими, тонкими стінками, розміщені пухко, містять дрібні крохмальні зерна. У провідній структурі верхньої і середньої зон черешка 3 пучка: один центральний відкритий колатеральний і по одному концентричному пучку у бічних виступах. Центральний пучок віялоподібний, складається із багатьох променів судин, що чергуються з променями ксилемної паренхіми, та дугастої ділянки дрібноклітинної флоєми, оберненої до абаксіальної сторони. Волокнисті елементи відсутні.

Стебло чотирикутно-реберчасте (рис. 5), опушене трихомами, подібними до листових. Більш рясне опушення має верхівкова зона. Базисні клітини епідерми (рис. 4) видовжені, з прямими стінками, поздовжньо-складчастою кутикулою. Продихи дрібні, зустрічаються зрідка. Трапляються клітини та прості волоски, заповнені коричневим секретом.

Анатомічна будова стебла від пучкової на верхівці пагона (рис. 5,А), через перехідну у середній зоні (рис. 5,Б) до безпучкової у нижній зоні. Відмітною рисою середньої зони є утворення у міжреберних площинах променистої, шаруватої міжпучкової склеренхіми, що з'єднує пучки, завдяки чому ближче до основи стебла утворюється досить широке судинно-волокнисте кільце.

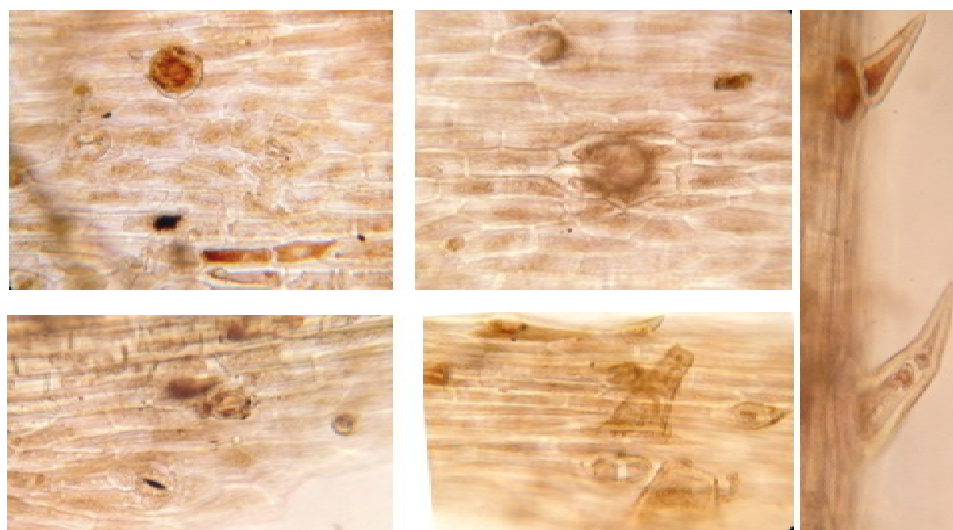


Рис. 4. Епідерма стебла.

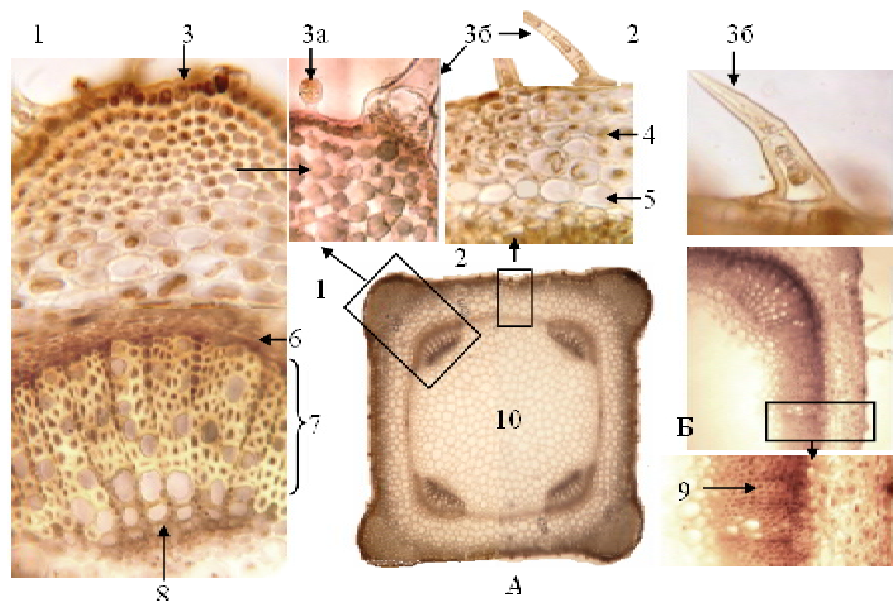


Рис. 5. Поперечні зрізи стебла пучкової (А) і перехідної (Б) будови: 1 – реберчастий виступ з кутовою коленхімою і провідним пучком, 2 – міжреберна грань, 3 – епідерма з головчастими (а) і простими (б) волосками, 4 – хлоренхіма кори, 5 – ендодерма, 6 – флоема, 7 – вторинна ксилема, 8 – протоксилема, 9 – міжпучкова склеренхіма, 10 – серцевина.

У ребрах під епідермою виділяються 6–8-шарові ділянки кутової коленхіми, а в гранях між ребрами коленхіма 1–2-шарова або відсутня. Паренхіма первинної кори, яка нараховує 3–5 шарів, крупноклітинна, пухка, коленхіматозна, містить хлоропласти і дрібні крохмальні зерна. Її внутрішній шар – ендодерма, вирізняється більшими розмірами овальних клітин з помірно потовщеними оболонками.

Флоемна частина власних провідних пучків стебла вузька, складається із ледь помітного ланцюжка слабопотовщених, тонких волокон, кількох шарів тонких ситоподібних трубок та дрібноклітинної паренхіми. Ксилема багатшарова, репрезентована численними променями вузьких спіральних і драбинчастих судин та променевою паренхімою з темним вмістом. Серцевина займає найбільшу площу, більш-менш

рівномірно клітинна, з невеликими міжклітинниками або без них.

Квітка. Усі стерильні частини квітки – квітконіжка, приквітники, чашечка і віночок мають опушення. Опушення цих частин відзначається місцем локалізації, щільністю, набором морфологічних різновидів трихом та їх деякими відмітними ознаками. В епідермі усіх складових оцвітини розвинені прості загострені або гострі, живі, 1–5-клітинні волоски з потовщеною оболонкою та кутикулярними утворами: складочками, бородавчастими чи штрихуватими смужками (рис. 6). Базальна клітина волосків зазвичай розширена, куляста, безбарвна, а вміст клітин тіла найчастіше зернистий, безбарвний або жовтуватий.

Вигляд головчастих волосків (рис. 6) мінливий залежно від фази їх розвитку. За будовою вирости маленькі, з темним вмістом. Ніжка ко-

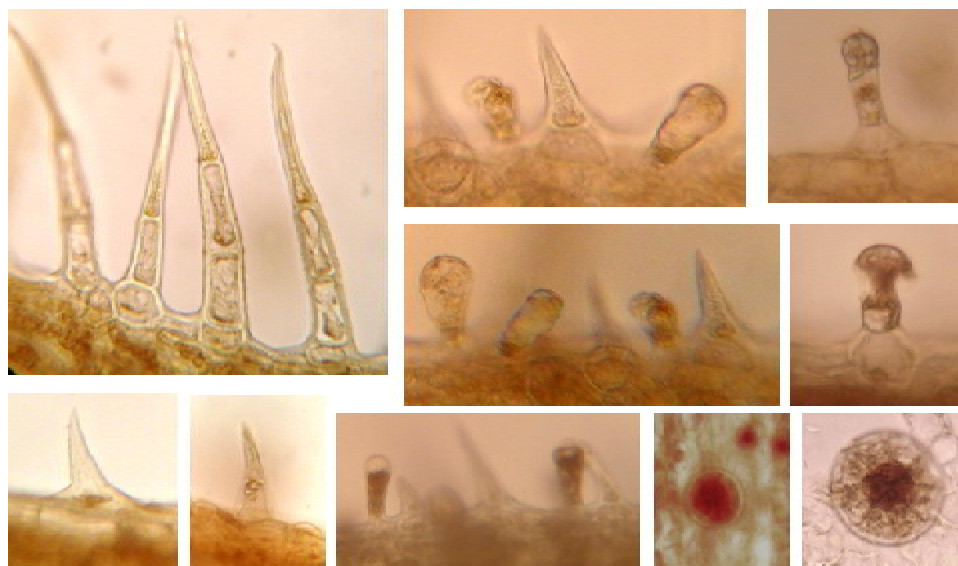


Рис. 6. Трихоми квітки: прості волоски, головчасті залозисті волоски та ефіроолійні залозки.

ротка одноклітинна або помітна і навіть видовжена, 2–3-клітинна. Головка одно- або двоклітинна, округла, овальна, оберненойцеподібна або циліндрична, змінює форму у разі заповнення секретом або його виділення зовні. У певній групі головчастих трихом вирізняється безбарвна базальна клітина, що сферично виступає над поверхнею епідерми. Ефіроолійні залозки дрібніші за ті, що утворюються на вегетативних частинах пагона.

Приквіткові листочки (рис. 7,А) та гострозубчата чашечка (рис. 7,Б, 8,А) рясно опушені по краю та по жилках простими довгими волосками, а вздовж жилок тягнуться ланцюжки пігментова-

ної паренхіми. Край і зовнішня поверхня (нижня епідерма) чашечки також густо вкрита головчастими темними залозистими волосками з округлою головкою. Зрідка зустрічаються типові залозки, розмір яких менший, ніж на листках. Внутрішня поверхня (верхня епідерма) чашечки вирізняється від зовнішньої тим, що в епідермі переважають одноклітинні гострі та сосочкоподібні волоски. Епідерма у заглибленнях між зубцями чашечки багата на залозисті волоски. У препаратах з поверхні базисні клітини епідерми трохи видовжені, мають помірно звивисті стінки. Під епідермою добре помітна губчаста паренхіма з великими міжклітинними просторами.

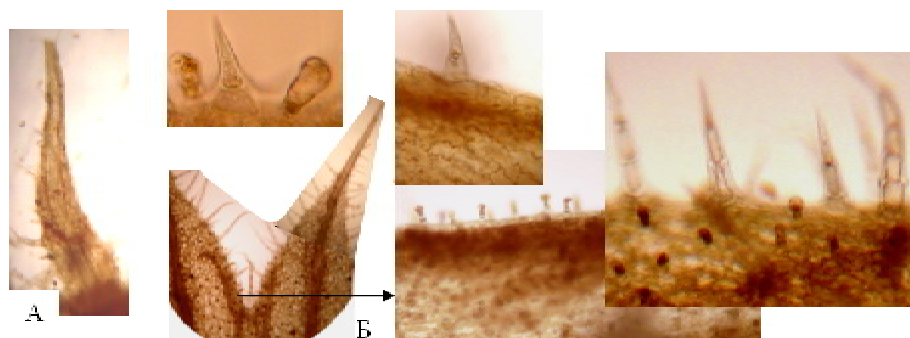


Рис. 7. Приквітники (А) й фрагменти чашечки (Б).

Частини віночка дещо різняться за характером епідерми. Нижня губа відгину (рис. 8,Б) із сосочкуватою адаксіальною поверхнею. У зіві – пасмо довгих широких, живих волосків, однакових за діаметром по усій довжині. Поверхня волосків нерівномірнорободавчаста, оболонки клітин дуже тонкі, тому часто клітини спадають-

ся, перекручуються. При основі є багатоклітинна розетка. Ближче до трубки віночка волоски зникають, а в епідермальних клітинах зі звивистими стінками добре помітні лейкопласти.

Верхня епідерма лопатей верхньої губи (рис. 8,В) відгину складається із паренхімних клітин із сосочками, у зіві клітини дещо видов-

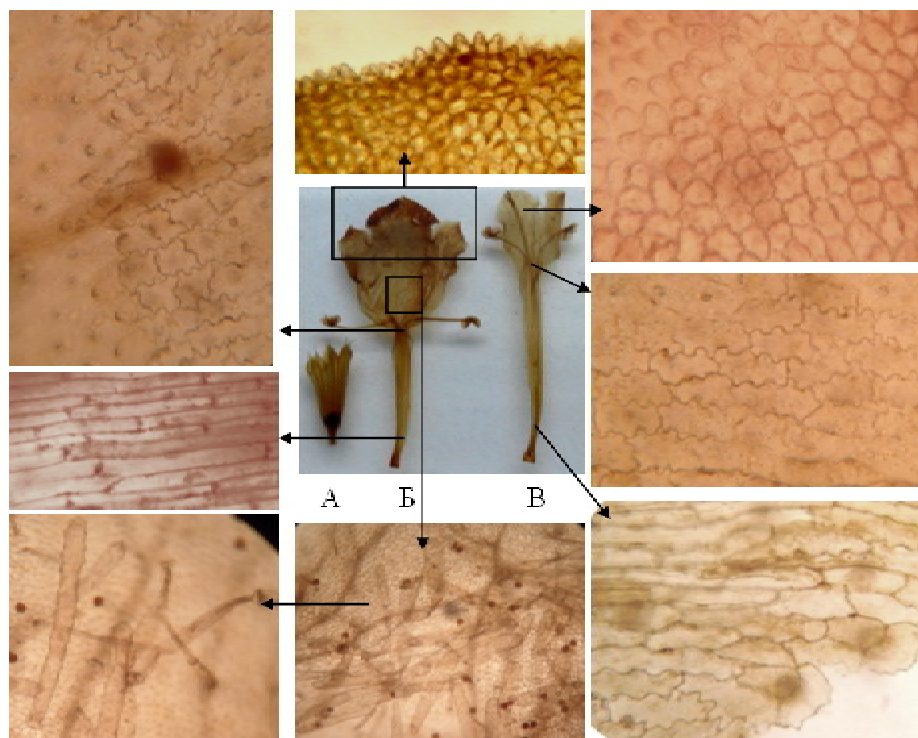


Рис. 8. Частини квітки та їх фрагменти:
А – чашечка, Б – нижня губа віночка, В – верхня губа віночка.

жені, тонко- і звивистостінні. Волоски розміщені лише по краю заглиблення між лопатями губи. Нижня епідерма відгину відрізняється наявністю щільно розташованих простих 1–3-клітинних го- стрих волосків з розеткою клітин біля округлої

основи.

Пилляки тичинок (рис. 9) вкриті сосочкуватою епідермою, пилкок багатопоровий, з ефірною олією. Приймочка маточки з двома гострими лопатями.



Рис. 9. Фертильні частини квітки: пилляки з пилком (А) та маточка (Б).

Висновки. 1. Встановлено діагностичні ознаки анатомічної будови трави розхідника звичайного, які можуть бути використані при встановленні тотожності сировини.

2. Листкова пластинка дорзовентральної будови. Епідермальні клітини дрібні, з тонкими, звивисто-хвилястими бічними стінками. Над жилками епідерма вузькоклітинна. Продихи діацитного типу, більшість яких знаходяться на нижній епідермі. Трихоми прості (прості 2–4-клітинні, видовжені, серпоподібні волоски; одноклітинні волоски, сосочкоподібні вирости) та залозисті (короткі головчасті волоски, пельтатні залозки).

3. Анатомічна будова стебла пучкова на

верхівці пагону, перехідна у середній зоні та безпучкова у нижній зоні. Стебло чотирикутно-реберчасте, опушене трихомами переважно у верхівковій зоні. Базисні клітини епідерми видовжені, з прямими стінками, поздовжньо-складчастою кутикулою. Продихи дрібні, зустрічаються рідко. Прості волоски заповнені коричнюватим секретом.

4. Квітконіжка, приквітники, чашечка і віночок опушені. В епідермі усіх складових квітки розвинені прості загострені або гострі, живі, 1–5-клітинні волоски з потовщеною оболонкою та кутикулярними утворами. Головчасті волоски змінюють будову залежно від фази їх розвитку.

Література

1. Бавтуто Г. А. Практикум по анатомии растений: учеб. пособие / Г. А. Бавтуто, Л. М. Ерей. – Минск : Новое Знание, 2002. – 464 с.
2. Лікарські рослини: енциклопедичний довідник / відп. ред. А. М. Гродзінський. – К. : Видавництво «Українська Радянська Енциклопедія» ім. М. П. Бажана, Український виробничо-комерційний центр «Олімп»,

1992. – 544 с.

3. Сафонов М. М. Повний атлас лікарських рослин / М. М. Сафонов. – Тернопіль: Навчальна книга – Богдан, 2010. – С. 209–210.

4. Товстуха Є. С. Золоті рецепти української медицини / Є. С. Товстуха. – К. : Publishing, 2010. – 552с.

МОРФОЛОГО-АНАТОМИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ ТРАВЫ БУДРЫ ПЛЮЩЕВИДНОЙ (GLECHOMA HEDERACEAE L.)

С. М. Марчишин, М. С. Гарник, Л. Н. Серая

*Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского
Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова
Национальный фармацевтический университет, Харьков*

Резюме: представлены результаты морфолого-анатомического анализа травы будры плющевидной; установлены основные макро- и микроскопические признаки, необходимые для идентификации нового лекарственного растительного сырья.

Ключевые слова: будра плющевидная, трава, морфолого-анатомическое строение.

MORPHOLOGICAL-ANATOMICAL STRUCTURE OF GROUND IVY HERB (GLECHOMA HEDERACEAE L.)

S. M. Marchyshyn, M. S. Harnyk, L. M. Sira

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Vinnitsia National Medical University by M. I. Pyrohov

National University of Pharmacy, Kharkiv

Summary: results of morphological-anatomical analysis of ground ivy herb are represented in the article; main macro- and microscopic features which are necessary for identification of medicinal plant raw material were determined.

Key words: ground ivy, herb, morphological-anatomical structure.

ВИВЧЕННЯ ОРГАНІЧНИХ КИСЛОТ ТА ВІТАМІНІВ У СИРОВИНІ ПРЕДСТАВНИКІВ РОДІВ SYMPHYTUM ТА ECHIUМ

©Т. М. Гонтова

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: у статті наведено результати вивчення якісного складу та кількісного вмісту органічних кислот та вітамінів групи В, вітаміну РР, аскорбінової кислоти, суми токоферолів у прикореневих розетках, траві, коренях живокосту лікарського та шорсткого, синяка звичайного.

Ключові слова: живокіст лікарський, живокіст шорсткий, синяк звичайний, прикоренева розетка листків, трава, корені, органічні кислоти, вітаміни.

Вступ. При вивченні представників роду *Symphytum* – живокіст лікарський (*Symphytum officinale* L.) та живокіст шорсткий (*Symphytum asperum* Lepech.), роду *Echium* – синяк звичайний (*Echium vulgare* L.), широко поширених в Україні, ми звернули увагу на речовини, що виконують різні функції та мають важливе значення для рослини, а саме органічні кислоти та вітаміни [3–7, 13]. Органічні кислоти як біологічно активні речовини для людини виявляють протизапальну, жарознижувальну, жовчогінну дію. Вітаміни відіграють специфічні каталітичні функції. Їх недостатня кількість в організмі призводить до порушення обміну речовин та гіповітамінозів, а повна відсутність – до авітамінозів. У літературі є дані про якісний склад органічних кислот у траві та коренях синяка звичайного, траві живокосту лікарського, які представлені яблучною, лимонною, янтарною та фумаровою кислотою [11]. У 50-х роках ХХ століття в траві живокосту шорсткого, який вирощували як кормову культуру на селекційних станціях Ленінградської та інших областей, було визначено вміст деяких вітамінів, у тому числі і вітаміну В₁₂ (6,17 мг/%) [1]. Пізніше Гвініашвілі у 70-х роках було вивчено вміст вітамінів В₁ (0,11 мг/%), В₂ (1,21 мг/%) та С (43,8 мг/%) в коренях живокосту шорсткого [2]. Отже, відомості про кількісний вміст даних груп сполук у досліджуваних видах неповні або відсутні, крім того, стосуються рослин, вирощених в інших регіонах з різними кліматичними умовами.

Мета роботи – визначення якісного складу та кількісного вмісту суми органічних кислот та вітамінів групи В (В₁, В₂), вітаміну РР, аскорбінової кислоти, суми токоферолів у сировині досліджуваних видів, які заготовлені в Україні.

Методи дослідження. Сировину (листки прикореневої розетки, трава, корені) для дос-

лідження заготовляли в Харківській області (с. Тишки) у 2008–2009 рр. Листки прикореневої розетки заготовляли у період повного розгортання листової пластинки (початок червня), траву – в фазу масового цвітіння (липень), а підземні органи – в фазу кінця плодоносіння (кінець вересня). Для аналізу використовували середню пробу повітряно-сухої сировини заготовлених серій. Втрату в масі при висушуванні визначали за методикою ДФУ І видання [9]. Органічні кислоти виявляли у водних екстрактах за допомогою ПХ у системах н-бутанол – мурашина кислота – вода очищена (4:1:5), етилацетат – мурашина кислота – вода очищена (3:1:1) порівняно з достовірними зразками. Для ідентифікації органічних кислот використовували 0,03 % метанольний розчин бромкрезолового зеленого (жовті плями). Аскорбінову кислоту визначали методом ПХ у водних витягах у системі розчинників етилацетат – кислота оцтова льодяна (8:2) порівняно з достовірним зразком цієї сполуки. Хроматограми обробляли 0,04 % водним розчином натрію 2,6-дихлорфеноліндофеноляту [10]. Для встановлення наявності токоферолів використовували якісну реакцію ліпофільної фракції з 0,2 % розчином фосфорномолібденової кислоти в льодяній оцтовій кислоті (смарагдове забарвлення). Кількісний вміст суми органічних кислот (у перерахунку на яблучну кислоту) та вітаміну С визначали за методиками ДФ СРСР XI видання (ФС 38 «Плоди шипшини») [8]. Вміст вітаміну Е визначали спектрофотометричним методом на СФ-46 (у перерахунку на суму токоферолів) [12]. Вміст вітамінів групи В та вітаміну РР визначали методом флюориметрії на флюорометрі ЕФ-ЗМА (вітамін В₁ – у перерахунку на тіаміну гідрохлорид, вітамін В₂ – у перерахунку на рибофлавін, вітамін РР – у перерахунку на нікотинову кислоту) [12].

Статистичну обробку отриманих даних проводили за ДФУ I видання [9].

Результати й обговорення. За результатами попереднього вивчення хімічного складу встановлено наявність органічних кислот, аскорбінової кислоти, токоферолів у сировині досліджуваних видів. Яблучну, лимонну та аскорбінову кислоти виявлено в усіх видах сировини досліджуваних рослин.

Результати визначення кількісного вмісту органічних кислот наведено в таблиці 1. У листках прикореневої розетки та траві досліджуваних об'єктів вміст суми органічних кислот незначно відрізнявся і коливався в межах 0,75 – 1,08 %, що майже в 2–3 рази більше, ніж у підземних органах (0,34 – 0,62 %). Найбільше органічних кислот встановлено в листках прикореневої розетки синяка звичайного та траві живокосту шорсткого (1,08±0,03 % і 1,03±0,01 % відповідно).

Результати визначення кількісного вмісту вітамінів наведено в таблиці 2. Найбільше

вітамінів виявлено у надземній частині, ніж у підземній, окрім коренів синяка звичайного, в яких містилося вітаміну В₂ в 2,6 більше, ніж в траві. Листки прикореневої розетки та трава живокосту лікарського і шорсткого мали значний вміст вітаміну С (640 – 520 мг/кг). Вітамін РР накопичувався найбільше в листках прикореневої розетки живокосту лікарського (15,77±0,56 мг/кг), а в траві синяка звичайного цього вітаміну було у 6,2–7,2 рази більше, ніж у підземних органах (12,30±0,40 мг/кг). Вміст суми токоферолів у досліджуваній сировині коливався незначно (9,56 – 13,79 мг/кг). У траві та листках прикореневої розетки живокосту шорсткого токоферолу було майже однаково (12,85±0,52 мг/кг та 12,77±0,44 мг/кг відповідно). Вміст суми токоферолів був вищим у коренях синяка звичайного, ніж у коренях рослин роду живокіст (10,38±0,41 мг/кг, 10,04±0,36 мг/кг та 9,56±0,44 мг/кг відповідно). Менше вітаміни групи В та вітамін РР накопичувалися в коренях живокосту лікарського та шорсткого (див. табл. 2).

Таблиця 1. Результати вивчення кількісного вмісту органічних кислот у сировині рослин родів Symphytum та Echium (у перерахунку на абсолютно суху сировину)

Об'єкт дослідження	Живокіст лікарський			Живокіст шорсткий			Синяк звичайний		
	ЛПР	Т	К	ЛПР	Т	К	ЛПР	Т	К
Кількісний вміст речовин, %	0,96±0,04	0,75±0,02	0,35±0,02	0,79±0,04	1,03±0,01	0,34±0,01	1,08±0,03	0,98±0,01	0,62±0,02

Примітки: ЛПР – листки прикореневої розетки; Т – трава; К – корінь.

Таблиця 2. Результати вивчення кількісного вмісту вітамінів у сировині рослин родів Symphytum та Echium

Об'єкт дослідження	Вид сировини	Кількісний вміст речовин, мг/кг (у перерахунку на абсолютно суху сировину)				
		С	В ₁	В ₂	РР	токоферолі
Живокіст лікарський	ЛПР	640±24	6,16±0,05	3,06±0,10	15,77±0,56	12,81±0,57
	Т	520±21	6,66±0,25	2,74±0,07	14,55±0,45	13,03±0,52
	К	120±16	0,37±0,01	0,63±0,02	2,33±0,07	10,04±0,36
Живокіст шорсткий	ЛПР	580±24	5,33±0,21	3,08±0,10	12,77±0,42	12,77±0,44
	Т	610±26	5,66±0,23	3,13±0,13	15,00±0,60	12,85±0,52
	К	100±10	0,71±0,03	0,65±0,03	2,07±0,17	9,56±0,44
Синяк звичайний	ЛПР	450±16	5,32±0,22	1,16±0,04	13,19±0,49	13,79±0,39
	Т	400±17	5,18±0,21	0,81±0,03	12,30±0,40	11,38±0,47
	К	290±10	2,38±0,10	2,14±0,11	1,86±0,08	10,38±0,41

Примітки: ЛПР – листки прикореневої розетки; Т – трава; К – корінь.

Висновки. 1. Вперше проведено порівняльний аналіз якісного складу та кількісного вмісту органічних кислот та ряду вітамінів В₁, В₂, РР, аскорбінової кислоти, суми токоферолів у весняній розетці листків, траві та коренях живокосту лікарського, живокосту шорсткого та синяка звичайного.

2. Сировина надземної частини досліджуваних рослин містила майже 1% органічних кислот.

Вміст аскорбінової кислоти, вітамінів групи В був вищий в траві та листках прикореневої розетки живокосту лікарського та шорсткого. Вміст токоферолів у сировині даних об'єктів незначно відрізнявся. Вітамін РР превалював у листках прикореневої розетки живокосту лікарського.

3. Отримані результати будуть використані в подальшій роботі.

Література

1. Астахов Г. С. Окопник / Г. С. Астахов. – Л. : Ленвид, 1970. – 15 с.
2. Гвiniашвили Ц. Н. Кавказские представители рода *Symphytum* L. / Ц. Н. Гвiniашвили. – Тбилиси : Мецниереба, 1976. – 148 с.
3. Гонтова Т. М. Амінокислотний склад трави та коренів живокосту лікарського та живокосту кавказького / Т. М. Гонтова // Фармац. журн. – 2009. – № 1. – С. 117–120.
4. Гонтова Т. М. Дослідження ліпофільних фракцій сировини деяких представників родини шорстколисті / Т. М. Гонтова, О. П. Хворост // Фітотерапія. Часопис. – 2009. – № 1. – С. 64–66.
5. Гонтова Т. М. Дослідження рослин родини Boraginaceae, поширених в Україні / Т. М. Гонтова // Запорожский мед. журн. – 2008. – № 2. – С. 43–44.
6. Гонтова Т. М. Елементний склад сировини та субстанцій з деяких представників родини шорстколисті / Т. М. Гонтова, О. П. Хворост // Фармац. часопис. – 2009. – № 1. – С. 17–19.
7. Гонтова Т. М. Компонентний склад ефірної олії підземної та надземної частин живокосту лікарського / Т. М. Гонтова // Запорожский мед. журн. – 2011. – № 2. – С. 16–17.
8. Государственная Фармакопея СССР. Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М. : Медицина, 1989. – 400 с.
9. Державна Фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-ше видання. – Х. : PIPEG, 2001. – 556 с.
10. Практикум по фармакогнозии : учеб. пособие для студ. вузов / В. Н. Ковалев, Н. В. Попова, В. С. Кисличенко и др. – Х. : Золотые страницы, 2003. – 640 с.
11. Растительные ресурсы СССР: цветковые растения, их химический состав, использование. Семейства Boraginaceae. – Л. : Наука, 1990. – С. 109 – 132.
12. Фізіолого-біохімічні методи досліджень у біології, тваринництві та ветеринарній медицині: довідник / [В. В. Влізло, Р. С. Федорук, І. А. Макар та ін.]. – Львів, 2004. – 399 с.
13. Hontova T. M. Chemical study of Boraginaceae family species distributed in Ukraine / T. M. Montova // Veda a technologie: krok do budoucnosti – 2012 : Materialy VIII mezinarodni vedecko-prakticka konference, 27.02.2012–05.03.2012. – Praha, 2012. – P. 26-27.

ИЗУЧЕНИЕ ОРГАНИЧЕСКИХ КИСЛОТ И ВИТАМИНОВ В СЫРЬЕ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ РОДОВ SYMPHYTUM И ECHIUM**Т. Н. Гонтовая***Национальный фармацевтический университет, Харьков*

Резюме: в статье приведены результаты изучения качественного состава и количественного содержания органических кислот и витаминов группы В, витамина РР, аскорбиновой кислоты, суммы токоферолов в прикорневой розетке, траве, корнях окопника лекарственного и шерстистого, синяка обыкновенного.

Ключевые слова: окопник лекарственный, окопник шерстистый, синяк обыкновенный, прикорневая розетка листьев, трава, корни, органические кислоты, витамины.

INVESTIGATION OF ORGANIC ACIDS AND VITAMINS IN RAW MATERIALS OF THE SYMPHYTUM AND THE ECHIUM GENUS**Т. М. Hontova***National University of Pharmacy, Kharkiv*

Summary: in the article the results of research the qualitative composition and quantitative contents of organic acids and B group vitamins, vitamin PP, ascorbic acid, sum tocoferos in raw materials of rosette leaves, herb, roots of the *Symphytum* and the *Echium* genus were determined.

Key words: *Symphytum officinale* L., *Symphytum asperum* Lepech., *Echium vulgare* L., rosette leaves, herb, roots, organic acids, vitamins.

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

УДК 615.322:582.734.4

БІОЛОГІЧНО АКТИВНІ РЕЧОВИНИ ЛІПОФІЛЬНИХ ЕКСТРАКТІВ ПЛОДІВ ХЕНОМЕЛЕСУ (CHAENOMELES)

©Т. В. Джан¹, О. Ю. Коновалова², С. В. Клименко³

¹ДУ «Інститут фармакології та токсикології» НАМН України

²Київський медичний університет Української асоціації народної медицини

³Національний ботанічний сад імені М. М. Гришка НАН України

Резюме: у статті наведено результати визначення якісного складу і кількісного вмісту біологічно активних речовин у ліпофільних екстрактах плодів хеномелесу. У ліпофільних екстрактах плодів хеномелесу ідентифіковано 47 речовин, із яких 11 виявлено в плодах всіх досліджуваних зразків: гептакозан, нонакозан, міристинова, пальмітинова, стеаринова кислоти, діетилмалат, метилпальмітат, етилпальмітат, етилстеарат, гексагідрофарнезиллацетон, холеста-4,5-дієн-3-он. Визначено речовини-маркери для плодів досліджуваних сортів хеномелесу.

Ключові слова: хеномелес, ліпофільний екстракт, хромато-мас-спектрометричний метод, жирні кислоти та їх ефіри, терпеноїди, стерини.

Вступ. Плоди хеномелесу здавна використовують у східній медицині (Китай, Корея, Японія, В'єтнам) при артриті, дизентерії, диспепсії, лихоманці, холері. В Китаї вони входять до складу багатьох лікарських засобів, які використовують також для лікування невралгії, мігрені і депресії. При кашлю, бронхітах, трахеїтах ефективні квітки хеномелесу. Насіння хеномелесу з успіхом можна застосовувати для загоєння опіків, при трахеїтах, бронхітах, гастроентеритах, спастичному коліті, при метеоризмі. Слиз також використовують як обволікувальний засіб при виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки [3]. Багаторічні дослідження в Китаї, Японії, Кореї, спрямовані на детальне вивчення механізму дії біологічно активних речовин хеномелесу, показали різноманітну фармакологічну активність плодів хеномелесу, зокрема протизапальну, антимікробну, противірусну, гепатопротекторну, протипухлинну дію; селективне пригнічення допамінамінотрансферази і протипаркінсонічний ефект, пригнічення α - і β -глюкозидази, тканинного тромбoplastину. Проведені в Інституті фармакології та токсикології НАМН України дослідження показали гепатопротекторну активність листя хеномелесу (*Chaenomeles japonica* L.) сорту «Ян» [1] та стимулювальний вплив на кровотворення плодів хеномелесу сорту «Амфора» [2].

Мета роботи – дослідження складу біологічно активних речовин ліпофільних екстрактів плодів хеномелесу.

Методи дослідження. Об'єкт вивчення – плоди хеномелесу прекрасного *Ch. speciosa* (Sweet) Nakai сортів «Ніваліс» та «Симоні», інтро-

дукованого в Національному ботанічному саду імені М. М. Гришка НАН України та сортів хеномелесу, виведених у відділі акліматизації рослин Національного ботанічного саду: хеномелесу японського *Ch. japonica* (Thunb.) Lindl. ex Spach. сорту «Ян», гібриду хеномелесу японського та прекрасного *Ch. japonica* (Thunb.) Lindl. ex Spach і *Ch. speciosa* (Sweet) Nakai сорту «Святковий» та хеномелесу пречудового *Ch. superba* (Frahm) Rehd. сорту «Амфора». Плоди хеномелесу заготовляли у серпні 2011 року. Ліпофільні екстракти плодів одержували вичерпною екстракцією хлороформом у апараті Сокслета.

Визначення складу біологічно активних речовин ліпофільних екстрактів проводили хромато-мас-спектрометричним методом. Хроматограф Agilent Technologies 6890 з мас-спектрометричним детектором 5973. Хроматографічна колонка – капілярна DB-5 з внутрішнім діаметром 0,25 мм і довжиною 30 м. Швидкість газу-носія (гелій) 1,2 мл/хв. Температура нагрівача введення проби – 250 °С. Температура термостата програна від 50 до 320 °С зі швидкістю 4 град./хв. Для ідентифікації компонентів використовували бібліотеку мас-спектрів NIST05 і WILEY 2007 із загальною кількістю спектрів більш 470 000 у поєднанні з програмами для ідентифікації AMDIS і NIST. Для кількісних розрахунків використовували метод внутрішнього стандарту.

Результати й обговорення. У результаті проведеного дослідження в ліпофільних екстрактах плодів хеномелесу ідентифіковано 47 речовин, із них найбільше – 37 речовин – ідентифіковано в плодах хеномелесу сорту «Симоні»

(табл. 1). 11 речовин виявилися спільними для всіх досліджуваних сортів хеномелесу, із них два вуглеводні (гептакозан та нонакозан), жирні кислоти та їх ефіри (міристинова, пальмітинова, стеаринова кислоти, метилпальмітат, етилпальмітат, етилстеарат), діетилмалат, гексагідрофар-

незилацетон та холеста-4,5-діен-3-он. Найвищий вміст у ліпофільних екстрактах плодів хеномелесу визначений для нонакозану та пальмітинової кислоти, а в ліпофільному екстракті плодів хеномелесу сорту «Симоні» домінує діетилмалат (31% суми ліпофільних речовин).

Таблиця 1. Біологічно активні речовини ліпофільних екстрактів плодів хеномелесу

Назва речовини	Вміст у ліпофільному екстракті (мг/кг) плодів хеномелесу сортів				
	Амфора	Ян	Святковий	Ніваліс	Симоні
Вуглеводні					
Докозан					29
Ейкозан			14		
Трикозан					39
Тетракозан			11		35
Пентакозан			28	14	44
Гептакозан	34	28	45	63	87
Нонакозан	1263	2061	1150	1096	1146
Тріаконтан	33	118	42	26	
2-Пентилфуран		7		5	
Оксигеновмісні похідні					
Гексаналь		25		9	15
Октаналь		8		3	
Нонаналь		26		12	26
Малеїновий ангідрид		41			75
Ізовалеріанова кислота		14			
Капронова кислота					63
Гептанова кислота					21
Каприлова кислота		26		20	29
Нонанова кислота		56	103	30	43
Капринова кислота		27		19	56
Лауринова кислота		45		24	42
Міристинова кислота	35	53	56	45	52
Пальмітинова кислота	1050	2277	1003	799	1222
Гептадеканова кислота		31	14		
Стеаринова кислота	40	142	42	45	80
Диметилмалат					249
Етилметилмалат					143
Діетилмалат	37	322	38	455	2522
Етиллауринат				24	
Етилміростат		30	30	33	42
Етилпентадеканоат		13	14	17	24
Метилпальмітат	35	21	18	33	118
Етилпальмітат	276	730	402	724	1021
Етилгептадеканоат		29	20	22	28
Етилстеарат	29	102	52	77	106
Етилланолеат					32
Етиларакінат		22	12	20	
4,8,12,16-тетраметилгептадекан-4-олід			25	27	31

Продовження табл. 1

Назва речовини	Вміст у ліпофільному екстракті (мг/кг) плодів хеномелесу сортів				
	Амфора	Ян	Святковий	Ніваліс	Симоні
Терпеноїди					
Кетоізофорон					15
3-оксо-7,8-дигідро- α -іонол			45	64	
4-окси-3,5,5-триметил-4-(3-оксо-1-бутеніл)-2-циклогексен-1-он	51			54	31
Воміфоліол			171		
Гексагідрофарнезилацетон	199	257	184	128	113
Стерини					
Стигмастадієнон		186	427	166	386
Стерин з М.м=419			45	38	36
Стерин з М.м=419	29		47	41	53
Холеста-4,5-дієн-3-он	63	56	64	42	47
Стигмастерилацетат	87		143	87	82
Сума	3261	6753	4245	4262	8183

Сумарний вміст пальмітинової кислоти та її ефірів (метилпальмітат та етилпальмітат) у ліпофільних екстрактах плодів хеномелесу становить від 29 % для сорту «Симоні» до 45 % для сорту «Ян». У плодах хеномелесу сорту «Ян» визначено і найвищий вміст гексагідрофарнезилацетону. В плодах хеномелесу сорту «Святковий» виявлено найвищий вміст стеринів серед досліджуваних видів – 17 % у сумі речовин ліпофільного екстракту.

Жирні кислоти та їх ефіри можна використовувати як біохімічні маркери сортів хеномелесу, наприклад, ізовалеріанову кислоту для плодів сорту «Ян», капронову та гептанову кислоту для плодів сорту «Симоні», а також диметилмалат та етилметилмалат; для плодів сорту «Ніваліс» – етиллауринат. Кетоізофорон та воміфоліол, які ідентифіковано лише в плодах сортів «Симоні» та «Святковий», теж можуть бути використані як маркери цих сортів хеномелесу.

Висновки. 1. Визначено склад біологічно активних речовин ліпофільних екстрактів плодів хеномелесу хромато-мас-спектрометричним методом.

2. У плодах хеномелесу ідентифіковано 47 речовин, 11 речовин виявилися спільними для всіх досліджуваних сортів хеномелесу: гептакозан, нонакозан, міристинова, пальмітинова, стеринова кислоти, метилпальмітат, етилпальмітат, етилстеарат, діетилмалат, гексагідрофарнезилацетон та холеста-4,5-дієн-3-он.

3. Найвищий вміст у ліпофільних екстрактах плодів хеномелесу визначено для нонакозану та пальмітинової кислоти, а в ліпофільному екстракті плодів хеномелесу сорту «Симоні» домінує діетилмалат.

4. Жирні кислоти та їх ефіри, а також терпеноїди можна використовувати як біохімічні маркери сортів хеномелесу.

Література

1. Вивчення гепатопротекторної активності листя айви (*Cydonia oblonga* L.) та хеномелесу (*Chaenomeles* L.) / Т. В. Джан, О. Ю. Коновалова, С. В. Клименко [та ін.] // Лікарська фармакологія і токсикологія. – 2011. – № 4. – С. 33–38.
2. Дослідження впливу на кров плодів хеномелесу

різних видів *Chaenomeles Lindl.* / Т. В. Джан, О. Ю. Коновалова, С. В. Клименко [та ін.] // Фармацевтичний журнал. – 2011. – № 6. – С. 83–87.

3. Чхве Тхэсоп. Лекарственные растения / Чхве Тхэсоп; пер. с корейского. — М. : Медицина, 1987. – 243 с.

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА ЛИПОФИЛЬНЫХ ЭКСТРАКТОВ ПЛОДОВ ХЕНОМЕЛЕСА (CHAENOMELES)

¹Т. В. Джан, ²Е. Ю. Коновалова, ³С. В. Клименко

¹ГУ «Институт фармакологии и токсикологии» НАМН Украины

²Киевский медицинский университет Украинской ассоциации народной медицины

³Национальный ботанический сад имени Н. Н. Гришка НАН Украины

Резюме: в статье приведены результаты определения качественного состава и количественного содержания биологически активных веществ в липофильных экстрактах плодов хеномелеса. В липофильных экстрактах плодов хеномелеса идентифицировано 47 веществ, из которых 11 выявлены в плодах всех исследуемых образцов: гептакозан, нонакозан, миристиновая, пальмитиновая, стеариновая кислоты, диэтилмалат, метилпальмитат, этилпальмитат, этилстеарат, гексагидрофарнезиллацетон, холеста-4,5-диен-3-он. Определены вещества-маркеры исследуемых сортов хеномелеса.

Ключевые слова: хеномелес, липофильный экстракт, хромато-масс-спектрометрический метод, жирные кислоты и их эфиры, терпеноиды, стерины.

BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES OF FRUITS CHAENOMELES (CHAENOMELES) LIPOPHILIC EXTRACTS

¹T. V. Dzhan, ²O. Yu. Konovalova, ³S. V. Klymenko

¹SI "Institute of Pharmacology and Toxicology of NAMS of Ukraine"

²Kyiv Medical University of Ukrainian Association of Folk Medicine

³National Botanical Garden by M. M. Hryshko of NAS of Ukraine

Summary: the results of qualitative composition and quantitative content determination of biologically active substances in the lipophilic extracts of Japan quince fruit are presented in this article. In the lipophilic extract of Japan quince fruit identified 47 substances, 11 of which were found in the fruit of all the samples: heptakozan, nonakozan, myristic, palmitic, stearic acids, diethylmalat, methylpalmitate, ethylpalmitat, ethylstearat, hexahydrofarnezyllacetone, cholest-4,5-diene-3-on. There were determined the substances-markers of Japan quince studied sorts.

Key words: chaenomeles, lipophilic extract, chromat-massspectrometric method, fatty acids and their ethers, terpenoids, sterines.

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

УДК 54.062:547.98:582.71

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ФЕНОЛЬНИХ СПЛУК У ПАГОНАХ ДЕЯКИХ ВИДІВ ОЖИНИ

© С. В. Ковальов

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: у статті наведено результати визначення кількісного вмісту у пагонах ожини білястої, о. широковолатеподібної та о. шорсткої гідроксикоричних кислот ((4,31±0,02) %, (2,76±0,02) %, (5,52±0,03) % відповідно), флавоноїдів ((4,37±0,09) %, (3,49±0,11) %, (2,78±0,08) % відповідно), дубильних речовин ((11,42±0,22) %, (7,52±0,22) %, (19,81±0,22) % відповідно), органічних кислот ((11,42±0,22) %, (12,01±0,22) %, (11,54±0,22) % відповідно).

Ключові слова: ожина біляста, о. широковолатеподібна, о. шорстка, кількісний вміст, фенольні сполуки, гідроксикоричні кислоти, флавоноїди, дубильні речовини, органічні кислоти.

Вступ. Рід Ожина (*Rubus* L.) належить до родини Розових (*Rosaceae*) роду *Rubus*. На території України зустрічаються 19 видів ожини, найпоширенішими є ожина сиза, о. анатолійська, о. шорстка, о. широковолатеподібна, о. біляста. Зарості ожини добре плодоносять у лісах, горах та ярах [1, 2]. Корисні властивості ожини зумовлені її унікальним біохімічним складом. Ягоди ожини містять 9,3–24,3 % сухих речовин, серед яких 5,1–13 % цукрів (глюкоза та фруктоза), 0,5–1,5 % органічних кислот, від 2 до 4 % клітковини, дубильні речовини, до 1,8 % пектинових речовин. До складу ягід і листя входять мікро- та макроелементи, вітаміни А, С, В₁, В₂, К. Вміст нікотинової кислоти значно вищий, ніж у інших плодово-ягідних рослин [1–4]. Найбільше досліджено ожину сизу, де виявлено гідроксикоричні кислоти, галола і елагова кислоти, флавоноїди [5, 6]. Стосовно ожини анатолійської, о. кавказької, о. куцової, то вони вивчені менше. Практично не вивчені ожина біляста (*Rubus sandicans* Weihe), о. широковолатеподібна (*R. eurythrsiger* Juz.), о. шорстка (*R. hirtus* Waldst. et Kit.). В Україні здавна вживають настої та відвари з сушених ягід ожини як потогінний засіб. Настої листя використовують при захворюваннях верхніх дихальних шляхів як відхаркувальний засіб. Ожина регулює діяльність кишечника, при в'ялому травленні вживають відвар кореня ожини. Настої, напари та відвари листя та молодих пагонів застосовують як протизапальний засіб при гінгівітах, стоматитах та ангінах. Лист ожини також входить до складу багатьох сечогінних зборів, діє як дезінфікуючий та протизапальний засіб на сечовидільні шляхи. Відвар листя з плодами ожини знижує кров'яний тиск. Для лікування атеро-

склерозу та гіпертонії приймають настій з суміші ожини з іншими складовими. Ефективним засобом лікування клімактеричного неврозу є чай з листя та плодів ожини. Використовують чай з листя ожини у період клімаксу [7–9]. Листя ожини входять до складу зборів, які використовують при недокрів'ї, анемії, рясних кровотечах. Довготривале вживання чаю з листя ожини покращує обмін речовин при цукровому діабеті. Листя ожини входить до складу чаю для схуднення. Маска зі свіжого подрібненого листя ожини корисна для жирної шкіри. Фітокомплекси з листя ожини сизої виявили капіляростимувальну, мембраностабілізуювальну та кровоспинну дію [10]. Ці розробки стали поштовхом для подальшого дослідження пагонів деяких видів ожини.

Метою даної роботи є визначення кількісного вмісту фенольних сполук у пагонах ожини білястої, о. широковолатеподібної та о. шорсткої.

Методи дослідження. Об'єктом дослідження були пагони ожини білястої, о. широковолатеподібної та о. шорсткої, заготовлені в Івано-Франківській області та у Криму у 2011–2012 роках.

Для визначення основних груп біологічно активних речовин у пагонах досліджуваних видів ожини одержували екстракти наступним способом: 50,0 г подрібненої сировини вичерпно екстрагували хлороформом в апараті Сокслета. Отримані хлороформні екстракти концентрували до повного видалення екстрагенту і використовували для подальшого дослідження. Згущені ліпофільні екстракти піддавали хроматографічному дослідженню на наявність хлорофілів, каротиноїдів, кумаринів, фосфоліпідів, стероїдів.

Знежирену сировину сушили до видалення залишку хлороформу і трічі екстрагували у колбі

з відповідним екстрагентом (гаряча вода або 70 % спирт етиловий) у співвідношенні сировина – екстрагент 1:10, при нагріванні на киплячій водяній бані протягом 30 хвилин. Отримані екстракти з'єднували.

Водні екстракти послідовно обробляли органічними розчинниками з полярністю, що збільшується (етилацетатом, етилацетатно-спиртовими сумішами та н-бутиловим спиртом). Отримані витяжки випарювали у вакуумі до густого залишку і визначали наявність флавоноїдів, похідних гідроксикоричних кислот, дубильних речовин та органічних кислот.

На підставі якісних реакцій, хроматографічних методів аналізу були виявлені флавоноїди, гідроксикоричні кислоти, органічні кислоти та дубильні речовини, що є підставою для визначення їх кількісного вмісту.

Кількісний вміст гідроксикоричних кислот та флавоноїдів проводився спектрофотометричним методом. Оптичну густина вимірювали у кюветі з товщиною шару 10 мм на спектрофотометрі СФ-46 за відповідної довжини хвилі [11]. Вміст дубильних речовин та органічних кислоти визначали за фармакопейними методиками [12].

Для визначення загальної кислотності попередньо, перед проведенням кількісного аналізу, сировину екстрагували хлороформом для видалення хлорофілу, забарвлення якого заважає при титруванні [13]. Вміст вільних органічних кислот визначали у перерахунку на яблучну кислоту в абсолютно сухій сировині.

Гідроксикоричні кислоти. Вміст гідроксикоричних кислот визначали спектрофотометричним методом, у перерахунку на кислоту хлорогенову. Вимірювання проводили при довжині хвилі 327 нм.

2,5 г (точна наважка) подрібнених пагонів ожини, яка проходить крізь сито з діаметром отворів 1 мм, вміщували в колбу місткістю 200 мл, додавали 60 мл води. Колбу з'єднували зі зворотним холодильником і нагрівали на киплячому водяному огрівнику протягом 15 хвилин. Екстрагування проводили двічі. Екстракти з'єднували і після охолодження фільтрували через паперовий фільтр на воронці Бюхнера. Фільтрат кількісно переносили в мірну колбу місткістю 200 мл і доводили об'єм до мітки (розчин А).

У мірну колбу місткістю 25 мл вносили 1 мл розчину А і розчиняли у 20 % спирті, доводили об'єм до мітки тим самим розчинником. Оптичну густина одержаного розчину вимірювали на спектрофотометрі СФ-46 при довжині хвилі 327 нм. Як розчин порівняння використовували 20 % спирт [12].

Вміст суми гідроксикоричних кислот у відсотках, у перерахунку на кислоту хлорогенову, обчислювали за формулою:

$$X = \frac{A \cdot 200 \cdot 25 \cdot 100}{E_{1\text{cm}}^{1\%} \cdot m \cdot 1 \cdot (100 - W)},$$

де А – оптична густина досліджуваного розчину;

m – наважка сировини, г;

$E_{1\text{cm}}^{1\%}$ – питомий показник поглинання кислоти хлорогенової, 531;

W – втрата в масі при висушуванні, %.

Флавоноїди. Вміст суми флавоноїдів визначали спектрофотометричним методом, у перерахунку на рутин.

1,0 г (точна наважка) подрібнених пагонів ожини, яка проходить крізь сито з діаметром отворів 1 мм, поміщали в колбу зі шліфом місткістю 150 мл, додавали 30 мл 70 % спирту. Колбу зважували (з похибкою $\pm 0,01$), приєднували до зворотного холодильника і нагрівали на киплячому водяному огрівнику протягом двох годин, періодично струшуючи для змивання часток сировини зі стінок. Після охолодження колбу знову закривали пробкою, зважували, збиток у масі доповнювали 70 % спиртом і настоювали при періодичному збовтуванні протягом 1 години. Фільтрували через паперовий фільтр (розчин А).

У мірну колбу місткістю 25 мл вміщували 1 мл розчину А, додавали 2 мл розчину алюмінію хлориду в 95 % спирті і доводили об'єм розчину 95 % спиртом до мітки (випробовуваний розчин). Через 40 хв вимірювали оптичну густина розчину на спектрофотометрі СФ-46 при довжині хвилі 415 нм в кюветі з товщиною шару 10 мм. Як розчин для порівняння використовували розчин, який містив 1 мл розчину А, 2 краплі розведеної оцтової кислоти і доведений 95 % спиртом до мітки в мірній колбі місткістю 25 мл.

Паралельно вимірювали оптичну густина розчину ДСЗ рутину, приготовленого аналогічно досліджуваному розчину.

Вміст суми флавоноїдів у перерахунку на рутин і абсолютно суху сировину, у відсотках, розраховували за формулою:

$$X = \frac{A \cdot m_0 \cdot 30 \cdot 100 \cdot 100}{A_0 \cdot m \cdot 100 \cdot (100 - W)},$$

де А – оптична густина випробовуваного розчину;

A_0 – оптична густина комплексу розчину ДСЗ ДФУ рутину з алюмінію хлоридом;

m – наважка сировини, г;

m_0 – наважка ДСЗ ДФУ рутину, г;

W – втрата в масі при висушуванні, %.

Примітка. Приготування розчину Державного стандартного зразка (ДСЗ) рутину: близько 0,05 г (точна наважка) ДСЗ рутину, попередньо висушеного при температурі 130 – 135 °С протягом 3 год, розчиняють

у 85 мл 95 % спирту в мірній колбі місткістю 100 мл при нагріванні на водяній бані, охолоджують, кількісно переносять у мірну колбу місткістю 100 мл, доводять об'єм розчину тим самим спиртом до мітки і перемішують.

Результати й обговорення. У результаті проведених досліджень у пагонах досліджуваних видів ожини визначено кількісний вміст гідроксикоричних кислот, флавоноїдів, дубильних речовин та органічних кислот (табл. 1).

Таблиця 1. Метрологічні характеристики визначення кількісного вмісту фенольних сполук у пагонах досліджуваних видів ожини

Досліджуваний вид	$x_i, \%$	Статистичні дані
Гідроксикоричні кислоти		
Ожина біляста	4,310	$\bar{x} = 4,31$
	4,310	$S^2 = 0,0005$
	4,311	$S_{\bar{x}} = 0,0100$
	4,309	$\Delta\bar{x} = \pm 0,02$
	4,310	$\bar{\varepsilon} = 0,65\%$
Ожина широковолодетеподібна	2,760	$\bar{x} = 2,76$
	2,761	$S^2 = 0,0005$
	2,761	$S_{\bar{x}} = 0,0100$
	2,759	$\Delta\bar{x} = \pm 0,02$
	2,759	$\bar{\varepsilon} = 1,08\%$
Ожина шорстка	5,520	$\bar{x} = 5,52$
	5,520	$S^2 = 0,0005$
	5,521	$S_{\bar{x}} = 0,0100$
	5,519	$\Delta\bar{x} = \pm 0,03$
	5,520	$\bar{\varepsilon} = 0,51\%$
Флавоноїди		
Ожина біляста	4,372	$\bar{x} = 4,37$
	4,370	$S^2 = 0,0005$
	4,371	$S_{\bar{x}} = 0,0316$
	4,369	$\Delta\bar{x} = \pm 0,09$
	4,370	$\bar{\varepsilon} = 2,01\%$
Ожина широковолодетеподібна	3,493	$\bar{x} = 3,49$
	3,491	$S^2 = 0,0063$
	3,491	$S_{\bar{x}} = 0,0354$
	3,489	$\Delta\bar{x} = \pm 0,11$
	3,490	$\bar{\varepsilon} = 2,82\%$
Ожина шорстка	2,783	$\bar{x} = 2,78$
	2,780	$S^2 = 0,0045$
	2,782	$S_{\bar{x}} = 0,0300$
	2,779	$\Delta\bar{x} = \pm 0,08$
	2,780	$\bar{\varepsilon} = 3,01\%$

Досліджуваний вид	$x_i, \%$	Статистичні дані
Дубильні речовини		
Ожина біляста	11,421 11,434 11,420 11,419 11,411	$\bar{x} = 11,42$ $S^2 = 0,0311$ $S_{\bar{x}} = 0,0788$ $\Delta\bar{x} = \pm 0,22$ $\bar{\varepsilon} = 1,92\%$
Ожина широковологотеподібна	7,521 7,541 7,521 7,519 7,507	$\bar{x} = 7,52$ $S^2 = 0,0312$ $S_{\bar{x}} = 0,0789$ $\Delta\bar{x} = \pm 0,22$ $\bar{\varepsilon} = 2,92\%$
Ожина шорстка	19,810 19,818 19,810 19,809 19,805	$\bar{x} = 19,81$ $S^2 = 0,0310$ $S_{\bar{x}} = 0,0787$ $\Delta\bar{x} = \pm 0,22$ $\bar{\varepsilon} = 1,11\%$
Органічні кислоти		
Ожина біляста	11,421 11,434 11,420 11,419 11,411	$\bar{x} = 11,42$ $S^2 = 0,0312$ $S_{\bar{x}} = 0,0788$ $\Delta\bar{x} = \pm 0,22$ $\bar{\varepsilon} = 1,92\%$
Ожина широковологотеподібна	12,011 12,023 12,010 12,009 12,002	$\bar{x} = 12,01$ $S^2 = 0,0311$ $S_{\bar{x}} = 0,0788$ $\Delta\bar{x} = \pm 0,22$ $\bar{\varepsilon} = 1,82\%$
Ожина шорстка	11,541 11,554 11,540 11,539 11,531	$\bar{x} = 11,54$ $S^2 = 0,0311$ $S_{\bar{x}} = 0,0788$ $\Delta\bar{x} = \pm 0,22$ $\bar{\varepsilon} = 1,90\%$

Як видно з даних, наведених в таблиці 1, вміст гідроксикоричних кислот у пагонах ожини білястої складає $(4,31 \pm 0,02) \%$, флавоноїдів – $(4,37 \pm 0,09) \%$, дубильних речовин – $(11,42 \pm 0,22) \%$, органічних кислот – $(11,42 \pm 0,22) \%$; у пагонах

ожини широковологотеподібної вміст гідроксикоричних кислот складає $(2,76 \pm 0,02) \%$, флавоноїдів – $(3,49 \pm 0,11) \%$, дубильних речовин – $(7,52 \pm 0,22) \%$, органічних кислот – $(12,01 \pm 0,22) \%$; у пагонах ожини шорсткої вміст гідроксикоричних кис-

лот складає $(5,52 \pm 0,03)$ %, флавоноїдів – $(2,78 \pm 0,08)$ %, дубильних речовин – $(19,81 \pm 0,22)$ %, органічних кислот – $(11,54 \pm 0,22)$ %.

Наведені дані свідчать, що пагони ожини білястої, о. широковологотеподібної та о. шорсткої є перспективними для подальшого вивчення і використання їх як лікарської сировини для створення лікарських засобів.

Висновки. 1. Вперше проведено якісний аналіз пагонів ожини білястої, о. широковологотеподібної та о. шорсткої. Виявлені перспективні групи біологічно активних речовин, а саме фла-

воноїди, гідроксикоричні кислоти, дубильні речовини та органічні кислоти.

2. Вперше у пагонах ожини білястої, о. широковологотеподібної та о. шорсткої визначено кількісний вміст гідроксикоричних кислот ($(4,31 \pm 0,02)$ %, $(2,76 \pm 0,02)$ %, $(5,52 \pm 0,03)$ % відповідно), флавоноїдів ($(4,37 \pm 0,09)$ %, $(3,49 \pm 0,11)$ %, $(2,78 \pm 0,08)$ % відповідно), дубильних речовин ($(11,42 \pm 0,22)$ %, $(7,52 \pm 0,22)$ %, $(19,81 \pm 0,22)$ % відповідно), органічних кислот ($(11,42 \pm 0,22)$ %, $(12,01 \pm 0,22)$ %, $(11,54 \pm 0,22)$ % відповідно).

Література

1. Шеренговий П. З. І в Лісостепу, і на Поліссі буде рости ожина / П. З. Шеренговий // Сад, виноград і вино України. – 2005. – № 1/2 – С. 24–26.
2. Ярмілка В. В. Ожина – перспективна ягідна культура / В. В. Ярмілка // Дім, сад, огород. – 2007. – № 8 – С. 12–15.
3. Ткаченко Е. Н. Малина і ежевика / Е. Н. Ткаченко // Дом, сад, огород. – 2004. – № 3,4 – С. 61–63.
4. Шеренговий П. В. Ягоди – вкуснейшие, побеги – без шипов: Ежевика / П. В. Шеренговий, В. В. Силенко, О. А. Сердюк // Огородник. – 2007. – № 2 – С. 28–30.
5. Флавоноиды листьев малины и ежевики, их антиоксидантная активность / В. С. Никита, Г. В. Шендель, А. Я. Герчинов [и др.] // Химико-фармац. журн. – 2000. – Т. 34, № 11. – С. 25–27.
6. Гісцева О. А. Фармакогносичне вивчення пагонів ожини сизої та створення на її основі лікарських засобів: автореф. дис. ... канд. фармац. наук: 15.00.02 / О. А. Гісцева. – Х.: Б. в., 2005. – 20 с.
7. Болтарович Зоріана. Українська народна медицина: історія і практика / Зоріана Болтарович. – К.: Абрис, 1994. – 320 с.
8. Товстуха Е. С. Золоті рецепти української народної

медицини / Е. С. Товстуха. – Л.: KM Publishing, 2010. – 552 с.

9. Турова А. Д. Лекарственные растения СССР и их применение / А. Д. Турова, Э. М. Сапожникова. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1993. – 288 с.
10. Пат. 58820, Україна МПК А61/К35/78. Лікарський засіб з капіляррозміцнювальною, мембраностабілізуювальною та кровоспинною дією / Гісцева О. А., Ковальов В. М., Краснікова Т. О., Яковлева Л. В., Котелевць Н. В. – № u 200218739; заявл. 05.11.02; опубл. 15.08.03, бюл № 8.
11. Особенности применения стандартного образца рутина в анализе растительного сырья, витаминных и фитопрепаратов / Л. П. Смирнова, С. С. Николаева, В. А. Быков [и др.] // Хим.-фармац. журн. – 2000. – Т. 34, № 2. – С. 49–52.
12. Государственная Фармакопея СССР. Вып. 1. Общие методы анализа / МЗ СССР. – 11-е изд. – М.: Медицина, 1987. – 336 с.
13. Биологически активные вещества растительного происхождения: В 3 томах / [Б. Н. Головкин, Р. Н. Руденская, И. А. Трофимова и др.]. – М.: Наука, 2001–2002.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ В ПОБЕГАХ НЕКОТОРЫХ ВИДОВ ЕЖЕВИКИ

С. В. Ковалев

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: в статье приведены результаты определения количественного содержания в побегах ежевики беловатой, е. ширококостевидной и е. жестковолосистой гидроксикоричных кислот ($(4,31 \pm 0,02)$ %, $(2,76 \pm 0,02)$ %, $(5,52 \pm 0,03)$ % соответственно), флавоноидов ($(4,37 \pm 0,09)$ %, $(3,49 \pm 0,11)$ %, $(2,78 \pm 0,08)$ % соответственно), дубильных веществ ($(11,42 \pm 0,22)$ %, $(7,52 \pm 0,22)$ %, $(19,81 \pm 0,22)$ % соответственно), органических кислот ($(11,42 \pm 0,22)$ %, $(12,01 \pm 0,22)$ %, $(11,54 \pm 0,22)$ % соответственно).

Ключевые слова: ежевика беловатая, е. ширококостевидная, е. жестковолосистая, количественное содержание, фенольные соединения, гидроксикоричные кислоты, флавоноиды, дубильные вещества, органические кислоты.

QUANTITATIVE DETERMINATION OF PHENOLIC COMPOUNDS IN SHOOTS OF DEWBERRY SPECIES

S. V. Kovalyov

National University of Pharmacy, Kharkiv

Summary: the results of quantitative content determination of hydroxycinnamic acid, flavonoids, tannins and organic acids in the shoots of Dewberry species are given in the article. The content of hydroxycinnamic acids of shoots of *Rubus candicans* is $4,31 \pm 0,02$ %, flavonoids – $4,37 \pm 0,09$ %, tannins – $11,42 \pm 0,22$ % and organic acids – $11,42 \pm 0,22$ %. The content of hydroxycinnamic acids of shoots of *Rubus eurythyriger* is $2,76 \pm 0,02$ %, flavonoids – $3,49 \pm 0,11$ %, tannins – $7,52 \pm 0,22$ % and organic acids – $12,01 \pm 0,22$ %. The content of hydroxycinnamic acids of shoots of *Rubus hirtus* is $5,52 \pm 0,03$ %, flavonoids – $2,78 \pm 0,08$ %, tannins – $19,81 \pm 0,22$ % and organic acids – $11,54 \pm 0,22$ %.

Key words: Dewberry, *Rubus candicans*, *Rubus eurythyriger*, *Rubus hirtus*, assay, phenolic compounds, hydroxycinnamic acids, flavonoids, tannins, organic acids.

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

УДК 615.582.973:581.8:581.44/.45

ДІАГНОСТИЧНІ ОЗНАКИ АНАТОМІЧНОЇ БУДОВИ СИРОВИНИ СНІЖНОЯГІДНИКА БІЛОГО ТА СНІЖНОЯГІДНИКА ЗАХІДНОГО

© В. В. Малий, О. П. Хворост

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: вивчено анатомічну будову пагонів та листя сніжноягідника білого та сніжноягідника західного. Визначено основні діагностичні мікроскопічні ознаки. На підставі проведених досліджень розроблено відповідний розділ до проекту «МКЯ «Сніжноягідника листя»».

Ключові слова: анатомічна будова, пагони, листя, сніжноягідник білий, сніжноягідник західний.

Вступ. Пошук нових перспективних джерел лікарської рослинної сировини – актуальне завдання сучасної фармації. Ряд лікарської рослинної сировини входить до ДФ СРСР XI видання [1] та до ДФУ I видання [2]. Представників родини жимолостеві *Caprifoliaceae* широко використовують у народній медицині [7, 8]. Рослини роду сніжноягідник *Symphoricarpos* L. (родина жимолостеві *Caprifoliaceae*) досить поширені в нашій країні. Корені, кору, листя, квітки та плоди розповсюдженої рослини сніжноягідника білого *Symphoricarpos albus* (L.) Blake. використовують у народній медицині [9–12] як антимікробний, протизапальний, діуретичний засіб. Раніше ми дослідили амінокислотний склад цієї сировини [4] та отримали і вивчили ліпофільні фракції [6]. Наша робота – це продовження наших досліджень анатомічної будови перспективних видів сировини [3, 5].

Мета роботи – дослідити анатомічну будову вегетативних (пагони, листя) органів сніжноягідника білого та сніжноягідника західного, виділити мікроскопічні діагностичні ознаки будови.

Методи дослідження. Об'єкти дослідження – пагони 1–2 року, листя сніжноягідника білого та сніжноягідника західного. Використовували сировину, що заготовлена в фазі: початку сокоруху (пагони), повного розгортання листової пластинки (листя). Зразки сировини заготовляли на експозиції Ботанічного саду Національного фармацевтичного університету протягом 2011–2012 р. Сировину вивчали як свіжозібрану, так й повітряно суху, а потім як розмочену, так і фіксовану в суміші вода-гліцерин-96 % етанол (1:1:1). Анатомічну будову вивчали на поперечних, подовжньо-радіальних та подовжньо-тангентальних зрізах (пагони) та на препаратах з поверхні, поперечних зрізах (листя). У дослідженнях використовували мікроскоп «Granum» (Austria). Результати фіксували за допомогою фотокамери «Canon».

Результати й обговорення. Пагони як сніжноягідника білого, так й сніжноягідника західного вкриті перидермою, що представлена досить вузькопросвітними клітинами з яскраво-коричневими тонкими оболонками та вмістом такого ж кольору. Корова частина вузька, складається з дрібних паренхімних клітин, в яких розсіяно розміщено значну кількість друз. Ксилема кільцесудинна, в гістологічному плані представлена значним відсотком лібриформу та частими однорядними дрібноклітинними серцевинними променями. Судини переважно мають характерну особливість – значно розвинену здерев'янілу частину та досить незначні нездерев'янілі фрагменти. Серцевина колоподібна, складається з різних за розмірами паренхімних клітин, в центрі іноді порожниста.

Листя. Для рослин обох видів гіпостоматичне, дорсивентральне типу будови. Верхня епідерма утворена паренхімними, виражено звивистостінними клітинами. За розмірами епідермальні клітини різні, відрізняються вдвічі-втричі. Оболонки досить тонкі. Нижня епідерма відрізняється від верхньої товщими чоткоподібними (через значну кількість пор) оболонками клітин. Тип продихів – аномоцитний. Кількість біляпродихових клітин – 3–5. Епідерма над жилкою представлена прозенхімними прямоствінними клітинами (найчастіше чотирикутними), продихи відсутні. Оболонки клітин епідерми над жилкою товстостінні пористі. На поперечному зрізі центральна жилка напівкуляста. Плоска з верхнього боку та опукла з нижнього боку. Клітини епідерми з розвинутою кутикулою, субепідермально розміщено декілька шарів досить тонкостінної коленхіматозної тканини. Паренхіма тонкостінна, представлена різними за розмірами клітинами. Центральна жилка однопучкова, пучок за формою підковоподібний. Провідні та

механічні тканини пучка розвинені погано. Ряди широкопросвітних судин в ксилемі розміщені віялоподібно. Над флоемою розміщена шаром низка друз. Також друзи спорадично спостерігаються в паренхімі. Черешок однопучковий, на поперечному зрізі від трикутної форми до напівкулястої з реберцями у вигляді «вушок». В цих реберцях розміщена коленхіма. Опушення спостерігається лише на епідермі черешка – незначне, представлене переважно короткими простими одноклітинними товстостінними загостреними волосками та інколи зустрічаються короткі головчасті волоски. Головка заповнена коричневим вмістом. Субепідермальні механічні тканини розвинені погано. В паренхімі зустрічається невелика кількість друз. Відмінності анатомічної будови листя сніжноягідника західного

полягають в наявності в черешку над ксилемою розвиненої ділянки коленхіматозної тканини, що займає весь простір до епідерми, а також присутність здвоєних друз, досить великих розмірів.

Висновки. 1. Вивчено анатомічну будову пагонів та листя сніжноягідника білого та сніжноягідника західного.

2. Визначено основні діагностичні мікроскопічні ознаки. Для пагону – це відсутність механічних тканин в коровій частині та кільцесудинний тип ксилеми. Для листя – це форма клітин епідерми, типи, топографія та щільність опушення, локалізація друз, форма провідного пучка в центральній жилці та черешку.

3. На підставі проведених досліджень розроблено відповідний розділ до проекту «МКЯ «Сніжноягідника листя»».

Література

1. Государственная Фармакопея СССР. Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. – 11-е изд. – М. : Медицина, 1989. – С. 400.
2. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-ше вид. – Х. : РІРЕГ, 2001. – С. 556.
3. Данілова І. А. Дослідження анатомічної будови листя та кори ільму граболистого *Ulmus caprifolia* L. (Ulmaceae) / І. А. Данілова, В. В. Малий, О. П. Хворост // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2010. – Т. 5, № 3. – С. 54–56.
4. Малий В. В. Амінокислотний склад сировини поширених рослин родин *Caprifoliaceae* та *Aceraceae* / В. В. Малий // Фармацевтичний часопис. – 2010. – № 3 (15). – С. 20–22.
5. Малий В. В. Анатоми-гістохімічне дослідження вегетативних органів рослин ряду Ільм *Ulmus* L. / В. В. Малий // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики: збірник наукових статей. – Випуск Х. – Запоріжжя: ЗДМУ, 2003. – С. 73 – 74.
6. Малий В. В. Дослідження ліпофільних фракцій листя деяких декоративних рослин / В. В. Малий // Ме-

дична хімія. – 2010. – Т. 12, № 4 (45). – С. 69–71.

7. Пастушенков Л. В. Фармакотерапія с основами фитотерапії: в 2-х ч. / Л. В. Пастушенков, Е. Е. Лесяковская. – СПб., 1994. – Ч. 1. – С. 244; 1995. – Ч. 2. – С. 249.

8. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование; Семейства *Rutaceae* – *Elaeagnaceae* / отв. ред. П. Д. Соколов. – Л. : Наука, 1988. – С. 357.

9. Moerman D. E. Native American Ethnobotany / D. E. Moerman. – Timber Press, Portland, 1999. – P. 876.

10. Seiger D. S. Plant Secondary Metabolism. Part 1 / D. S. Seiger. – Kluwer Academic Publisher, Norwell Massachusetts, 1998. – P. 121.

11. Szauffer-Hajdrich M. Phenolic acids from *Symphoricarpus albus* (L.) Blake / M. Szauffer-Hajdrich, O. Goslinska // Acta Poloniae Pharmaceutica. – 2003. – Vol.60, N 1. – P. 91–95.

12. Szauffer-Hajdrich M. The quantitative determination of phenolic acids and antimicrobial activity of *Symphoricarpus albus* (L.) Blake / M. Szauffer-Hajdrich, O. Goslinska // Acta Poloniae Pharmaceutica. – 2003. – Vol.61, N 1. – P. 69–74.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ АНАТОМИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ СЫРЬЯ СНЕЖНОЯГОДНИКА БЕЛОГО И СНЕЖНОЯГОДНИКА ЗАПАДНОГО

В. В. Малий, О. П. Хворост

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: изучено анатомическое строение побегов и листьев снежноягодника белого и снежноягодника западного. Определены основные диагностические микроскопические признаки. На основании проведенных исследований разработан соответствующий раздел проекта «МКЯ «Снежноягодника листья»».

Ключевые слова: анатомическое строение, диагностические микроскопические признаки, побеги, листья, снежноягодник белый, снежноягодник западный.

**THE DIAGNOSTIC FEATURES OF THE ANATOMICAL STRUCTURE OF RAW PLANT
SYMPHORICARPUS ALBUS (L.) BLAKE AND *SYMPHORICARPUS OCCIDENTALIS* HOOK**

V. V. Malyi, O. P. Khvorost

National University of Pharmacy, Kharkiv

Summary: the anatomical structure of the shoots and leaves of *Symphoricarpus albus* (L.) Blake. and *Symphoricarpus occidentalis* Hook was studied. The main diagnostic microscopic features were determined. Based on these studies, a relevant section of the «MCQ «*Symphoricarpus leaves*»» was developed.

Key words: anatomical structure, diagnostic microscopic signs of shoots, leaves, *Symphoricarpus albus*, *Symphoricarpus occidentalis*.

ВИВЧЕННЯ ЕЛЕМЕНТНОГО СКЛАДУ НАСІННЯ SCORZONERA HISPANICA L.

©М. Ф. Ткаченко

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: вивчено елементний склад насіння *Scorzonera hispanica*.**Ключові слова:** елементи, насіння, *Scorzonera hispanica*.

Вступ. Для розширення асортименту лікарських засобів, які використовують для лікування цукрового діабету й інших захворювань, актуальним завданням є розробка і практична реалізація прогресивних технологій отримання препаратів на основі натуральної рослинної сировини. Однією з перспективних культур для використання в медичній практиці є скорцонера іспанська *Scorzonera hispanica* L. – дво- або багаторічна трав'яниста рослина родини айстрові Asteraceae [1].

Мінеральні речовини беруть участь у всіх біохімічних процесах в організмі людини, впливають на ріст і розвиток організму, процеси поділу клітин, передачі спадкової інформації, запліднення, дихання, кровотворення, імуногенезу. Макроелементи входять у структуру тканин, мікроелементи виконують біологічну роль каталізаторів хімічних реакцій в організмі, беруть участь у регулюванні життєво важливих функцій. Серед мікроелементів найважливішими є есенціальні нутрієнти: ферум, купрум, цинк, селен, хром, молібден, йод, кобальт, марганець [2, 3, 4].

У літературних джерелах ми не виявили відомостей щодо мінерального складу генеративних органів скорцонери іспанської, тому метою роботи було дослідження якісного та кількісного вмісту елементів у насінні цієї рослини.

Методи дослідження. Вивчення елементного складу проводили у відділі аналітичної хімії Інституту монокристалів НАН України.

Об'єкт дослідження – насіння скорцонери іспанської врожаю 2011 р. Сировину заготовляли в Харківській обл. у фазу повної стиглості насіння.

Для вивчення елементного складу рослинної сировини застосовували емісійний спектрографічний метод, заснований на випаровуванні золи сировини у дуговому розряді, фотографічній реєстрації розкладеного в спектр випромінювання і вимірі інтенсивності спектральних ліній окремих елементів.

Використана методика призначена для визначення мікродомішок у матеріалах рослинного походження після їх озолення [5–9].

Для проведення аналізу елементного складу у кварцевий тигель вносили точну наважку насіння не менше 3 г. Змочували 10 мл 5 % розчину кислоти сірчаної, висушували у сушильній шафі, при температурі 100 °С, а потім нагрівали на електричній плитці до видалення пари кислоти сірчаної й обвуглювання сировини. Тигель переносили у холодну муфельну піч. Температуру печі поступово доводили до 500 °С та прожарювали зразок сировини протягом 1 години. Тигель охолоджували і зважували.

Далі проводили аналіз елементного складу рослинної сировини. Випарювання обвуглених проб проводили з кратерів графітових електродів у розряді дуги перемінного струму (джерело збудження спектрів типу ЕСМ-28) при силі струму 16 А і експозиції 60 с. Для одержання спектрів і їх реєстрації на фотопластинках використовували спектрограф ДФС-8 з дифракційними ґратами 600 штр/мм і трилінзовою системою висвітлення щілини. Вимір інтенсивностей ліній у спектрах аналізованих проб і градуированих зразків (ГЗ) проводили за допомогою мікрофотометра МФ-1. Для кількісного аналізу використовували штучно приготовлені градуировані (стандартні) зразки. До отриманої золи досліджуваної сировини додавали таку ж кількість графітового порошку і ретельно перемішували у ступці з органічного скла. Отриману пробу і робочі градуировальні зразки (ГЗ) набивали у кратери верхніх і нижніх електродів. Для кожної проби і ГЗ готували не менш трьох пар електродів.

Прилади готували до роботи відповідно до інструкцій з їх експлуатації. Дотримувались таких умов фотографування спектрів: сила струму дуги перемінного струму – 16 А, фаза підпалу – 60°, частота імпульсів, що підпалюють, – 100 розрядів за секунду; аналітичний проміжок – 2 мм; ширина щілини спектрографа – 0,015 мм; експозиція 60 с. Спектри фотографували в ділянці 230–330 нм. Фотопластинки проявляли і сушили. Фотометрували лінії (нм) у спектрах проб і градуировальних зразків, а також тло біля них. Для

кожного елемента за результатами фотометрування розраховували різниці почорніння лінії і тла ($S = S_{л+т} - S_t$) для спектрів проб ($S_{ін}$) і ГЗ ($S_{гз}$). Будували градувальний графік у координатах: середнє значення різниці почорніння лінії і тла ($S_{гз}$) – логарифм вмісту елемента в ГЗ (IgC), де C виражено у відсотках до основи. За цим графіком знаходили вміст елемента в золі (a), виражений у відсотках. Вміст елемента в рослинному матеріалі знаходили за формулою:

$$x = \frac{a \cdot m}{M},$$

де m – маса золи, г; M – маса наважки рослинної сировини.

При аналізі враховували нижні границі вмістів домішок, які визначали у зольному залишку рослинної сировини. Відносні стандартні відхилен-

ня для різних елементів при вмісті в золі, що перевищують нижню границю в 5–10 разів, склали 0,12–0,20.

Результати й обговорення. Елементи, виявлені знайдені в рослинній сировині, можна поділити на дві групи: – макроелементи (K, Ca, P, Mg, Na) та мікроелементи (Si, Fe, Mn, Al, Zn, Sr, Cu, Ni, Pb, Mo) [5–9]. Результати визначення вмісту макро- і мікроелементів наведено в таблиці 1.

За результатами аналізу у сировині встановлено наявність 15 елементів: 5 макроелементів та 10 мікроелементів, їх якісний та кількісний вміст. У насінні скорцонери іспанської спостерігали значний вміст K і Ca. Досить високий вміст мали елементи P, Mg, Fe, Al, Mn, Zn. Вміст Pb та Mo був менше 0,003 мг/кг та 0,002 мг/кг відповідно.

Таблиця 1. Вміст елементів у насінні скорцонери іспанської

Елемент	Вміст елемента, мг/кг	Елемент	Вміст елемента, мг/кг
K	125,0	Al	0,43
Ca	34,5	Zn	0,21
P	14,5	Sr	0,086
Mg	13,0	Cu	0,064
Na	4,3	Ni	0,043
Si	1,7	Pb	<0,003
Fe	0,86	Mo	<0,002
Mn	0,43		

Висновки. Вперше проведено аналіз елементного складу насіння скорцонери іспанської. Визначено наявність та вміст 15 елементів. З визначених макроелементів найбільше накопичуються калій і кальцій, з визначених мікроелементів – силіцій, ферум, манган, алюміній, цинк. Враховуючи, що з виявлених елементів

щонайменше фосфор, магній, цинк і молібден беруть участь у реалізації процесів обміну вуглеводів і синтезу гормонів, включно інсулін, підтримують гомеостаз організму, стає зрозумілим необхідність подальшого вивчення цього й інших видів сировини *Scorzonera hispanica* з метою розробки біологічно активної субстанції.

Література

1. Болотских А. С. Овощи Украины: справочник / А. С. Болотских. – Харьков: Орбита, 2001. – 1088 с.
2. Витамины и минеральные вещества : полная энциклопедия / сост. Т. П. Емельянова. – СПб. : ВЕСЬ, 2001. – 368 с.
3. Скальный А. В. Биоэлементы в медицине / А. В. Скальный. – М. : ОНИКС 21 век : Мир, 2004. – 272 с.
4. Циммерманн М. Микроэлементы в медицине (по Бургерштайну) / М. Циммерманн; пер. с нем. – М. : Арнебия, 2006. – 288 с.
5. Методы биохимического исследования растений / под ред. А. И. Ермакова. – 3-е изд., перераб. и доп. – Л. : Агропромиздат, Ленинградское отд-ние, 1987. – 430 с.
6. Бородина Н. В. Амінокислотний та мікроелементний

склад *Populus tremula* L. / Н. В. Бородина, С. В. Ковальов // Фармаком. – 2003. – № 4. – С. 2–4.

7. Кошовий О. М. Амінокислотний та мінеральний склад екстрактів із листя евкаліпту / О. М. Кошовий, А. М. Комісаренко // Фармаком. – 2004. – № 4. – С. 57–61.

8. Ткаченко М. Ф. Вивчення елементного складу листя ендоспермальних мутантів кукурудзи / М. Ф. Ткаченко // Перспективи створення в Україні лікарських препаратів різної спрямованості дії: матеріали всеукр. наук.-практ. семінару (26 листоп. 2004 р., м. Харків). – Х. : Вид-во НФаУ, 2004. – С. 267–270.

9. Анатомічна будова, вивчення амінокислотного та мікроелементного складу листя берези бородавчастої / В. С. Кисличенко, О. І. Борисенко, О. П. Хворост [та ін.] // Вісник фармації. – 2002. – № 4. – 320 с.

ИЗУЧЕНИЕ ЭЛЕМЕНТНОГО СОСТАВА СЕМЯН SCORZONERA HISPANICA L.

М. Ф. Ткаченко

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: изучен элементный состав семян *Scorzonera hispanica*.

Ключевые слова: элементы, семена, *Scorzonera hispanica*.

STUDY OF ELEMENTAL COMPOSITION OF THE SEEDS SCORZONERA HISPANICA L.

M. F. Tkachenko

National University of Pharmacy, Kharkiv

Summary: the elemental composition of the seeds *Scorzonera hispanica* was studied.

Key words: elements, seeds, *Scorzonera hispanica*.

Рекомендована д. фармац. наук, проф. П. Д. Пашнєвим

УДК 615.453.6.013

ДОСЛІДЖЕННЯ АСОРТИМЕНТУ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН, ЯКІ ВИКОРИСТОВУЮТЬ В ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБАХ, ЩО ЗАРЕЄСТРОВАНІ НА ТЕРИТОРІЇ УКРАЇНИ

© С. М. Гуреєва, М. Б. Демчук¹, Т. А. Грошовий¹

ПАТ «Фармак»

¹Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Резюме: вивчено структуру асортименту допоміжних речовин, що використовують у виробництві таблеток-ядер, які покриватимуть оболонкою. Встановлено, що у складі ядер таблетованих лікарських форм фармацевтичні виробники використовують розпушувачі, зв'язуючі речовини, наповнювачі, антифрикційні речовини та консерванти.

Ключові слова: таблетки-ядра, допоміжні речовини, розпушувачі, наповнювачі, антифрикційні речовини.

Повідомлення 2. Дослідження асортименту допоміжних речовин, які використовують у виробництві таблеток-ядер з оболонкою

Вступ. Нанесення оболонки на тверді дозовані лікарські форми є одним з найважливіших процесів фармацевтичної технології. За більш ніж столітню історію розвитку процес покриття зазнав значного прогресу як щодо обладнання, так і матеріалів, які для цього використовують [1].

Покриття твердих дозованих лікарських форм є доцільним з численних причин: естетичних – покращення зовнішнього вигляду, ідентифікація, маскування запаху та смаку; технологічних – захист від впливу зовнішніх факторів (наприклад, дії світла, кисню, вологи), забезпечення механічної стабільності та запобігання руйнівного впливу шлункового соку; терапевтичних – забезпечення профілів та механізмів вивільнення діючої речовини: швидке, подовжене або імпульсне у шлунку і в тонкому або товстому кишечнику; полегшення ковтання [1, 2].

Таблетки-ядра, що підлягають покриттю оболонкою, повинні відповідати певними вимогам щодо механічної міцності, зокрема стійкості до стирання. Для нанесення оболонки використовують дражувальні котли та їх модифікації, а також установки псевдозрідженого шару. При цьому таблетки-ядра прогриваються теплим або гарячим повітрям. За рахунок механічного тертя непокритих таблеток достатньо високої температури повітря може проходити їх механічне руйнування. Утворений при цьому порошок, потрапляючи в оболонку, змінює її властивості. Тому при створенні таблеток, що підлягають покриттю, прагнуть досягти їх високої стійкості до стирання.

Вимоги Державної фармакопеї України [3] щодо таблеток, покритих оболонкою, регламентуються типом оболонки. Таблетки, що вкриті захисною оболонкою, повинні розпадатися протягом 30 хв. Для таблеток, покритих кишково-розчинною оболонкою, час стійкості у кислому середовищі має бути не менше однієї години. Ознаки розпадання таблеток, покритих кишково-розчинною оболонкою, повинні виявлятися при проведенні випробування у середовищі фосфатного буферного розчину рН 6.8 Р протягом 60 хв [4]. Тому важливо отримати характеристики з необхідними технологічними характеристиками – високою стійкістю до стирання та необхідним часом розпадання.

Станом на 1.05.2012 р. серед усіх зареєстрованих лікарських засобів на території України, згідно з електронною версією «Довідника лікарських засобів», таблетки, вкриті оболонкою, таблетки з модифікованим вивільненням та кишково-розчинні таблетки складають 2693 найменування [5, 6].

Так, для виробництва лікарських засобів використовують понад 500 найменувань допоміжних речовин (ДР) і ще більше їх сумішей. Більшу частину з них включено у національні чи міжнародні фармакопеї та національні довідники (Vidal, Rote Liste, Handbook of Pharmaceutical Excipients та ін.) [1]. Перелік ДР, які можна використовувати для виробництва лікарських засобів в Україні, регламентований наказом МОЗ від 19.06.2007 р. № 339 і включає 586 найменувань [7]. При розробці рецептур таблеток-ядер, які покриватимуть оболонкою, використовують широкий перелік ДР.

Мета досліджень – вивчення асортименту ДР, які входять до складу таблеток-ядер з наступ-

ним нанесенням оболонки. Аналіз новітніх тенденцій щодо використання ексципієнтів при роботі твердих лікарських форм (ЛФ), покритих оболонкою.

Методи дослідження. При дослідженні застосовували методи системного і статистичного аналізу електронної та паперової інформації. Логічний аналіз став завершальним етапом дослідження та обґрунтуванням висновків.

Результати й обговорення. Критерієм віднесення ДР до тієї чи іншої групи було їх спільне функціональне призначення та технологічні властивості. Враховуючи, що ряд ДР за функціональним призначенням відносяться до різних груп (наповнювачі, розпушувачі, зв'язувальні, анти-

фрикційні речовини тощо), при групуванні їх за ознаками відносили до переважаючих. Наприклад, крохмаль картопляний виконує роль розпушувача, крохмальний клейстер – зв'язуючої речовини, а висушений крохмаль, що вводять на стадії опудрення гранул – ковзкої речовини. В такому випадку крохмаль картопляний відносили до групи розпушувальних ДР.

Найчисельнішою серед усіх проаналізованих груп стали розпушувачі, які забезпечують швидке вивільнення діючих речовин з таблетки у шлунку або кишечнику. Цю групу формують різні види крохмалю, похідні целюлози, марки полівінілпіролідону (ПВП), які чинять дезінтегруючу та капіляроутворювальну дії (табл.1).

Таблиця 1. Перелік допоміжних речовин із групи розпушувачів, які входять до складу таблеток-ядер, покритих оболонкою

№ за/п	Назва допоміжної речовини	Кількість позицій
1	натрію кроскармелоза	461
2	натрію карбоксиметилцелюлоза	297
3	кальцію кроскармелоза	7
4	натрію карбоксиметилкрохмаль	13
5	крохмаль кукурудзяний	733
6	крохмаль картопляний	174
7	крохмаль пшеничний	20
8	крохмаль (не вказано тип)	34
9	крохмаль рисовий	3
10	крохмаль тапіоковий	2
11	крохмаль розчинний	1
12	крохмаль прежелатинізований	265
13	натрію крохмальгліколят	546
Всього		2556

На першому місці за частотою застосування у виробництві таблеток-ядер серед розпушувачів розмістили натрію кроскармелозу (син. натрію карбоксиметилцелюлоза). У 758 найменуваннях таблетокованих лікарських форм, вкритих оболонкою, у склад ядра введено натрію кроскармелозу.

У групі розпушувачів часто фармацевтичні виробники використовують крохмаль кукурудзяний (входить до складу 733 найменувань таблеток). Крохмаль картопляний до складу таблеток-ядер вводять в 4,21 раза рідше, ніж крохмаль кукурудзяний. Інші види крохмалю (пшеничний, рисовий тощо) для виробництва таблеток використовують рідко. Спостерігається тенденція до використання як розпушувача крохмалю прежелатинізованого та його модифікацій (265 найменувань таблеток).

У 546 найменуваннях у склад таблеток-ядер введено натрій крохмаль гліколят, який вводять у склад ЛФ у кількості від 2 до 8 %, оптимальною є концентрація – близько 4 %. Добрі технологічні властивості натрій крохмаль гліколяту дозволяють використовувати його для отриман-

ня таблеток методом прямого пресування. Ефективність багатьох дезінтегрантів залежить від присутності гідрофобних речовин, наприклад, лубрикантів. Вміст змазувальних речовин, а також зростання тиску пресування не впливає на дезінтегруючу ефективність натрій крохмаль гліколяту [1].

Також слід вказати на зростання зацікавленості до використання як розпушувача натрій карбоксиметилкрохмалю, який характеризується доброю сипкістю і може бути використаний для отримання таблеток методом прямого пресування.

До складу таблеток-ядер вводять наповнювачі (розріджувачі) з метою надання масі для таблетування і таблеткам необхідних технологічних властивостей, насамперед, стійкості до стирання. Перелік ДР з групи наповнювачів наведено в таблиці 2.

До групи наповнювачів віднесли зразки мікрокристалічної целюлози (МКЦ), а також солі неорганічних кислот. Серед наповнювачів найчастіше у склад таблеток-ядер вводять зразки МКЦ; у 1576 найменуваннях таблеток-ядер використано целю-

Таблиця 2. Перелік наповнювачів, які входять до складу таблеток-ядер

№ за/п	Назва допоміжної речовини	Кількість позицій
1	целюлоза мікрокристалічна	1576
2	целюлоза порошкоподібна	20
3	целюлоза мікрокристалічна гранульована	3
4	мікрокристалічної целюлози фосфат	2
5	целюлоза	5
6	целюлоза мікрокристалічна силікатизована	15
7	кальцію гідрофосфат безводний	176
8	кальцію гідрофосфат дигідрат	25
9	кальцію фосфат	28
10	кальцію сульфат	8
11	кальцію карбонат	84
12	магнію карбонат	48
13	магнію оксид	32
14	магнію-алюмінію силікат	7
15	натрію карбонат безводний	6
16	натрію гідрокарбонат	6
Всього		2041

лозу мікрокристалічну, у 20 випадках – целюлозу порошкоподібну, у 15 найменуваннях – целюлозу мікрокристалічну силікатовану. Целюлозу мікрокристалічну гранульовану вказав виробник у 3-х найменуваннях ЛФ, а мікрокристалічну целюлозу фосфат – у 2-х таблетованих лікарських формах, вкритих оболонкою. У 5-ти випадках в інструкції до медичного застосування в складі ядра вказано наявність целюлози без будь-якої деталізації. Зауважимо, що тип МКЦ суттєво впливає на вибір схеми виробництва таблеток. Так, МКЦ 101 використовують для отримання таблеток методом вологої грануляції, МКЦ 102 – у прямому пресуванні, МКЦ 500 – у технології таблеток дюррантної дії. Проте в інструкціях із медичного застосування лікарських засобів тип МКЦ вказують в поодиноких випадках.

В останні роки з розвитком методу прямого пресування арсенал наповнювачів поповнили солі кальцію, магнію та натрію. У склад 321 про-

пису таблеток-ядер введено солі кальцію. У 8,6 % інструкцій для медичного застосування вказано наявність кальцію гідрофосфату безводного. У 4,1 % випадків розробники таблетованих ЛФ у склад ядра вводили кальцію карбонат. Також використовують кальцію фосфат, кальцію гідрофосфат дигідрат, кальцію сульфат.

У 87 найменуваннях таблеток-ядер фармацевтичні виробники використали солі магнію. Зокрема, найчастіше зустрічаються магнію карбонат та магнію оксид. У поодиноких випадках застосовують магнію-алюмінію силікат та магнію гідроксид. Солі натрію використовують у складі таблетки-ядра зрідка. Натрій карбонат безводний та натрію гідрокарбонат зустрічаються лише у 12 прописах.

Серед зразків ПВП, які виконують роль дезінтегруючих та зв'язувальних агентів, найчастіше фармацевтичні виробники використовують повідон (табл. 3).

Таблиця 3. Перелік допоміжних речовин із групи повідону, які входять до складу таблеток-ядер

№ за/п	Назва допоміжної речовини	Кількість позицій
1	повідон	592
2	кросповідон	347
3	повідон К-30	118
4	повідон К-25	44
5	ПВП	42
6	коповідон	30
7	повідон К-90	26
8	повідон К-29/32	12
9	повідон XL 10	3
10	повідон 40	3
11	повідон К 27-33	3
12	колідон	1
Всього		1221

В інструкціях для медичного застосування фармацевтичні виробники наводять синоніми повідону: ПВП, Насmodin, Kollidon, Plasdon, PVP, Plasmosan PVP, Subtosan, Poriston [1], які сумарно зустрічаються у 634 прописах таблеток-ядер.

У 347 прописах у склад таблеток-ядер введено кросповідон, який має низку синонімів Kollidon CL; Kollidon CL-M; Polyplasdone XL; Polyplasdone XL-10 [2]. У 9,7 % інструкцій з медичного використання для твердих ЛФ, покритих оболонкою, вказано наявність у складі ядра повідону марки К-30. Рідко зустрічаються повідон марки К-25 (3,6 % прописів), коповідон (2,5 %), повідон К-90 (2,1 %), повідон К-29/32 (0,99 %).

У технології таблеток також використовують желатин як зв'язувальну речовину, найчастіше у концентрації 1–10%. У 109 інструкціях для ме-

дичного застосування у складі таблетки-ядра вказано наявність желатину.

Функції наповнювачів у виробництві таблеток-ядер також виконують різні типи цукрів (табл. 4). У 1333 прописах таблетованих ЛФ у склад ядра введено зразки цукрів. В 64,8 % випадків фармацевтичні виробники використовують лактозу моногідрат. Зазначимо, що у 200 інструкціях з медичного застосування вказано лише, що у склад введено лактозу без конкретизації марки чи форми. Використовують у складі таблеток-ядер маніт (87 найменувань таблеток). Рідше вводять у склад ядер, які покриватимуть оболонкою, лактозу безводну (4,03 %), сахарозу (2,83 %), манітол (2,24 %). І лише у поодиноких випадках використовують целактозу 80, сорбіт, глюкозу, людипрес, старлак та ін.

Таблиця 4. Перелік допоміжних речовин із групи цукрів, які входять до складу таблеток-ядер, які покриватимуть оболонкою

№ за/п	Назва допоміжної речовини	Кількість позицій
1	лактоза моногідрат	868
2	лактоза безводна	54
3	лактоза	200
4	маніт	87
5	манітол	30
6	сахароза	38
7	цукор	20
8	целактоза 80 (Cellactose 80)	15
9	сорбіт	8
10	людипрес (Ludipress)	5
11	старлак (Starlac)	3
12	сорбітом	3
13	ксиліт	2
Всього		1333

Однією з проблем таблеткового виробництва є забезпечення належної плинності, усунення налипання мас для таблетування до робочих поверхонь прес-інструментів. Для зняття або зменшення цих небажаних явищ застосовують антифрикційні речовини [8]. Перелік змазувальних і ковзних ДР наведено в таблиці 5.

У групі змазувальних речовин фармацевтичні виробники найчастіше використовують магнію стеарат (1919 прописів). Хоча у концентрації понад 0,25 % через значну гідрофобність він може негативно впливати на міцність та розчинність таблеток. Також традиційно у склад таблеток-ядер вводять кислоту стеаринову, кальцію стеарат. Часто до складу таблеток вводять натрію лаурилсульфат (300 найменувань таблеток), який виконує функцію як ковзної речовини (у концентрації 1,0 – 2,0 %), так і аніонної поверхнево-активної речовини (ПАР) (у концентрації 0,5 – 2 %). Зрідка в складі таблеток-ядер як змазувальну речовину застосовують натрію стеарилфумарат та цинку стеарат.

Безумовним лідером у групі ковзних речовин є кремнію діоксид, який у різних формах та найменуваннях зустрічається у 1194 інструкціях для медичного застосування (табл. 5). У 17,4 % прописів у склад таблетки-ядра введено тальк.

ПАР, зокрема натрій лаурилсульфат, полісорбат 80 застосовують у поєднанні з крохмалем як капіляротворювачем та розпушувачем. Комбінація розпушувача і ПАР діє синергічно на розпадання таблетки, зумовлюючи механізм змочування, капілярності й здатності до набрякання [2]. Полісорбат 80 зустрічається у 88 прописах таблеток-ядер, які покриватимуть оболонкою.

Також у склад таблеток-ядер вводять олії гідрогенізовані, які у концентрації 1–6 % (зазвичай разом з тальком) виконують роль ковзної речовини. У таблетках можуть використовувати як зв'язувальні речовини, а також як матеріал, який формує матрицю з ліпофільною основою для контрольованого вивільнення діючих речовин. Асортимент гідрогенізованих олій представлено олією рициновою гідрогенізованою (72,6 % най-

Таблиця 5. Перелік змазувальних та ковзних допоміжних речовин, які входять до складу таблеток-ядер, покритих оболонкою

№ за/п	Назва допоміжної речовини	Кількість позицій
1	магнію стеарат	1919
2	кальцію стеарат	118
4	кислота стеаринова	176
5	натрію лаурилсульфат	300
6	натрію стеарилфумарат	31
7	цинку стеарат	4
8	кремнію діоксид колоїдний безводний	966
9	кремнію діоксид колоїдний	137
10	аеросил	35
11	кремній колоїдний безводний	17
12	кремнію ангідрид колоїдний	18
13	кремнію діоксид	14
14	кремнію діоксид високодисперсний	7
15	тальк	789
Всього		4531

менувань таблеток), олією соєвою гідрогенізованою (3,2 %), олією бавовняною гідрогенізованою (1,6 %), гліцерину дистеаратом (4,8 %), гліцеридами (6,45 %), гліцерил дибегенатом (9,7 %), гліцерину моностеаратом (1,6 %).

У виробництві таблеток-ядер (у процесах гранулювання й пресування) використовуються циклодекстрини. Проте вони мають погану плинність, тому потребують використання змазувальних речовин, наприклад, магнію стеарату (0,1% при пресуванні таблетованої маси). У групі циклодекстринів найчастіше застосовують мальтодекстрин (27 найменувань таблеток), рідко декстрин та циклодекстран (по 2 найменування таблеток).

Для забезпечення стабільності при зберіганні, подовження терміну їх придатності у склад лікарських засобів вводять консерванти [8]. Найчастіше у прописах таблеток-ядер зустрічається метилпарабен (25,3 %), пропілпарабен (21,9 %), бутилгідроксіанізол (20,8 %). Метилпарабен та пропілпарабен активні проти дріжджових і пліснявих грибів, а також проти граммпозитивних і грамнегативних мікроорганізмів. Бутилгідроксіанізол використовують як антиоксидант з антимікробними властивостями. Найбільшу активність виявляє відносно пліснявих грибів та граммпозитивних бактерій, менш активний відносно грамнегативних бактерій [2]. Також фармацевтичні виробники використовують натрію метилпарабен (11,8 %), натрію пропілпарабен (11,2 %), натрію метилгідроксibenзоат (5,6 %), натрію пропілгідроксibenзоат (3,4 %).

У склад таблетованих лікарських форм як антиоксидант та консервант вводять кислоту аскорбінову (45 найменувань), кислоту лимонну (43 найменування), кислоту винну (4 найменування).

Зазначимо, що асортимент ДР, які використовують для виробництва таблеток-ядер, які передбачається покривати оболонкою, дещо різниться від тих, що використовують для виробництва таблеток без оболонки [6]. Наприклад, як розпушувач у виробництві таблеток-ядер натрію кроскармелозу використовують у 758 прописах, тоді як для таблеток без покриття – у 295 найменуваннях. У виробництві таблеток-ядер використовують ДР, які найбільшою мірою впливають на механічні та біофармацевтичні показники готових таблеток.

При реєстрації лікарських засобів виробники (заявники) в багатьох випадках не дотримуються прийнятої назви допоміжних речовин. Часто вказується торгова або фірмова назва таких речовин. Наприклад, у багатьох випадках до складу таблеток виробники вводять полівінілпіролідон, не вказуючи тип та марку. Проте властивості різних типів полівінілпіролідону відрізняються за фізичними та технологічними характеристиками. В одних випадках вони виконують роль зв'язувальних речовин (низькомолекулярні зразки ПВП), в інших – розпушувачів (поліплаздон XL 10, колідон CL), плівкоутворювачів та регуляторів вологовмісту.

Отже, при експертизі та реєстрації лікарських засобів необхідно вказувати міжнародну непатентовану назву або назву за офіційним виданням національних фармакопей.

Висновки. Вивчено асортимент допоміжних речовин, які входять до складу таблеток-ядер, що покриватимуть оболонкою. Досліджено різноманіття таких груп ексципієнтів як розпушувачі та зв'язувальні речовини, наповнювачі, антифрикційні речовини, консерванти.

Література

1. Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th edition / Edited by Raymond C Rowe, Paul J Sheskey and Marian E Quinn. The Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, London – 2009. – 917 p.
2. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на терапевтичну ефективність: навч. посіб. для студ. вищ. фарм. навч. закл. / авт.-уклад. : І. М. Перцев, Д. І. Дмитрієвський, В. Д. Рибачук та ін.; за ред. І. М. Перцева. – Х. : Золоті сторінки, 2010. – 600 с.
3. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-ше вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
4. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-ше вид. – Додаток 2. – Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – 620 с.
5. Електронна версія «Довідник лікарських засобів», випуск 6 [2012].
6. Гуреева С. М. Дослідження асортименту допоміжних речовин, які використовуються в лікарських засобах, що зареєстровані на території України. Повід. 1. Дослідження асортименту лікарських форм та допоміжних речовин, які використовують у виробництві таблеток (без оболонки) / С. М. Гуреева, О. І. Лукашів, Т. А. Грошовий // Фармацевтичний часопис. – 2012. – № 4. – С. 178–183.
7. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 19.06.2007 р. № 339 «Перелік назв допоміжних речовин, що входять до складу лікарських засобів».
8. Алеева Г. Н. Роль вспомогательных веществ в обеспечении фармацевтических и терапевтических свойств лекарственных препаратов (обзор) // Г. Н. Алеева, М. В. Журавлева, Р. Х. Хафизьянова // Химико-фармацевтический журнал. – 2009. – Т. 43, № 4. – С. 51–56.

ИССЛЕДОВАНИЕ АССОРТИМЕНТА ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ, КОТОРЫЕ ИСПОЛЬЗУЮТСЯ В ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВАХ, ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫХ НА ТЕРРИТОРИИ УКРАИНЫ

С. Н. Гуреева, М. Б. Демчук¹, Т. А. Грошовый¹

ПАО «Фармак»

¹Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

Резюме: изучено ассортимент вспомогательных веществ, используемых в производстве таблеток-ядер, подлежащих покрытию оболочкой. Установлено, что в составе ядер таблетированных лекарственных форм фармацевтические производители используют разрыхлители, связывающие вещества, наполнители, антифрикционные вещества и консерванты.

Ключевые слова: таблетки-ядра, вспомогательные вещества, разрыхлители, наполнители, антифрикционные вещества.

THE RESEARCH OF EXCIPIENTS' ASSORTMENT USED IN MEDICINES WHICH ARE REGISTERED IN UKRAINE

S.M. Gureyeva, M.B. Demchuk¹, T.A. Hroshovyi¹

JSC "Farmak"

¹Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Summary: the structure of excipients' assortment which are used in the manufacture of tablets-cores that cover the shell was studied. It is established that pharmaceutical manufacturers use disintegrants, binders, fillers, antifrictional agents and preservatives in the cores of tablet dosage form.

Key words: tablets-cores, excipients, disintegrants, fillers, antifrictional agents.

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

УДК 581.6

ДОСЛІДЖЕННЯ РЕЖИМІВ СУБЛІМАЦІЙНОГО СУШІННЯ РОСЛИННИХ СОКІВ

©Л. В. Соколова

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Резюме: у статті представлено результати дослідження режимів сублімаційного сушіння рослинних соків. Експериментально встановлено загальну тривалість сублімаційного процесу для отримання ліофілізованих порошків кавуна, аронії та артишоку. Встановлено, що відпрацювання оптимального розведення рослинних соків, введення структуроутворювачів і криопротекторів, експериментальні дослідження з визначення криогідратної температури та режимів і способів заморожування дозволило пришвидшити і скоротити всі стадії сублімації.

Ключові слова: рослинні соки, сублімація, сушіння.

Вступ. Сублімаційне висушування продуктів (сублімаційне вакуумне сушіння, також відоме як ліофілізація або сублімація) – це видалення вологи зі свіжозаморожених продуктів в умовах вакууму. Консервування сублімаційним сушінням є прогресивною технологією, а в ряді випадків – не має альтернативи [1, 6, 16, 17, 18].

При розробці оптимальної технології отримання фітосубстанцій слід враховувати деякі особливості технологічного процесу сублімаційного сушіння. Процес сублімаційного висушування продуктів складається з двох основних етапів (заморожування та сушіння продукту) і етапу досушування. Перший етап – це заморожування продукту при температурі нижче його точки затвердіння (евтектики) [19, 20, 21]. Криогенна (евтектична) температура – є одним із основних параметрів, який визначає зберігання вихідних властивостей лікарських препаратів після їх сублімаційного сушіння. Вона показує температуру, при якій необхідно починати сушіння. Вказана величина повинна бути достатньо низькою, щоб попередити сплавлення препарату, а також достатньо високою, щоб скоротити термін сушки. Якщо сублімація в вакуумі перебігає при температурі вище граничної допустимої для досліджуваного матеріалу, то відбувається часткове розморожування верхніх шарів, інколи цей процес може переходити у більш глибокі шари. Даний процес може порушити структуру висушуваної субстанції, зменшує поверхню випаровування, різко знижує швидкість сушки і погіршує якість готового продукту [5, 10, 16, 19, 20, 21].

Окрім того, попередньо проведеними експериментальними дослідженнями встановлено, що до важливих факторів, які впливають на динаміку сублімаційного сушіння рослинних об'єктів, тривалість ліофілізації, якість готового продукту впливають різні чинники, зокрема: концентра-

ція рослинних соків, наявність структуроутворювачів і криопротекторів, режими і способи заморожування тощо [2–4, 7–9, 11, 12–15].

Мета роботи – вивчення режимів і динаміки сублімаційного сушіння рослинних соків аронії, артишоку та кавуна.

Методи дослідження. Об'єкти дослідження – розведені рослинні соки аронії, артишоку та кавуна з різними структуроутворювачами.

Для визначення температури евтектики використано найдоступніший і найпоширеніший метод вимірювання евтектичної температури зразка при розморожуванні (висушуванні) зразка; в цьому випадку евтектична температура дорівнює сублімаційній температурі. Температурні показники фіксували за допомогою датчика, встановленого на стінці флакона, як показано на рисунку 1.

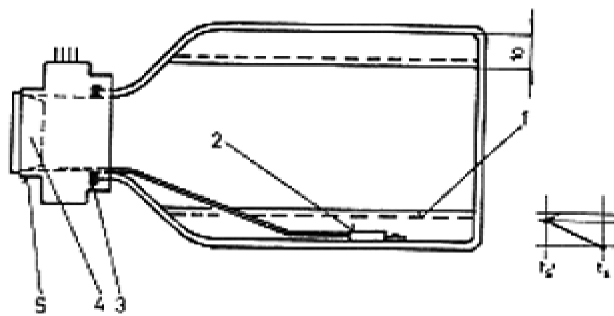


Рис. 1. Вигляд у розрізі флакона із встановленим датчиком (1 – рівень сублімації, 2 – датчик для флакона, 3 – потовщення, 4 – пробка для заморожування, 5 – бортик для анемометра).

Сублімаційне сушіння рослинних соків проводили на установці для сублімаційного сушіння LZ – 45.27 (Чехія). Установа оснащена електронною системою керування для автоматичного контролю процесу, електронним приладом для контролю і запису змін залишкової вологи, евтектичним монітором для визначення основ-

них параметрів матеріалу. Установка складається із сублімаційної камери, машинного відділення, електричного щита керування установкою, на якому змонтований прилад: регулятор підігріву касет; реле часу, яке автоматично переключає підігрів під час другого періоду сушки; прилад для вимірювання вакууму і відключення підігріву при підвищенні тиску вище встановленого; самописець, а також набір касет і стоек, необхідних для сушіння. Контроль параметрів сушіння, фіксування температурних режимів здійснювали за допомогою автоматичного самописця «Зенакорд», який контролює температуру самого продукту, грюючих полиць, температуру випаровувача та вакуумні датчики, які реєструють тиск в камерах. Графічний запис проводився на діаграмній стрічці.

Результати й обговорення. На першому етапі досліджень серіями проведених експериментів встановлено евтектичні температури рослинних соків: нерозведеного соку кавуна: мінус 18 °С, розведеного соку артишоку (1:1) мінус 20 °С, розведеного соку аронії (1:2) мінус 22,5 °С. При відпрацюванні режимів сушіння брали до уваги значення евтектичної температури. При температурі нижче 2 – 3 °С градуса від евтектичної проводили загрузку в субліматор.

Зазвичай з продукту при сублімації при мінусових температурах видаляється до 75 % вологи, тривалість процесу становить до 70 – 80 % основного часу. Досушування продукту відбувається при плюсових температурах. На обох етапах значення допустимих температур регламентуються технологічним процесом, заснованим на властивості продукту і часу висушування. Враховуючи хімічний склад БАР кавуна, ар-

тишоку, аронії, рекомендації до певних промислових умов температура досушування не перевищувала плюс 40 °С, що дало змогу повністю зберегти термолабільні речовини. Тривалість періоду видалення залишкової вологи складає приблизно до 30 % від загального часу. Видаляється залишкова волога: до 30 % вологи від її початкової кількості.

Дослідження режимів і динаміки сублімаційного сушіння рослинних соків здійснювали в автоматичному режимі.

Попередньо заморожені соки (у флаконах або деку) шаром 10 мм, вносили в попередньо охолоджену камеру сублімаційної установки, герметизували. Температура при загрузці касет була від мінус 23 до мінус 25 °С, та відповідала або була близькою до евтектичної температури соків. Декілька годин заморожені соки витримували при цій проміжній температурі, для попередження деструктивних змін клітинних структур. Після цього включали вакуум і відкачували повітря.

Діаграми сублімаційного сушіння рослинних соків кавуна, артишоку та аронії наведено на рисунках 2 – 4.

Перший злам на діаграмних стрічках відповідає моменту включення вакууму. Спостерігається зниження температури, температура продукту складає мінус 45 – мінус 47 °С, (рис. 2–4). Температура змійовика (випаровувача) становила: мінус 50 – мінус 55 °С. Через 2 – 2,5 години включається поступовий підігрів полиць (касет), який поступово підвищується протягом всього часу, але не перевищує плюс 40 °С. Ця фаза сублімації найтриваліша, в цей час швидкість сублімації знижується, що видно із діаграмних стрічок, оскільки збільшується швидкість і опір водяних

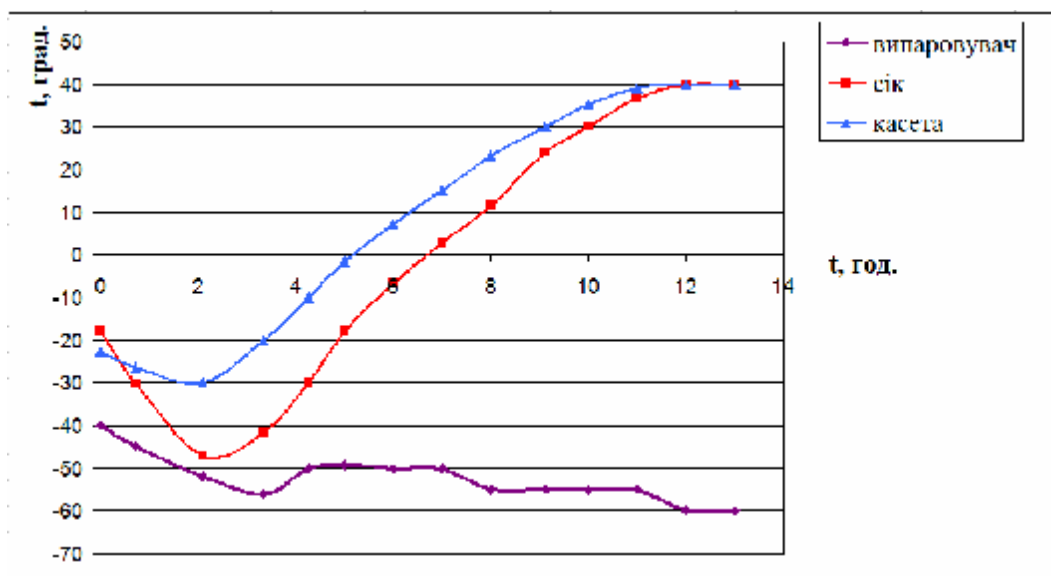


Рис. 2. Графік сублімаційного сушіння соку кавуна.

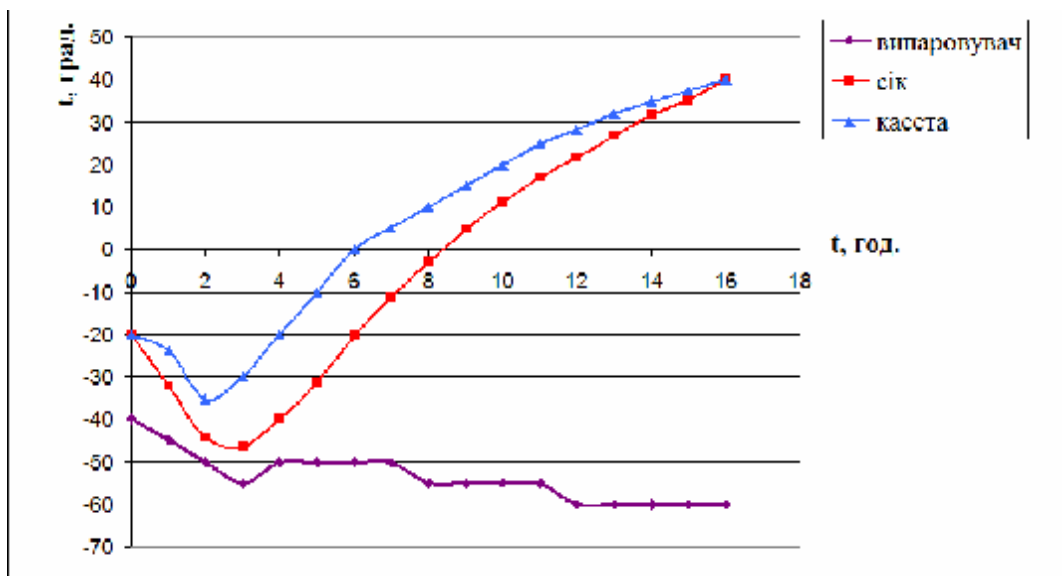


Рис. 3. Графік сублімаційного сушіння соку артишоку.

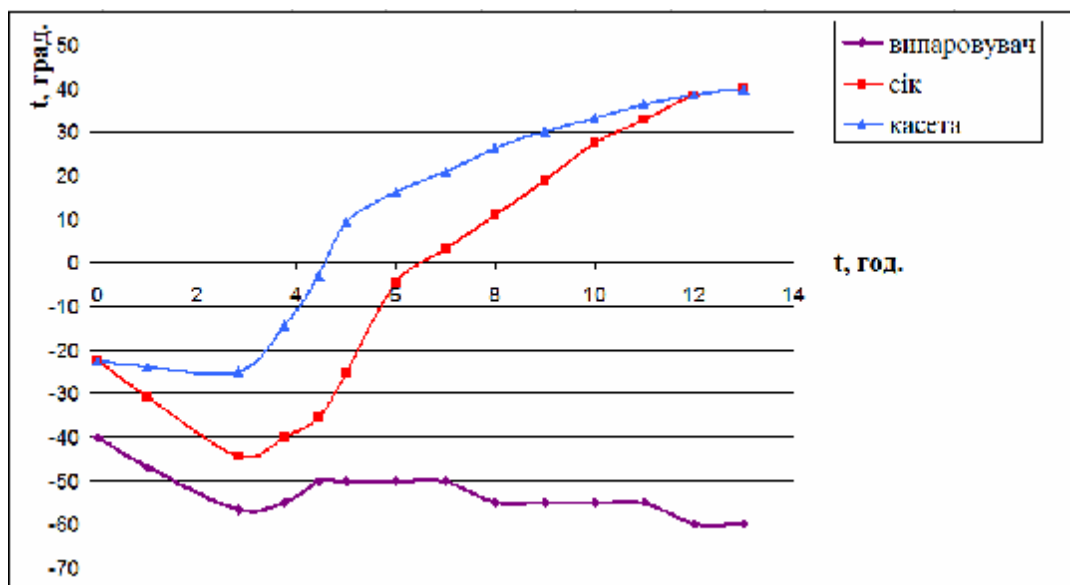


Рис. 4. Графік сублімаційного сушіння соку аронії.

парів в мікропористому шарі. Режим та швидкість переміщення пари по капілярах шару, який висихає, залежить від хімічного складу БАР, форми води в соках (вільна, зв'язана), евтектичної температури і розрідження в системі. Переміщення пари, ймовірно, супроводжується адсорбцією частини її висохлими шарами, які мають високу гігроскопічність, з наступним вторинним виділенням пари за рахунок витрати додаткової теплоти десорбції, що підводиться до поверхневих шарів. Завершення процесу сублімаційного сушіння відбувається, коли температура всього продукту стає плюсовою. До цього часу в продукті залишається головним чином зв'язана волога, для видалення якої потрібно

підвищена витрата енергії. Однак підведення тепла в товщу підсохлого продукту, що став пористим, утруднений. Тому останній період процесу, досушування матеріалу до заданої кінцевої вологості, відбувається при зниженні швидкості сушіння і безперервному підвищенні температури продукту. Випаровувач вбирає в себе пари води, яка випаровується та обмерзає, при цьому температура знижується. Процес сублімації мав різну тривалість: найменша у кавуна і аронії – 7–8 годин, більш тривала у артишоку – до 12 годин. Внаслідок зменшення самоохолодження продукту при нижчій інтенсивності пароутворення температура продуктів починає підвищуватися. Зона сублімації, заглиб-

люючись, сягає центрального шару продукту, і, нарешті, переганяється весь лід, який містився у зразку.

Досушування соків (десорбція) – є обов'язковою стадією сублімаційного сушіння становить декілька годин. На цій стадії скидається вакуум. Експериментально встановлено, що загальна тривалість сублімаційного процесу становила 11–13 годин для отримання ліофілізованих порошків кавуна та аронії та 16 – 17 годин для отримання ліофілізованого порошка артишоку (див. рис. 2–4).

Висновки. Досліджено режими і динаміку

сублімаційного сушіння рослинних соків аронії, артишоку та кавуна. Встановлено загальну тривалість сублімаційного процесу для отримання ліофілізованих порошків кавуна, аронії та артишоку, яка становить від 11 до 18 годин. Доведено, що відпрацювання оптимального розведення рослинних соків, введення структуроутворювачів і криопротекторів, визначення криогідратної температури та режимів і способів заморожування дозволило пришвидшити і скоротити всі стадії сублімації та отримати сублімовані порошки рослин відповідної якості із високим ступенем зневоднення.

Література

1. Арсланов Ф. Р. К вопросу о сохранении витаминов в перерабатываемой плодовоовощной продукции при сублимировании / Ф. Р. Арсланов, И. Г. Поспелова // Современные проблемы аграрной науки и пути их решения: материалы всероссийской научно-практической конференции. – Ижевск: ФГОУ ВПО Ижевская ГСХА, 2005. – Т. II. – С. 508–512.
2. Барна О. М. Изучение некоторых технологических свойств лиофилизированных порошков аронии / О. М. Барна, Л. В. Соколова // Материалы VIII Международной научно-практической конференции. – Витебск. – 2008. – С. 494–495.
3. Барна О. М. Фізико-хімічне дослідження сублімованих екстрактів аронії з різними структуроутворювачами / О. М. Барна, Л. В. Соколова // Медична хімія. – 2005. – Т. 7, № 4. – С. 22–26.
4. Визначення температури замерзання соків аронії та артишоку / Л. В. Соколова, Л. М. Іванець, А. Є. Соколова, С. О. Хара // Здобутки клінічної та експериментальної медицини. – 2011. – № 2 (13). – С. 166–169.
5. Исследование режимов сублимационной сушки бактериальной массы ацидофильных лактобактерий с фруктовым компонентом [Электронный ресурс] / [Г. В. Семенов, П. Г. Нестеренко, В. А. Самойлов] // Вестник СевКавГТУ, 31. – 2003. – Режим доступа: <http://www.ncstu.ru>
6. Клочкова Т. И. Исследования по оптимизации производства и стандартизации лиофилизированных препаратов на примере противоопухолевых лекарственных средств: дисс. ... доктора фармацевтических наук: 15.00.01 / Клочкова Татьяна Ивановна. – Москва, 2005. – 198 с.
7. Пат. 43236 А Україна, А 61 К 36/00. Спосіб отримання фітосубстанції на основі аронії чорноплідної / Барна О. М., Соколова Л. В. – № 02081; заяв. 10.03.09; опубл. 10.08.2009., Бюл. № 15. – 4 с.
8. Пат. 46453 А Україна, А 61 К 36/00. Спосіб отримання фітосубстанції на основі кавуна звичайного / Соколова Л. В., Горобець С. В., Вовчук О. О., Тихонова С. О., Скрипник-Тихонов Р. І., Шаповал О. М., Лукиєнко О. В. – № у 2009 06117; заяв. 15.06.09; опубл. 25.12.2009., Бюл. № 24. – 4 с.
9. Пат. 60775 А Україна, А 61 К 35/00. Спосіб отримання сухого порошку артишоку посівного / Соколова Л. В., Соколова А. Є. – № у 2010 15235; заяв. 17.12.10; опубл. 25.06.2011., Бюл. № 12. – 4 с.
10. Сажин Б. С. Научные основы техники сушки / Б. С. Сажин, В. Б. Сажин. – М.: Наука, 1997. – 448 с.
11. Соколова Л. В. Вивчення кристалграфічних характеристик ліофілізованих порошків кавуна звичайного / Л. В. Соколова, О. О. Вовчук // Фармацевтичний часопис. – 2007. – № 2. – С. 61–64.
12. Соколова Л. В. Вплив методу заморожування перед сублімацією на фармако-технологічні характеристики порошків аронії / Л. В. Соколова, О. М. Барна // Фармацевтичний часопис. – 2009. – № 4. – С. 44–46.
13. Соколова Л. В. Дослідження впливу методу заморожування і техніки сублімації на фармако-технологічні характеристики порошків кавуну / Л. В. Соколова, С. О. Тихонова // Вісник фармації. – 2010. – № 2 (62). – С. 10–12.
14. Соколова Л. В. Дослідження впливу структуроутворювачів на вміст мінеральних речовин у сублімованих порошках кавуна / Л. В. Соколова // Медична хімія. – 2010. – № 4. – С. 102–105.
15. Соколова Л. В. Дослідження впливу сублімації на кількісний вміст відновлюючих цукрів у кавуні / Л. В. Соколова, С. О. Тихонова, Л. В. Вронська // Вісник фармації. – 2010. – № 3(63). – С. 44–46.
16. Теорія і практика сублімаційного сушіння / [Соколова Л.В., Барна О.М., Белей Н.М. та ін.]; за ред. Л. В. Соколової. – Тернопіль: Крок, 2011. – 130 с.
17. Эрнесто Ренци. Новые разработки в технологии лиофилизации / Ренци Эрнесто // Материалы научно-технической конференции. Компания «ВОС Edwards Pharmaceutical Systems» (Тонована, США). – М. – 2005. – С. 58–63.
18. B. S. Chang / Development of an Efficient Single-Step Freeze-Drying Cycle for Protein Formulations // B. S. Chang, N. L. Fischer. – Pharm. Res. 12. – 1995. – P. 831–837.
19. M. J. Pikal / The Collapse Temperature in Freeze Drying: Dependence on Measurement Methodology and Rate of Water Removal from the Glassy Phase / M. J. Pikal, S. Shah // Int. J. Pharm. – Vol. 62. – 1990. – P. 165–186.

20. N. Milton / Evaluation of Manometric Temperature Measurement as a Method of Monitoring Product Temperature During Lyophilization // N. Milton. – PDA J. Pharm. Sci. Technol. – Vol. 51. – 1997. – P. 7–16.
21. Understanding Lyophilization Formulation

Development [Электронний ресурс] // [Frank Kofi Bedu-Addo]. – Pharmaceutical Technology LYOPHILIZATION. – 2004. – P. 10-18. – Режим доступу до журн.: www.pharmtech.com

ИССЛЕДОВАНИЕ РЕЖИМОВ СУБЛИМАЦИОННОЙ СУШКИ РАСТИТЕЛЬНЫХ СОКОВ

Л. В. Соколова

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

Резюме: в статье представлены результаты исследования режимов сублимационной сушки растительных соков. Экспериментально установлена общая продолжительность сублимационного процесса для получения лиофилизированных порошков арбуза, аронии и артишока. Установлено, что отработка оптимального разведения растительных соков, введения структурообразователей и криопротекторов, экспериментальные исследования по определению криогидратной температуры и режимов и способов замораживания позволило ускорить и сократить все стадии сублимации.

Ключевые слова: растительные соки, сублимация, сушка.

RESEARCH OF DYNAMICS OF VEGETABLE JUICES FREEZE-DRYING

L. V. Sokolova

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Summary: the results of research of the dynamics of vegetable juices freeze-drying are represented in the article. Total duration of freeze-drying process was experimentally determined for lyophilized powders of watermelon, aronia and artichoke. It was found out that testing of optimal dilutions of vegetable juices, adding structure- and cryoprotectants, experimental research to determine the cryohydrated temperature allowed to speed up and shorten all stages of sublimation.

Key words: vegetable juices, sublimation, freeze-drying.

ДОСЛІДЖЕННЯ З ВИБОРУ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН З МЕТОЮ ОТРИМАННЯ ТАБЛЕТОК ЦИНКУ АСПАРАГІНАТУ З КИСЛОТОЮ АСКОРБІНОВОЮ ТА ЕКСТРАКТОМ ЕХІНАЦЕЇ

© В. М. Коваль, Т. А. Groшовий¹

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

¹Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Резюме: вивчено вплив чотирьох груп допоміжних речовин на основні показники порошкових мас і таблеток з цинком аспарагінатом, кислотою аскорбіновою та сухим екстрактом ехінацеї пурпурової, отриманих методом прямого пресування.

Ключові слова: таблетки, цинк аспарагінат, кислота аскорбінова, екстракт ехінацеї, допоміжні речовини.

Вступ. В останні роки спостерігаємо 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 регування є важливим фактором, що визначає перебіг хвороби та її результат, а також знижує ефективність традиційних методів лікування [1].

Імунодефіцитні стани можуть спричинити різні фактори, зокрема негативні фактори зовнішнього середовища, стресові фактори, тривалі фізичні та інтелектуальні перенавантаження, недосипання, приймання лікарських препаратів (антибіотики, глюкокортикоїди, нестероїдні протизапальні засоби, цитостатики тощо) та інші фактори, що призводить до значного збільшення числа алергічних, хронічних, інфекційно-запальних, онкологічних та інших захворювань [2].

До мікроелементів, які мають великий вплив на стан імунної системи, належить цинк, який є активатором діяльності Т-лімфоцитів. Дефіцит даного елемента, призводить до значного порушення процесів клітинного імунітету [5]. Перспективним є поєднання солей цинку з кислотою аскорбіновою та екстрактом ехінацеї [6]. Авторми [3] в досліджах на тваринах підтверджено ефективність поєднання цинку аспарагінату, кислоти аскорбінової та екстракту ехінацеї у одній лікарській формі.

Методи дослідження. У роботі використано метод планування експерименту, який дозволив встановити залежність між складом таблеток і їх основними показниками якості [4].

У попередніх дослідженнях було встановлено, що отримати таблетки цинку аспарагінату з кислотою аскорбіновою та екстрактом ехінацеї методом прямого пресування можливо за умови використання допоміжних речовин, які на-

дають таблеткам високу механічну стійкість до роздавлювання і стираності, максимально зменшують гігроскопічність екстракту ехінацеї.

Допоміжні речовини були розділені на 4 групи. При віднесенні кожної з речовин до тієї чи іншої групи враховували їхні технологічні властивості або належність до певного класу хімічних сполук. Перелік допоміжних речовин наведено в таблиці 1.

При складанні рецептури таблеткових сумішей вміст цинку аспарагінату в одній таблетці складав 0,025 г, кислоти аскорбінової 0,3 г, екстракту ехінацеї сухого 0,1 г, структуроутворювальних речовин на основі цукрів 0,13 г, сорбентів 0,015 г, розпушувальних речовин 0,07 г, структуроутворювальні речовини на основі мікрокристалічної целюлози (МКЦ) 0,15 г.

Згідно з планом експерименту готували порошкові суміші за правилами змішування порошків і досліджували їх технологічні властивості – вільну насипну густину (y_1), насипну густину після усадки (y_2), плинність (y_3), середню масу таблеток (y_4), однорідність маси таблеток (y_5), стійкість таблеток до роздавлювання (y_6), стираність таблеток (y_7), час розпадання таблеток (y_8). Всі досліді проводили у двох повторностях.

Вивчення 16-ти допоміжних речовин проводили за допомогою 4x4 гіпер-греко-латинського квадрату [4]. Матриця планування експерименту та результати дослідження порошкових мас та таблеток цинку аспарагінату з кислотою аскорбіновою та екстрактом ехінацеї наведено в таблиці 2.

Одержані результати дослідження піддавали дисперсійному аналізу. Вплив рівнів кожного із факторів розглядали за середніми значеннями кожного рівня. Для значущих факторів будували ряд переваг.

Таблиця 1. Допоміжні речовини, що досліджували в процесі розробки технології таблеток цинку аспарагіату з кислотою аскорбіновою та екстрактом ехінацеї прямим пресуванням

Фактори	Рівні факторів
А – структуроутворювальні речовини на основі цукрів	a ₁ – лудіпрес a ₂ – лудіфлеш a ₃ – цукор компрі 0 a ₄ – таблетоза 80
В – сорбенти	b ₁ – неосорб 60 b ₂ – неусилін b ₃ – неосорб 100 b ₄ – кавамакс в 6
С – розпушувачі	c ₁ – натрій кроскармелоза c ₂ – поліплаздол ХЛІ 10 c ₃ – натрій карбоксиметилкрохмаль c ₄ – натрій крохмальгліколят
Д – структуроутворювальні речовини на основі мікрокристалічної целюлози (МКЦ)	d ₁ – МКЦ 112 d ₂ – МКЦ 102 d ₃ – Просолв 90 d ₄ – МКЦ 12

Таблиця 2. Чотирифакторний експеримент на основі 4x4 гіпер-греко-латинського квадрату та результати дослідження фармако-технологічних властивостей порошкових мас і таблеток цинку аспарагіату з кислотою аскорбіновою та екстрактом ехінацеї

Номер серії	А	В	С	Д	y ₁	y ₁ '	y ₂	y ₂ '	y ₃	y ₃ '	y ₄	y ₄ '	y ₅	y ₅ '	y ₆	y ₆ '	y ₇	y ₇ '	y ₈	y ₈ '
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
1	a ₁	b ₁	c ₁	d ₁	0,65	0,67	0,83	0,84	11,11	10,23	0,429	0,425	3,53	3,76	13,6	18,4	1,31	1,48	5	4
2	a ₁	b ₂	c ₂	d ₄	0,61	0,59	0,77	0,75	12,66	13,55	0,392	0,399	4,63	6,48	35,8	39,6	1,11	1,14	3	2
3	a ₁	b ₃	c ₃	d ₂	0,70	0,72	0,84	0,87	10,66	11,54	0,689	0,683	2,51	2,88	21,0	24,2	0,41	0,47	8	8
4	a ₁	b ₄	c ₄	d ₃	0,69	0,69	0,86	0,85	6,80	7,78	0,676	0,679	2,09	2,45	11,3	16,5	0,70	0,77	6	7
5	a ₂	b ₁	c ₂	d ₃	0,58	0,59	0,72	0,75	14,97	15,88	0,593	0,599	4,22	4,55	43,0	44,4	0,81	0,89	3	2
6	a ₂	b ₂	c ₁	d ₂	0,59	0,58	0,79	0,77	8,47	9,22	0,593	0,599	2,25	2,66	18,5	22,4	0,29	0,37	1	2
7	a ₂	b ₃	c ₄	d ₄	0,71	0,73	0,85	0,88	9,67	10,77	0,689	0,685	1,96	2,34	12,6	17,7	0,44	0,49	8	7
8	a ₂	b ₄	c ₃	d ₁	0,63	0,64	0,83	0,84	6,94	7,88	0,694	0,699	1,39	1,67	24,8	28,6	0,84	0,89	11	12
9	a ₃	b ₁	c ₃	d ₄	0,76	0,75	0,90	0,93	8,80	9,66	0,729	0,723	2,77	2,98	13,3	17,4	0,45	0,49	10	10
10	a ₃	b ₂	c ₄	d ₁	0,65	0,64	0,86	0,83	10,74	11,98	0,655	0,659	2,68	2,99	29,6	33,4	0,53	0,59	1	1
11	a ₃	b ₃	c ₁	d ₃	0,68	0,69	0,84	0,86	10,07	11,44	0,708	0,703	1,83	2,33	14,5	17,4	0,54	0,58	7	6
12	a ₃	b ₄	c ₂	d ₂	0,59	0,59	0,80	0,83	12,84	13,38	0,648	0,641	4,14	4,55	66,8	68,5	0,41	0,49	6	5
13	a ₄	b ₁	c ₄	d ₂	0,70	0,73	0,84	0,87	7,98	8,77	0,712	0,718	2,35	2,78	11,5	15,4	0,71	0,79	6	7
14	a ₄	b ₂	c ₃	d ₃	0,63	0,62	0,80	0,80	7,34	7,89	0,662	0,667	3,16	3,55	19,0	22,3	0,25	0,29	1	3
15	a ₄	b ₃	c ₂	d ₁	0,58	0,57	0,78	0,79	16,45	17,01	0,650	0,655	2,23	2,77	72,0	74,0	0,41	0,47	3	3
16	a ₄	b ₄	c ₁	d ₄	0,69	0,68	0,89	0,86	8,77	9,55	0,755	0,759	2,33	2,48	12,5	16,6	0,54	0,57	4	5

Позначення: y₁ і y₁' – насипна густина після першої і другої серії відповідно, г/мл; y₂ і y₂' – насипна густина після усадки першої і другої серії відповідно, г/мл; y₃ і y₃' – плинність першої і другої серії відповідно, г/с; y₄ і y₄' – середня маса таблеток першої і другої серії відповідно, г; y₅ і y₅' – однорідність маси першої і другої серії відповідно, %; y₆ і y₆' – стійкість таблеток до роздавлювання першої і другої серії відповідно, Н; y₇ і y₇' – стираність таблеток першої і другої серії відповідно, %; y₈ і y₈' – час розпадання таблеток, одержаних на башмачній таблетковій машині першої і другої серії відповідно, хв.

Результати й обговорення. Одержані результати дослідження піддавали дисперсійному аналізу. Вплив рівнів кожного із факторів розглядали за середніми значеннями кожного рівня. Для значущих факторів будували ряди переваг.

Дисперсійний аналіз експериментальних даних з оцінки вільної насипної густини порошкових мас цинку аспарагіату з кислотою аскорбіновою та екстрактом ехінацеї (y_1) показав, що на цей відгук впливають чотири вивчених фактори: $C > B > D > A$. В групі розпушувачів (фактор С) найбільше значення насипної густини отримали при використанні натрію крохмальгліколяту та натрію карбоксиметилкрохмалю. З групи сорбентів (фактор В) найбільшу насипну густину забезпечував неосорб 60. Серед зразків МКЦ (фактор D) найбільший вплив на досліджуваний показник має МКЦ 12, якій поступаються МКЦ 102, просолв 90 та МКЦ 112. З групи цукрів (фактор А) найбільше значення насипної густини забезпечували цукор компрі 0 та лудіпрес, яким поступаються таблетоза 80 та лудіфлеш.

Дослідження порошкових мас цинку аспарагіату з кислотою аскорбіновою та екстрактом ехінацеї показали, що на насипну густину після усадки (y_2), як і на вільну насипну густину, впливають всі чотири фактори в залежностях: $C > B > D > A$. Найбільші значення насипної густини після усадки з групи розпушувачів забезпечували натрію крохмальгліколят та натрію карбоксиметилкрохмаль. З групи сорбентів найбільше значення насипної густини після усадки мали таблеткові маси, до складу яких входив кавамакс В 6. Серед зразків МКЦ найкращий вплив на досліджуваний показник мала МКЦ 12. Вплив допоміжних речовин з групи цукрів (фактор А) на насипну густину після усадки відображає такий ряд переваг: цукор компрі 0 > таблетоза 80 > лудіпрес > лудіфлеш.

Результати дисперсійного аналізу показали, що на плинність (y_3) порошкових мас цинку аспарагіату з кислотою аскорбіновою та екстрактом ехінацеї статистично значуще впливають три з чотирьох факторів. Найбільше плинність маси для таблетування залежить від виду розпушувачів. Наступною за величиною впливу на досліджуваний показник стоїть група сорбентів, якій поступається група структуроутворювальних речовин на основі МКЦ.

З групи розпушувачів найкращі результати плинності забезпечував натрію карбоксиметилкрохмаль, якому поступилися натрію крохмальгліколят та натрію кроскармелоза, поліплаздон ХЛ 10. Серед сорбентів кращу плинність порошкових мас забезпечував кавамакс В 6. Гірший показник плинності мали таблетні маси, що містили неусилін, неосорб 60 та неосорб 100. В групі

структуроутворювальних речовин на основі МКЦ «лідером» став просолв 90.

Дисперсійний аналіз даних з визначення впливу допоміжних речовин на зміну середньої маси таблеток цинку аспарагіату з кислотою аскорбіновою та екстрактом ехінацеї показав статистичну значущість всіх чотирьох факторів. Встановлено, що найбільший вплив на досліджуваний показник має група структуроутворюючих речовин на основі цукрів, «лідерами» серед яких є таблетоза 80 та цукор компрі 0. Другою за впливом на зміну середньої маси таблеток є група розпушувальних речовин. Найбільший вплив з даної групи проявляють натрію карбоксиметил крохмаль та натрію крохмальгліколят. Третьою групою речовин за впливом на досліджуваний показник є група сорбентів, в якій «лідерами» є кавамакс В 6 та неосорб 100. Найменший вплив на зміну середньої маси таблеток цинку аспарагіату з кислотою аскорбіновою та екстрактом ехінацеї проявляє група структуроутворювальних речовин на основі МКЦ. Найбільший вплив з даної групи речовин проявляють просолв 90 та МКЦ 102, яким поступається МКЦ 12, що має перевагу над МКЦ 112.

Дисперсійний аналіз даних з визначення впливу допоміжних речовин на однорідність маси таблеток цинку аспарагіату з кислотою аскорбіновою та екстрактом ехінацеї показав статистичну значущість трьох факторів з чотирьох факторів: група розпушувачів > група сорбентів > група структуроутворювальних речовин на основі МКЦ.

Використання з групи розпушувальних речовин натрію крохмальгліколяту, натрію карбоксиметилкрохмалю та натрію кроскармелози дає можливість отримувати таблетки з однорідністю маси до 3 %. Вказані речовини мають перевагу над поліплаздоном ХЛ 10. З групи сорбентів кращу однорідність маси забезпечує використання неосорбу 100 та кавамаксу В 6, яким поступаються неосорб 60 та неусилін. Ряд переваг за впливом структуроутворювальних речовин на основі МКЦ на однорідність маси таблеток цинку аспарагіату з кислотою аскорбіновою та екстрактом ехінацеї має наступний вигляд: МКЦ 112 > МКЦ 102 > просолв 90 > МКЦ 12.

Дисперсійний аналіз даних з визначення впливу допоміжних речовин на стійкість до роздавлювання таблеток цинку аспарагіату з кислотою аскорбіновою та екстрактом ехінацеї показав статистичну значущість всіх чотирьох факторів у наступній залежності: $C > D > A > B$.

У групі розпушувальних речовин найбільшу міцність таблеток забезпечує поліплаздон ХЛ 10, якому значно поступаються натрію карбоксиметилкрохмаль, натрію крохмальгліколят та натрію

кроскармелоза. З групи структуроутворювальних речовин на основі МКЦ за впливом на стійкість до роздавлювання таблеток на першому місці знаходиться МКЦ 112, на другому – МКЦ 102, на третьому – просолв 90, на четвертому – МКЦ 12. Ранжований ряд переваг для структуроутворювальних речовин на основі цукрів за впливом на досліджуваний показник має такий вигляд: цукор компрі 0 > таблетоза 80 > лудіфлеш > лудіпрес. У групі сорбентів більшу міцність таблеток забезпечує використання неосорбу 100 та кавамаксу В 6 порівняно з неусиліном та неосорбом 60.

Результати обробки даних з визначення впливу допоміжних речовин на стійкість до стирання таблеток цинку аспарагіату з кислотою аскорбіновою та екстрактом ехінацеї показали статистичну значущість всіх чотирьох факторів: $A > B > D > C$.

У групі структуроутворювальних речовин на основі цукрів найменшу стираність (близько 0,5%) забезпечує використання допоміжних речовин таблетози 80 та цукор компрі 0, використання лудіфлешу та лудіпресу збільшує стираність до 0,62 та 0,92 % відповідно. Ранжований ряд переваг впливу сорбентів на стійкість до стирання має такий вигляд: неосорб 100 > неусилін > кавамакс В 6 > неосорб 60. Найбільший вплив на збільшення стійкості до стирання з групи структуроутворювальних речовин проявляє МКЦ 102, що переважає над просолв 90 та МКЦ 12, які, в свою чергу, мають перевагу над МКЦ 112. З групи розпушувачів найменше значення стираності досліджуваних таблеток забезпечувало використання натрію карбоксиметилкрохмалю, дещо гірші результати були одержані при використанні натрію крохмаль гліколяту та натрію кроскармелози та поліплазду ХЛ 10.

Дисперсійний аналіз даних з визначення впливу допоміжних речовин на час розпадання таблеток цинку аспарагіату з кислотою аскорбіновою та екстрактом ехінацеї показав статистичну значущість всіх чотирьох факторів у наступній залежності: $B > C > A > D$.

Література

1. Алешина Р. М. Иммуноterapia простудных заболеваний дыхательных путей как профилактика обостренной бронхиальной астмы / Р. М. Алешина // Клінічна імунологія .Алергологія. Інфектологія. – № 3. – 2010. – С. 53–57.
2. Ільїнська І. Ф. Варіанти вторинної імунологічної недостатності, їх діагностичні критерії та принципи імунокорекції (аналітичний огляд) / І. Ф. Ільїнська // Лаб. діагностика. – 2010. – № 4. – С. 17–23.
3. Кліщ І. М. Дослідження впливу комбінованих таб-

леток та субстанції кореня ехінацеї на показники імунної системи / І. М. Кліщ, С. М. Дрогоров, В. М. Коваль // Фармацевтичний часопис. – 2012. – № 2. – С. 112–116.- 4. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації [Т. А. Грошовий, В. П. Марценюк, Л. І. Кучеренко та ін.]. – Тернопіль: ТДМУ, 2008. – 368 с.
- 5. Сергеев П. В. Цинксодержащие препараты как модуляторы иммунной системы / П. В. Сергеев, Н. А. Ши-

Найменший час розпадання з групи сорбентів забезпечує неусилін, якому значно поступають неосорб 60, неосорб 100 та кавамакс В 6. З групи розпушувальних речовин найкращі результати показав поліплаздон ХЛ 10, дещо гірші – натрію кроскармелоза та натрію крохмальгліколят. Використання натрію карбоксиметилкрохмалю порівняно з іншими речовинами даної групи збільшувало час розпадання з 3 до 8 хв. З групи структуроутворювальних речовин на основі цукрів найменший час розпадання забезпечувало використання таблетози 80. Гірші результати отримано при використанні лудіпресу, лудіфлешу та цукру компрі 0. Ранжований ряд переваг впливу структуроутворювальних речовин на основі МКЦ на час розпадання таблеток цинку аспарагіату з кислотою аскорбіновою та екстрактом ехінацеї має такий вигляд: просолв 90 > МКЦ 112 > МКЦ 102 > МКЦ 12.

Проведені дослідження з метою отримання таблеток цинку аспарагіату з кислотою аскорбіновою та екстрактом ехінацеї показали, що «ідеального» поєднання допоміжних речовин, які би забезпечували необхідні фармако-технологічні показники таблеток, немає. Тому при виборі кращих поєднань ми використали метод вибору «лідера» за сумою перших місць, які зайняли допоміжні речовини за значеннями плинності порошкових мас, однорідності маси таблеток, їх стійкості до роздавлювання, стираності і часом розпадання.

За вказаними п'ятьма показниками кращими допоміжними речовинами для подальших досліджень відібрані: цукор компрі 0 (a_3), лудіфлеш (a_2), неосорб 100 (b_3), неусилін US 2 (b_2), поліплаздон ХЛ 10 (c_3), МКЦ 102 (d_2) і просолв 90 (d_3).

Висновки. 1. Вивчено технологічні властивості таблеткових мас з цинком аспарагіатом, кислотою аскорбіновою та сухим екстрактом ехінацеї. 2. Досліджено вплив чотирьох груп допоміжних речовин на основні показники таблеток цинку аспарагіату, кислоти аскорбінової та екстракту ехінацеї. 3. Відібрано сім допоміжних речовин для подальших досліджень.

мановский, К. Г. Гуревич // Международный медицинский журнал. – 2000. – № 4. – С. 99–102.

6. Шарафетдинов Х. Х. Оценка иммуномодулирующей активности комбинированных препаратов с содержа-

нием цинка и эхинацеи / Х. Х. Шарафетдинов, Т. Б. Сенцова // Лечащий врач. – 2012. – № 2. – С. 104–106.

ИССЛЕДОВАНИЯ С ВЫБОРА ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ С ЦЕЛЬЮ ПОЛУЧЕНИЯ ТАБЛЕТОК ЦИНКА АСПАРАГИНАТА С КИСЛОТОЙ АСКОРБИНОВОЙ И ЭКСТРАКТОМ ЭХИНАЦЕИ

В. Н. Коваль, Т. А. Грошовый¹

Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова

¹*Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского*

Резюме: изучено влияние четырех групп вспомогательных веществ на основные показатели порошковых масс и таблеток с цинком аспарагинатом, кислотой аскорбиновой и сухим экстрактом эхинацеи пурпурной, полученных методом прямого прессования.

Ключевые слова: таблетки, цинк аспарагинат, аскорбиновая кислота, экстракт эхинацеи, вспомогательные вещества.

STUDIES ON EXCIPIENTS CHOICE TO OBTAIN TABLETS WITH ZINC ASPARTATE, ASCORBIC ACID AND ECHINACEA EXTRACT

V. M. Koval, T. A. Hroshovyi¹

Vinnitsia National Medical University by M. I. Pyrohov

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

Summary: the effect of four groups of excipients on the basic parameters of powder mass and tablets with zinc asparaginate, ascorbic acid and dry extract of *Echinacea purpurea* obtained by direct compression was studied.

Key words: tablets, zinc asparaginate, ascorbic acid, dry extract of *Echinacea purpurea*, excipients.

Рекомендована д. фармац. наук, проф. П. Д. Пашнєвим
УДК 615.453.42:615.214.32:547.461.4

ДО ПИТАННЯ СТВОРЕННЯ КАПСУЛ НА ОСНОВІ ПІРАЦЕТАМУ ТА КИСЛОТИ БУРШТИНОВОЇ

© М. В. Лелека, О. М. Заліська¹

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Резюме: обґрунтовано методологію створення капсул на основі пірацетаму та кислоти бурштинової, вивчено фармако-технологічні властивості вказаних субстанцій та їх сумішей. Запропоновано склад та технологію капсул на основі пірацетаму та кислоти бурштинової.

Ключові слова: технологія, капсули, пірацетам, кислота бурштинова.

Вступ. На підставі аналізу літературних джерел та з врахуванням біологічної активності кислоти бурштинової та пірацетаму актуальним є створення капсул на основі вказаних компонентів, що виявляють ноотропний ефект.

Кислота бурштинова сприяє активації енергетичного обміну, допомагає пристосуватися до негативного впливу навколишнього середовища, підвищує ефективність імунного захисту і стійкість організму до кисневого голодування [1]. Вона нормалізує вміст гістаміну та серотоніну в крові і підвищує мікроциркуляцію в органах і тканинах, не впливаючи на артеріальний тиск і показники роботи серця.

Пірацетам забезпечує захист тканин мозку від гіпоксії, стимулюючи альтернативні шляхи підтримання нормального рівня енергетичного обміну; сприяє нейтралізації токсичних речовин, що утворюються в мозку в умовах дефіциту кисню – вільних радикалів, що пошкоджують нейрони і зумовлюють їх дегенерацію та відмирання (саме цей механізм відіграє важливу роль в розвитку хвороби Паркінсона, хвороби Альцгеймера, цереброваскулярної патології і т. д.), тобто виявляє нейропротекторний ефект, проявляє стимулювальну дію на процеси біосинтезу білків у нервових клітинах, підвищує якість цих процесів, нормалізує порушене при старінні, стресі і різних захворюваннях мозку співвідношення нейромедіаторів у різних ділянках мозку; покращує кровотік в судинах мозку за рахунок зменшення судинного спазму, послаблення процесів утворення тромбів, зниження в'язкості крові.

Таким чином, суміш бурштинової кислоти з пірацетамом є перспективною на фармацевтичному ринку України. На даний час проведено аналіз сегмента ноотропних препаратів та обґрунтування доцільності створення нових лікарських засобів на основі пірацетаму та кис-

лоти бурштинової [2, 4], запропоновано методику визначення конформерів кислоти бурштинової методом поляризаційної флюоресценції [3], розроблено методику кількісного визначення кислоти бурштинової в суміші з іншими речовинами [6]; запатентовано їх комбінацію [7].

Мета роботи – розробка капсул на основі вказаних компонентів, які мають ноотропний ефект.

Методи дослідження. З метою теоретичного обґрунтування складу, кількісних характеристик компонентів, оптимізації технологічних процесів та виробництва капсул дослідженню підлягали кислота бурштинова та пірацетам, які забезпечують основний фармакотерапевтичний ефект, а також їх суміші. Досліджували такі фармако-технологічні характеристики порошоків: форма кристалів, здрібненість порошоків, плинність та кут природного відкосу, насипна густина до та після усадки [5].

Форму та поверхню частинок діючих речовин вивчали методом світлооптичної мікроскопії, використовуючи систему візуального аналізу препаратів (мікроскоп Ломо Біолам, відеокамера Vision CLD Camera, програма Inter Video Win DVR).

Для конкретної частинки на фотознімках підбирали відповідну правильну геометричну форму і заміряли її довжину і ширину з урахуванням збільшення за допомогою програми Video Test 5.0.

Відпрацювання технологій та оптимальних технологічних параметрів капсулювання проводили на типовому лабораторному обладнанні, що моделює основні принципи роботи промислового.

Результати й обговорення. Дослідження проводили з розрахунку, що одна капсула буде містити кислоти бурштинової 0,2 г і кислоти аскорбінової 0,05 г та допоміжні речовини для заповнення твердих желатинових капсул № 4.

Одним з етапів розробки складу та технології нових лікарських засобів на основі кислоти бурштинової є встановлення типу конформера. Раніше запропоновано поляризаційно-флуоресцентний метод дослідження конформерів бурштинової кислоти [3]. При вивченні кристалографічних характеристик кислоти бурштинової та пірацетаму встановлено, що бурштинова кислота має вигляд прозорих кристалів овальної або яйцеподібної форми, середня ширина домінуючої фракції складає 35 – 63 мкм, а довжина 141–155 мкм. Часточки анізотричні, оптично прозорі в світлі, що проходить. Порошок пірацетаму має дещо крупніші часточки порівняно з кислотою бурштиною (рис. 1).

Явище агрегації в суміші не спостерігається, що є важливим для процесу капсулювання.

Подальшим етапом досліджень було визначення насипної густини до та після усадки (табл. 1). Як відомо, вільна насипна густина та насипна густина після усадки кількісно характеризують здатність порошку до заповнення



Рис. 1. Мікрофотознімок суміші пірацетаму та кислоти бурштинової. $\times 250$

одиночі об'єму й залежать від питомої маси, дисперсності, форми й характеру поверхні часток речовин, а плинність є комплексною характеристикою порошкової системи і впливає на рівномірність заповнення капсули та однорідність дозування.

Таблиця 1. Технологічні характеристики бурштинової кислоти з пірацетамом ($n = 5$, $p = 0,95$)

Зразок	Плинність, г/с	Кут природного відкосу, град.	Насипна густина, г/мл	Насипна густина після усадки, г/мл
Кислота бурштинова	$3,42 \pm 0,17$	$42,6 \pm 0,8$	$0,62 \pm 0,03$	$0,80 \pm 0,04$
Пірацетам	$10,02 \pm 0,51$	$35,2 \pm 0,6$	$0,57 \pm 0,03$	$0,62 \pm 0,03$
Суміш кислоти бурштинової та пірацетаму	$9,82 \pm 0,49$	$38,6 \pm 0,5$	$0,61 \pm 0,03$	$0,64 \pm 0,03$

Проведені дослідження вказують, що суміш кислоти бурштинової та пірацетаму потребує грануляції для укрупнення частинок та покращення плинності, що, в свою чергу, впливає на рівномірність заповнення капсул.

Ми використали допоміжні речовини з групи структуроутворювачів, ковзних та змащувальних речовин. Вміст допоміжних речовин становить 0,09 г на одну капсулу.

При розробці складу капсул використовували допоміжні речовини: мікрокристалічну целюлозу марки МКЦ 101, крохмаль картопляний і кальцію стеарат. Кількість мікрокристалічної целюлози має особливо важливе значення як структуроутворювач і забезпечує відповідність часу розпадання фармакопейним вимогам.

На підставі вивчених фармако-технологічних властивостей порошок кислоти бурштинової, пірацетаму та їх суміші було вирішено як допо-

міжну речовину обрати кальцію стеарату, мікрокристалічну целюлозу марки МКЦ 101 та крохмальний клейстер 2 %, для заповнення твердих желатинових капсул № 4.

Суміш для гранулювання бурштинової кислоти та пірацетаму готували за класичною схемою, методом вологої грануляції. Кількість зв'язувального розчину підбирали таким чином, щоб забезпечити гомогенність і пластичність маси для гранулювання. Зволожену масу протирали через сито з діаметром отворів 3 мм, висушували при температурі 60 °С до залишкової вологи не більше 1,5 %, регранулювали через сито з діаметром отворів 1 мм. Сухі гранули опудрювали змащувальними речовинами – з цією метою використовували магнію стеарат.

Так ми отримали гранулят, який відповідає вимогам до заповнення ним твердих желатинових капсул (табл. 2).

Таблиця 2. Технологічні характеристики суміші кислоти бурштинової та пірацетаму після гранулювання ($n = 5$, $P = 0,95$)

Зразок	Плинність, г/с	Кут природного відкосу, град.	Насипна густина, г/мл	Насипна густина після усадки, г/мл
Суміш кислоти бурштинової та пірацетаму після гранулювання	$15,2 \pm 0,2$	$33,5 \pm 0,3$	$0,62 \pm 0,03$	$0,64 \pm 0,02$

Висновки. 1. Теоретично і експериментально обґрунтовано концепцію розробки складу та технології капсул на основі кислоти бурштинової та пірацетаму. Вивчено фармако-технологічні властивості кислоти бурштинової, пірацетаму та їх суміші (поверхня кристалів, здрібненість, плинність, кут природного відкосу, насипний об'єм

до та після усадки), експериментально обґрунтовано необхідність застосування методу вологої грануляції, для отримання якісної лікарської форми. Визначено найкраще поєднання допоміжних речовин: мікрокристалічна целюлоза МКЦ 101, 3 % крохмальний клейстер, кальцію стеарат та магнію стеарат (для опудрення гранул).

Література

1. Маркиянова С. С. Эффективность солей янтарной кислоты при острой комбинированной патологии / С. С. Маркиянова, А. А. Котляров, Л. В. Ванькова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2008. – Т. 4, № 1. – С. 59–63.
2. Лелека М. В. Аналіз сегмента ноотропних препаратів та обґрунтування доцільності створення нових лікарських засобів на основі пірацетаму та кислоти бурштинової / М. В. Лелека, О. М. Заліська // Фармацевтичний часопис. – 2012. – № 1. – С. 87–89.
3. Дем'яненко В. В. Поляризаційно-флуоресцентний метод дослідження конформерів бурштинової кислоти / В. В. Дем'яненко, М. В. Лелека // Сьогодення та майбутнє фармації : Всеукраїнський конгрес. (16–19 квітня 2008 р.) : матеріали конференції. – Харків. – С. 87.
4. Лелека М. В. Основні аспекти вивчення ноотропної дії суміші пірацетаму та кислоти бурштинової / М. В. Лелека, М. В. Фретова // XI Міжнародний конгрес студентів і молодих вчених: збірник. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2007. – С. 263.
5. Державна Фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експериментальний фармакопейний центр”. – 1-ше вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
6. Лелека М. В. Методика кількісного визначення бурштинової кислоти в капсулах Поллентар // Медична хімія. – 2003. – Т. 5, № 3. – С. 23–26.
7. Пат. 38933 А Україна. А61К 9/20, А61К 31/185, А61К 31/045 / Медикаментозний засіб на основі пірацетаму «Сукцетам» / Лелека М. В., Дем'яненко В. В., Фретова М. О., Кліщ І. М.; заявл. 15.08.2008; опубл. 26.01.2009.

К ВОПРОСУ ПО РАЗРАБОТКЕ КАПСУЛ НА ОСНОВЕ ПИРАЦЕТАМА И КИСЛОТЫ ЯНТАРНОЙ

М. В. Лелека, О. Н. Залиска¹

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

¹Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Резюме: обоснованно методологию создания капсул на основе пирacetama и кислоты янтарной, изучены фармако-технологические свойства указанных субстанций и их смесей. Предложен оптимальный состав и технология получения капсул на основе пирacetama и кислоты янтарной.

Ключевые слова: технология, капсулы, пирacetam, янтарная кислота.

TO THE QUESTION OF PIRACETAM AND SUCCINIC ACID CAPSULES DEVELOPMENT

M. V. Leleka, O. M. Zaliska¹

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

¹Lviv National Medical University by Danylo Halytskyi

Summary: there was grounded the methodology based on a capsule pircetam and succinic acid, studied pharmacotechnological properties of substances and mixtures. The optimal composition and technology of capsule-based succinic acid and pircetam were proposed.

Key words: technology, capsules, pircetam, succinic acid.

РОЗРОБКА ОПТИМАЛЬНОГО СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ ТАБЛЕТОК «СЕДАВІТ®»

©В. Я. Шалата, С. В. Сур

АТ «Галичфарм»

Корпорація «Артеріум»

Резюме: у статті наведено результати дослідження впливу кількості допоміжних речовин на основні фармако-технологічні властивості таблеток «Седавіт®» та обґрунтування їх оптимального складу. За допомогою математичного планування експерименту встановлено взаємозв'язок між кількістю допоміжних речовин та основними фармако-технологічними показниками таблеток «Седавіт®».

Ключові слова: таблетки, допоміжні речовини, основні показники таблеток, математичне планування експерименту.

Вступ. Сьогодні час відзначається тенденція до зростання рівня психопатологічних розладів, особливо різноманітних психогенних невротичних порушень. В Україні цю ситуацію потенціюють різні соціально-психологічні та біологічні фактори (соціально-економічні проблеми, глобальна інформаційна перенасиченість, хронічна втома, екологічна ситуація, погіршення якості життя), що призводить до дистресу, який проявляється підвищеною втомлюваністю, зниженням працездатності, роздратованістю, напруженням, тривогою, зниженням настрою, втратою звичних інтересів, ангідонією, немотивованими страхами, порушенням сну [1, 2, 3].

Фармацевтичний ринок України постійно поповнюється новими лікарськими засобами рослинного походження. Одним з ефективних лікарських засобів для лікування функціональних розладів центральної нервової системи є «Седавіт®» – розчин, виробництва АТ «Галичфарм», корпорації «Артеріум». Це комбінований седативний препарат, що містить комплекс рослинних екстрактів, піридоксину гідрохлорид (вітамін В₆) і нікотинамід (вітамін РР). Препарат має широкий спектр фармакологічної дії, зокрема проявляє виражену седативну і нейротропну дію, покращує якість сну, проявляє антиаритмічну, гіпотензивну та спазмолітичну дію.

Раніше було проведено вибір допоміжних речовин з метою створення таблеток «Седавіт®» [4]. У результаті проведених досліджень встановлено, що для досягнення відповідності таблеток «Седавіт®», які містять 0,17 мг комплексного екстракту густого, всім фармако-технологічним показникам, оптимальним є використання допоміжних речовин: лактози моногідрату, мікрокристалічної целюлози (МКЦ) тип МКЦ 102, натрію кроскармелози та крохмалю картопляно-

го. Як гранулюючу рідину раціонально використовували крохмальний клейстр або воду.

Однак час розпадання отриманих таблеток «Седавіт®» у багатьох серіях дослідів був більше 15 хв, що вказує на критичність вказаного показника при розробці оптимального складу таблеток. Для створення таблеток «Седавіт®», що відповідають всім показникам ДФ України, необхідно встановити оптимальне співвідношення між кількістю допоміжних речовин в їх складі.

Мета нашого дослідження – розробка складу таблеток «Седавіт®» з оптимальним співвідношенням активних та допоміжних речовин, який дозволив би при використанні технології вологої грануляції ефективно виробляти лікарський засіб та забезпечити його відповідність загальним фармакопейним вимогам [6].

Методи дослідження. Таблетки «Седавіт®» виготовляли методом вологої грануляції. При цьому густий екстракт на основі кореневищ з коренями валеріани, плодів глоду, трави звіробою, листя м'яти перцевої, шишок хмелю, вітаміни та допоміжні речовини старанно перемішували, гранулювали через сито з діаметром отворів 4–5 мм, вологі гранули висушували до залишкової вологості 2,0 – 1,8 % при значенні вакууму – 0,8 кгс/см² та температурі сушіння (45±2) °С. Регрануляцію проводили через сито з діаметром отворів 1,5 мм, висушені гранули опудрювали кальцієм стеаратом. Готові таблетки «Седавіт» контролювали за фармакопейними показниками – однорідністю маси, стійкістю до роздавлювання, стираністю та часом розпадання [6].

Для таблеток «Седавіт®» необхідно було встановити оптимальне співвідношення між вибраними для дослідження допоміжними речовинами. З метою вивчення залежностей кількостей і

взаємного впливу допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості таблеток «Севавіт» ми відібрали лактозу моногідрат, крохмаль кар-

топляний та натрію кроскармелозу. Перелік допоміжних речовин та їх кількостей в складі таблеток «Севавіт» наведено в таблиці 1.

Таблиця 1. Кількісні фактори та їх рівні, які вивчали при розробці оптимального складу таблеток «Севавіт»

Фактори	Інтервал-варіювання (Δx_i)	Рівні факторів				
		Нижня зіркова точка „- α ”	Нижній „-”	Основний „0”	Верхній „+”	Верхня зіркова точка „+ α ”
x_1 – кількість лактози моногідрату в таблетках, %	5,00	21,59	25,00	30,00	35,00	38,41
x_2 – кількість крохмалю картопляного в таблетках, %	2,00	2,63	4,00	6,00	8,00	9,36
x_3 – кількість натрію кроскармелози в таблетках, %	2,00	2,63	4,00	6,00	8,00	9,36

Для вивчення кількісних факторів використовували симетричний композиційний ротатбельний уніформ-план другого порядку [7,8].

Матриця планування експерименту та результати дослідження таблеток «Севавіт®» наведено в таблиці 2.

Таблиця 2. Матриця планування експерименту та результати дослідження таблеток «Севавіт®»

Серія дослідів	x_1	x_2	x_3	y_1	y_2	y_3	y_4
1	+	+	+	0,74	109,6	0,59	7
2	-	+	+	0,59	58,9	0,55	7
3	+	-	+	0,78	108,8	0,45	12
4	-	-	+	0,71	108,9	0,21	10
5	+	+	-	0,66	130,3	0,22	12
6	-	+	-	0,38	73,5	0,47	12
7	+	-	-	0,57	97,6	0,16	11
8	-	-	-	0,54	90,9	0,21	11
9	+ α	0	0	0,53	121,6	0,38	10,5
10	- α	0	0	0,38	74,2	0,39	11,9
11	0	+ α	0	0,47	92,8	0,52	9,5
12	0	- α	0	0,39	102,8	0,18	13
13	0	0	+ α	0,55	91	0,47	8,5
14	0	0	- α	0,76	98,5	0,15	13,5
15	0	0	0	0,73	93,7	0,18	10,5
16	0	0	0	0,5	94,7	0,17	10,5
17	0	0	0	0,67	97,2	0,18	11,5
18	0	0	0	0,73	95,5	0,17	10
19	0	0	0	0,71	96	0,18	11
20	0	0	0	0,84	95	0,18	10,5

Примітки: y_1 – однорідність маси таблеток, $\pm\%$; y_2 – стійкість таблеток до роздавлювання, Н; y_3 – стиранність таблеток, $\%$; y_4 – розпадання таблеток, хв.

У випадках, коли згідно з планом досліджень кількість допоміжних речовин у складі таблеток «Севавіт» була меншою від запланованої середньої маси, для досягнення необхідної маси таблеток використовували МКЦ 102.

Результати й обговорення. Взаємозв'язок між вивченими факторами та фармако-технологічними показниками таблеток «Севавіт®» описується рівняннями регресії другого порядку. Після перевірки статистичної значущості коефіцієнтів, враховуючи критерій Стюдента

($t_5=2,57$; $p=0,05$), перевіряли адекватність моделей за допомогою F-критерію.

Рівняння регресії для всіх чотирьох показників були адекватними, оскільки $F_{\text{експ.}} < F_{\text{табл.}}$. Характер впливу вивчених факторів визначається величинами і знаками коефіцієнтів регресії.

Вплив досліджених факторів на однорідність маси таблеток «Севавіт®» описується рівнянням регресії ($F_{\text{експ.}} = 1,74$):

$$y_1 = 0,693 + 0,041x_1x_2 - 0,011x_1x_3 - 0,069x_2^2$$

(Для цього та нижченаведених рівнянь регресії включали тільки статистично значущі коефіцієнти.)

Аналіз рівняння регресії щодо впливу кількості вивчених допоміжних речовин на однорідність маси таблеток «Седавіт®» показав, що при їх вмісті на основному рівні відносно стандартне відхилення становить $\pm 0,69$ %. З рівняння регресії видно, що спостерігається суттєва взаємодія між факторами x_1 та x_2 , а також x_1 та x_3 , і квадратичного коефіцієнта для x_2 . Для відображення впливу кількості лактози моногідрату залежно від інших факторів на показники однорідності маси таблеток «Седавіт®» будували однофакторні залежності, з яких випливає, що зміна кількості лактози моногідрату при стабілізації факторів x_2 та x_3 на рівні нижньої «зіркової» точки супроводжується різким покращенням однорідності маси отриманих таблеток.

Така ж залежність спостерігається при додаванні крохмалю картопляного та натрію кроскармелози 4 % від середньої маси таблеток, проте досліджуваний показник має дещо більше значення. Однорідність маси таблеток «Седавіт®» не відхиляється від значення $\pm 0,69$ % при зміні кількості лактози моногідрату в їх складі та вивчення інших досліджуваних допоміжних речовин на основному рівні. При збільшенні кількості лактози моногідрату, коли фактори x_2 та x_3 вивчали на верхньому рівні чи на верхній «зірковій» точці, спостерігається погіршення однорідності маси таблеток «Седавіт®».

Аналогічні зміни однорідності маси таблеток «Седавіт®» спостерігають при різній кількості натрію кроскармелози.

При подальшому аналізі рівняння регресії однорідності маси таблеток «Седавіт®» зазначимо, що при вивченні x_2 на рівні «зіркових» точок досліджений показник суттєво знижується, зокрема при збільшенні кількості крохмалю картопляного від 2,63 до 6 % незалежно від рівнів інших досліджуваних факторів відносно стандартне відхилення підвищується. Покращення однорідності маси таблеток «Седавіт®» спостерігали при введенні до складу таблетної маси 9,36 % крохмалю картопляного.

Взаємозв'язок між вивченими кількісними факторами та стійкістю таблеток «Седавіт®» до роздавлювання описано рівнянням регресії другого порядку:

$$y_2 = 95,301 + 14,192x_1 - 3,714x_2 - 1,370x_3 + 12,613x_1x_2 - 1,613x_1x_3 - 8,063x_2x_3 + 0,983x_1^2 + 0,948x_2^2$$

Згідно з рівнянням регресії, найбільший вплив на механічну міцність таблеток «Седавіт®» до роздавлювання проявляє фактор x_1 . При цьому збільшення кількості лактози моногідрату в складі таблеток призводить до суттєвого зростання їх стійкості до роздавлювання. Також спостерігається значна взаємодія між фактором x_1 та факторами x_2 та x_3 . Так, при зміні

кількості лактози моногідрату в інтервалі від 21,59 до 38,41% стійкість таблеток «Седавіт®» до роздавлювання залежить від кількостей в їх складі інших досліджуваних допоміжних речовин. При стабілізації факторів x_2 та x_3 на рівні нижньої «зіркової» точки, збільшення кількості лактози моногідрату приводить до зниження механічної міцності таблеток «Седавіт®». Додавання більшої кількості лактози моногідрату та стабілізація інших досліджуваних факторів на рівні «0», «+1» чи «+ α » супроводжується суттєвим зростанням стійкості таблеток «Седавіт®» до роздавлювання. Цей показник досягає значення 120–130 Н при введенні до складу таблеток 38,41% лактози моногідрату.

При зміні кількості крохмалю картопляного (фактор x_2) у досліджуваних інтервалах та вивченні інших факторів в інтервалі від нижньої «зіркової» точки до основного рівня стійкість таблеток «Седавіт®» до роздавлювання зменшується.

Найменший вплив на стійкість таблеток «Седавіт®» до роздавлювання має фактор x_3 . Із збільшенням кількості натрію кроскармелози стійкість таблеток «Седавіт®» до роздавлювання зменшується.

Процес стирання таблеток «Седавіт®» описано рівнянням регресії:

$$y_3 = 0,177 + 0,100x_2 + 0,094x_3 - 0,050x_1x_2 + 0,073x_1x_3 + 0,020x_2x_3 + 0,073x_1^2 + 0,061x_2^2 + 0,047x_3^2$$

При аналізі рівняння регресії встановлено, що із збільшенням кількості крохмалю картопляного та натрію кроскармелози в складі таблеток «Седавіт®» їх стійкість до стирання погіршується. Лінійний фактор x_1 в межах вивчених інтервалів на стираність досліджуваних таблеток не впливає, проте проявляється суттєва значущість його парних взаємодій з фактором x_2 і x_3 , а також квадратичного коефіцієнта x_1^2 .

Взаємозв'язок між вивченими кількісними факторами та часом розпадання таблеток «Седавіт®» описується рівнянням регресії:

$$y_4 = 10,693 - 0,870x_2 - 1,348x_3 - 1,250x_2x_3$$

За рівнянням регресії, при додаванні досліджуваних допоміжних речовин на основному рівні таблетки «Седавіт®» розпадаються впродовж 10,6 хвилин. Збільшення кількості крохмалю картопляного та натрію кроскармелози в складі таблеток «Седавіт®» скорочує їх час розпадання. Досліджуваний показник також залежить від того, на якому рівні ці два фактори вивчаються, оскільки коефіцієнт парних взаємодій більший від лінійних коефіцієнтів.

Пошук оптимального складу таблеток «Седавіт®» здійснювали на основі перетворених рівнянь регресії. На основі аналізу рівнянь регресії методом «крутого сходження» було визначено оптимальні кількості досліджуваних ДР, що

дозволило запропонувати оптимальний склад на одну таблетку, де вміст лактози моногідрату склав 29 %, крохмалю картопляного – 6 % та натрію кроскармелози – 6 %. При цьому досягали значення часу розпадання таблеток «Седавіт®» менше 10 хвилин, стійкість до роздавлювання – не менше 90 Н, стираність – не більше 0,5 %, однорідність маси таблеток – не більше – $\pm 2,0$ %.

Література

1. Сметанина Е. И. Фитотерапевтический подход к лечению вегетососудистой дистонии / Е. И. Сметанина, Е. В. Юрченко // Провизор. – 2004. – № 4. – С. 36–39.
2. Осокина О. И. Распространенность невротических расстройств в различных профессиональных группах населения / О. И. Осокина, В. А. Абрамов // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2007. – Т. 15, № 2. – С. 239–242.
3. Воробьева О. В. Применение комбинированных растительных препаратов при тревожных расстройствах / О. В. Воробьева, Е. С. Акарачкова // Фарматека. – 2007. – № 7. – С. 47–50.
4. Шалата В. Я. Вивчення впливу допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості таблеток «Седавіт®» / В. Я. Шалата, С. В. Сур // Фармацевтичний часопис. – 2011. – № 2. – С. 50–55.
5. Розробка методологічних підходів до оцінки технологічних процесів виробництва комплексних рос-

Висновки. 1. Вивчено вплив кількості допоміжних речовин – лактози моногідрату, крохмалю картопляного та натрію кроскармелози на фармако-технологічні властивості таблеток «Седавіт®».

2. За допомогою рівнянь регресії другого порядку встановлено взаємозв'язок між кількістю допоміжних речовин в складі таблеток «Седавіт®» та їх фармако-технологічними показниками.

линних препаратів / В. Я. Шалата, О. І. Красилович // Матеріали 3-ї науково-практичної конференції «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів». – Тернопіль, 2009. – С. 49.

6. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-ше вид. – Х. : РІРЕГ, 2001. – 556 с.

7. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / [Грошовий Т. А., Марценюк В. П., Кучеренко Л. І. та ін.]. – Тернопіль: ТДМУ, 2008. – 368 с.

8. Оптимізація експериментальних досліджень при створенні таблетованих лікарських препаратів: матеріали VI Національного з'їзду фармацевтів України / Т. А. Грошовий, Н. М. Белей, М. М. Васенда // «Досягнення та перспективи розвитку фармацевтичної галузі України» (м. Тернопіль, 28–30 вересня 2005 р.). – Тернопіль: Укрмедкнига, 2005. – С. 206–207.

РАЗРАБОТКА ОПТИМАЛЬНОГО СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТОК «СЕДАВИТ®»

В. Я. Шалата, С. В. Сур

АТ «Галичфарм», Корпорация «Артериум»

Резюме: в статье приводятся результаты исследования влияния количества вспомогательных веществ на основные фармако-технологические свойства таблеток «Седавит®» и обоснование их оптимального состава. С помощью математического планирования эксперимента восстановлена взаимосвязь между количеством вспомогательных веществ и главными фармако-технологическими показателями таблеток «Седавит®».

Ключевые слова: таблетки, вспомогательные вещества, основные показатели таблеток, математическое планирование эксперимента.

DEVELOPMENT OPTIMUM COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF PILLS “SEDAVIT ®”

V. Ya. Shalata, S. V. Sur

JSC «Halychfarm», Corporation «Arterium»

Summary: the article presents the results of investigation the influence of quantities of excipients on basic pharmacotechnological properties of pills “Sedavit ®” and grounds for optimal composition. Using mathematical planning of the experiment there was set the relationship between the number of auxiliaries and main pharmacotechnological parameters of pills “Sedavit ®”.

Key words: pills, excipients, key indicators of pills, mathematical experiment planning.

ВПЛИВ КІЛЬКІСНИХ ФАКТОРІВ НА ФАРМАКО-ТЕХНОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ТАБЛЕТОК ЕКСТРАКТУ ШКІРКИ ЛИМОНА

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

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Резюме: вивчено вплив кількісних факторів на фармако-технологічні властивості таблетмаси та деякі показники якості таблеток на основі екстракту шкірки лимона, а також визначено оптимальне співвідношення допоміжних речовин у їх складі.

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

Вступ. Біофлавоноїди відіграють важливу захисну функцію, обумовлену їх антиоксидантними властивостями [2, 6]. Крім того, деякі біофлавоноїди мають антибактеріальну і фунгіцидну (протигрибкову) активність. У ході ряду досліджень доведено, що флавоноїди мають цінні хімічні, біологічні і біохімічні якості, важливі для захисту здоров'я людини і запобігання захворюванням [8, 9, 10, 11]. Джерелом біофлавоноїдів є біла шкірка цитрусових, де вони трапляються в основному в комплексі з вітаміном С. Серед них найвідоміші: рутин, гесперидин, кверцетин [4, 7, 12, 13, 14].

Для створення препаратів цитрусових флавоноїдів використовують екстракти, на основі яких виготовляють різні лікарські форми. Ми провели дослідження з метою розробки складу і технології таблеток екстракту шкірки лимона. На першому етапі було відібрано якісний склад допоміжних речовин, використання яких дозволи-

ло отримати тверду лікарську форму із задовільними показниками якості [3]. Наступним кроком є визначення оптимального співвідношення допоміжних речовин у складі таблеток екстракту шкірки лимона, а також дослідження впливу їх вмісту на властивості таблетмаси і показники якості таблеток.

Методи дослідження. Таблетки на основі екстракту шкірки лимона одержували методом вологої грануляції. Завдяки раціональному підбору допоміжних речовин та їх кількісному співвідношенню реологічні властивості отриманої суміші екстракту і ексципієнтів давали можливість спресувати її й отримати таблетки. Для обробки гранул використовували 1 % магнію стеарату і тальк.

Було вивчено 7 кількісних факторів, кожен з яких вивчали на 2-х рівнях. Перелік кількісних факторів та їх рівнів наведено в таблиці 1.

Таблиця 1. Кількісні фактори та їх рівні, що вивчали при розробці складу та технології таблеток екстракту шкірки лимона

Фактори	Рівні факторів		
	Нижній (-)	Основний (0)	Верхній (+)
x ₁ – маса магнію карбонату основного на одну таблетку, г	0,0300	0,0350	0,0400
x ₂ – маса неуселіну US 2, г	0,0250	0,0300	0,0350
x ₃ – маса гідроксипропілметилцелюлози (тип фармакоат 603), г	0,0200	0,0250	0,0300
x ₄ – маса натрію кроскармеллози, г	0,0200	0,0150	0,0300
x ₅ – маса сорбіту, г	0,0200	0,0250	0,0300
x ₆ – маса МКЦ 250, г	0,0800	0,1000	0,1200
x ₇ – маса тальку, г	0,0036	0,0072	0,0108

При складанні рецептури таблеток у тих випадках, коли сумарна маса допоміжних речовин була меншою за розрахункову, до їх складу вводили МКЦ 101. Вказаний зразок мікрокристалічної целюлози на попередньому етапі досліджень не був серед «лідерів», отже на його фоні повинні про-

явитись властивості інших допоміжних речовин. Крім того, МКЦ даної марки є найдоступнішою і дешевшою порівняно з іншими марками МКЦ.

Як план експерименту використовували метод випадкового балансу [5]. План експерименту та результати дослідження гранульованої маси

для таблетування і таблеток на основі екстракту шкірки лимона наведено в таблиці 2.

Вплив кількісних факторів відображали за до-

помогою діаграм розсіювання, на основі яких робили висновки про залежність кожного відгуку від вивчених факторів.

Таблиця 2. Матриця планування експерименту та результати дослідження гранульованої маси для таблетування і таблеток екстракту шкірки лимона

№ серії	x ₁	x ₂	x ₃	x ₄	x ₅	x ₆	x ₇	y ₁	y ₂	y ₃	y ₄	y ₅	y ₆	y ₇
1	-	-	+	+	-	+	-	0,39	0,47	17,0	4	4,68	150,4	16,0
2	+	+	+	+	+	-	-	0,44	0,52	19,1	4	4,87	319,8	19,0
3	-	+	+	-	+	-	+	0,42	0,48	19,5	3	4,78	196,0	20,2
4	+	-	-	+	+	+	+	0,43	0,50	20,1	4	4,31	169,6	17,0
5	-	+	-	+	-	-	-	0,47	0,58	19,4	5	3,51	262,0	15,0
6	+	+	-	-	-	-	+	0,47	0,55	25,0	5	3,98	265,0	17,0
7	-	-	-	-	-	+	+	0,43	0,49	19,7	5	4,24	148,0	16,2
8	+	-	+	-	+	+	-	0,42	0,48	18,3	3	4,91	151,0	18,2

Примітки: y₁ – насипна густина до усадки, г/мл; y₂ – насипна густина після усадки, г/мл; y₃ – плинність, г/с; y₄ – характеристика процесу пресування, бал; y₅ – однорідність маси таблеток, ±%; y₆ – стійкість таблеток до роздавлювання, Н; y₇ – розпадання таблеток, хв.

Результати й обговорення. Значення медіан для насипної густини гранульованої маси для таблетування до і після усадки було несуттєвим, тому діаграм розсіювання не наводимо.

При дослідженні плинності гранул встановлено, що серед вивчених 7-ми кількісних факторів на даний показник впливають лише два – кількість натрію кроскармеллози і тальку. Так, при збільшенні вмісту натрію кроскармеллози у складі гранульованої маси для таблетування її плинність погіршується, а зростання вмісту тальку, навпаки, покращує даний показник.

Процес пресування таблеток та якість їх поверхні оцінювали за п'ятибальною шкалою. У всіх серіях дослідів даний процес проходив без ускладнень. Із 8-ми досліджуваних серій у 3-х (№ 5, 6 і 7) спостерігалось рівномірне заповнення матриці прес-інструменту, поверхня одержаних таблеток була блискучою. І лише у 2-х сері-

ях (№ 3 і 8) спостерігалась адгезія таблетмаси до прес-інструменту. Вплив кількісних факторів на процес пресування таблеток екстракту шкірки лимона відображено за допомогою медіан на рисунку 1.

Аналіз рисунка 1 показав, що найбільше значення медіан спостерігається для факторів x₅ (вміст сорбіту) та x₃ (вміст фармакоату 603). При збільшенні їх вмісту у складі таблеток екстракту шкірки лимона погіршується процес пресування та якість поверхні одержаних таблеток. Позитивно впливає на даний процес зростання кількості тальку в складі твердої лікарської форми.

При дослідженні таблеток екстракту шкірки лимона на стійкість до роздавлювання (рис. 2) встановлено, що практично у всіх серіях дослідів значення даного показника перевищували 140 Н, що вдвічі більше за граничне значення згідно з ДФУ [1].

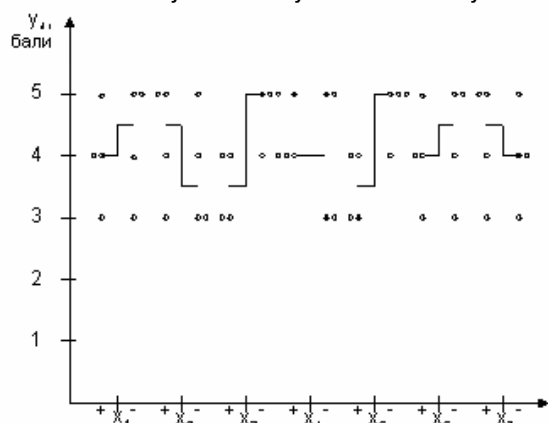


Рис. 1. Діаграма розсіювання результатів дослідження впливу кількісних факторів на процес пресування таблеток екстракту шкірки лимона.

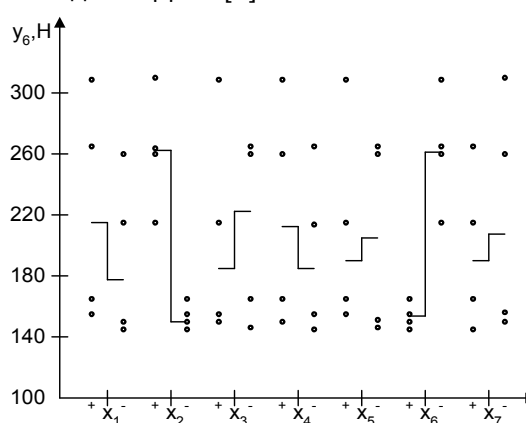


Рис. 2. Діаграма розсіювання результатів дослідження впливу факторів на стійкість таблеток екстракту шкірки лимона до роздавлювання.

Значний вплив на стійкість таблеток до роздавлювання проявили фактори x_6 (вміст МКЦ 250) та x_2 (вміст неуселіну US 2). При збільшенні вмісту МКЦ 250 у складі таблеток екстракту шкірки лимона їх міцність зменшувалася, а при зростанні маси неуселіну US 2 – підвищувалася.

Збільшення маси магнію карбонату основного і натрію кроскармеллози у складі досліджуваних таблеток покращує їх міцність, а зростання вмісту фармакоату 603, сорбіту і тальку призводить до зменшення стійкості таблеток до роздавлювання.

Також проводили дослідження впливу кількісних факторів на розпадання таблеток екстракту шкірки лимона (рис. 3).

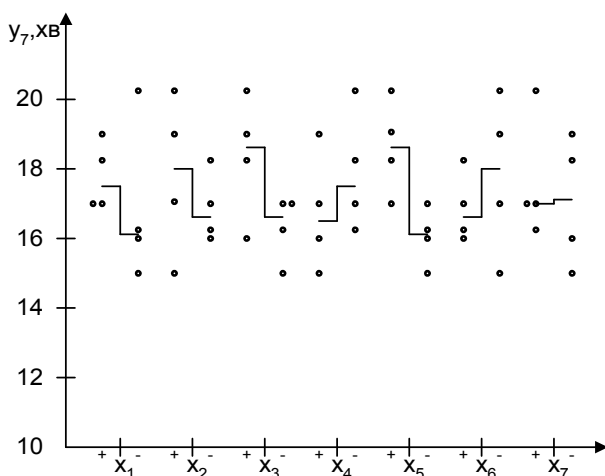


Рис. 3. Діаграма розсіювання результатів з визначення впливу кількісних факторів на розпадання таблеток екстракту шкірки лимона.

Як видно з рисунка 3, час розпадання таблеток екстракту шкірки лимона знаходився в інтервалі від 15 до 20 хв. При цьому спостерігали пошарове руйнування таблеток, характерне для процесу розчинення.

Аналіз отриманих результатів показав, що збільшення вмісту фармакоату 603 та сорбіту (фактори x_3 і x_5) у складі таблеток екстракту шкірки лимона сповільнює процес їх розпадання. Аналогічне явище спостерігається при збільшенні маси магнію карбонату основного та неуселіну US 2. Пришвидшує розпадання до-

сліджуваних таблеток зростання вмісту натрію кроскармеллози та МКЦ 250 у їх складі.

У результаті проведеного дослідження ми розробили склад і технологію таблеток екстракту шкірки лимона. Отримані таблетки фасували в блістерну упаковку і закладали на зберігання при кімнатній температурі з метою визначення умов їх зберігання і терміну придатності.

Висновки. 1. Встановлено вплив вмісту допоміжних речовин у складі таблетмаси і таблеток екстракту шкірки лимона на їх властивості:

- до речовин, зростання вмісту яких у складі таблеток екстракту шкірки лимона негативно впливає на більшість відгуків, можна віднести: фармакоат 603, сорбіт та МКЦ 250;

- введення більшої кількості тальку сприяє покращенню процесу пресування та однорідності маси таблеток на основі екстракту шкірки лимона;

- збільшення вмісту натрію кроскармеллози у складі досліджуваних таблеток покращує їх міцність та розпадання;

- зростання кількості неуселіну US 2 позитивно впливає на процес пресування таблеток, однорідність їх маси та стійкість до роздавлювання, однак погіршує їх розпадання;

- із збільшенням маси магнію карбонату основного в складі таблеток екстракту шкірки лимона підвищується їх стійкість до роздавлювання, але погіршуються значення інших відгуків. Вказана речовина за позитивним впливом на якість запропонованих таблеток незначно поступається неуселіну US 2, проте вона має суттєву перевагу – нижчу вартість, що є важливим фактором для виробника.

2. Визначено оптимальне співвідношення допоміжних речовин у складі таблеток екстракту шкірки лимона. Встановлено, що магнію карбонат основний і натрію кроскармеллозу доцільно вводити до складу таблеток на верхньому рівні, неуселін – на основному, тальк – на нижньому.

3. Проведені дослідження дозволили отримати таблетки на основі екстракту шкірки лимона з необхідними показниками щодо пресування таблетмаси, якості поверхні одержаних таблеток та стійкості їх до роздавлювання.

Література

1. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-ше вид. – Доповнення 2. – Харків : Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – 620 с.
2. Кобзар А. Я. Фармакогнозія в медицині / А. Я. Кобзар. – К. : Медицина, 2007. – 544 с.

3. Козак І. В. Вплив природи допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості таблеток екстракту шкірки лимона / І. В. Козак, О. А. Мельник, Н. М. Белей // Фармацевтичний часопис. – 2011. – № 4 (20). – С. 59–64.

4. Макаренко О. А. Антиоксидантна активність біофлавоноїдів цитрусових / О. А. Макаренко // Медична хімія.

– 2009. – Т.11, № 2. – С. 106–110.

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

6. Сімахіна Г. О. Біоантиоксиданти – необхідні компоненти оздоровчого харчування / Г. О. Сімахіна // Наукові праці НУХТ, 2008. – № 25. – С. 104–107.

7. Товстуха Є. С. Фітотерапія / Є. С. Товстуха. – К. : Оріяни, 2000. – 432 с.

8. Выделение гесперидина и суммарной флавоноидной фракции из отходов цитрусовых и экспериментальное изучение их использования в качестве гепатопротективных средств / Е. Г. Доркина [и др.]. – Петрозаводск, 2002. – 31 с.

9. Кверцетин и гесперидин подавляют продукцию NO-радикалов в условиях строго CCl₄-гепатоза / А. А. Тимошин, Е. О. Паукова, А. Ф. Ванин [и др.] // Активные формы кислорода, оксид азота, антиоксиданты и здоровье человека: сб. тр. нац. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Смоленск, 2005. – С. 172–174.

10. Левицкий А. Биофлавоноиды как модуляторы эстрогенной и остеогенной активности / А. Левицкий // Вісник фармакології та фармації. – 2004. – № 2. – С. 2–4.

11. Лобанова А. А. Исследование биологически активных флавоноидов в экстрактах из растительного сырья / А. А. Лобанова, В. В. Будаева, Г. В. Сакович // Химия раст. сырья. – 2004. – № 1. – С. 47–52.

12. Симахина Г. А. Растительные антиоксиданты в системе регулирования свободнорадикального окисления / Г. А. Симахина // Продукты и ингредиенты. – 2008. – № 8. – С. 100–103.

13. Тутельян В. А. Флавоноиды: содержание в пищевых продуктах, уровень потребления, биодоступность / В. А. Тутельян, А. К. Батулин, Э. А. Мартинчик // Вопросы питания. – 2004. – Т.73, № 6. – С. 43–48.

14. Miller N. J. Flavonoids and other plant phenols in the diet: their significance as antioxidants / N. J. Miller, M. O. Ruiz-Larrea // J. Nutr. and Environ. Med. – 2002. – Vol. 12, N. 1. – P. 39–51.

ВЛИЯНИЕ КОЛИЧЕСТВЕННЫХ ФАКТОРОВ НА ФАРМАКО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ТАБЛЕТОК ЭКСТРАКТА КОЖУРЫ ЛИМОНА

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

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

Резюме: изучено влияние количественных факторов на фармако-технологические свойства таблетной массы и показатели качества таблеток экстракта кожуры лимона, а также определено оптимальное соотношение вспомогательных веществ в их составе.

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

INFLUENCE OF QUANTITATIVE FACTORS ON THE PHARMACEUTICAL AND TECHNOLOGICAL PROPERTIES OF THE TABLETS WITH LEMON PEEL EXTRACT

I. V. Kozak, N. M. Beley, T. A. Hroshovy

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Summary: influence of the quantitative factors on the pharmaceutical and technological properties of the tablet mass some indices of the quality of tablets on the basis of lemon peel extract was studied. Optimal correlation of the excipients in their content was defined.

Key words: citrus bioflavonoids, lemon peel extract, tablets, excipients, quantitative factors.

ВИБІР ГЕЛЕУТВОРЮВАЧА ТА НЕЙТРАЛІЗАТОРА У ПРОЦЕСІ СТВОРЕННЯ ГЕЛЮ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АРТРИТІВ ТА АРТРОЗІВ

© В. В. Михайленко

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Резюме: наведено експериментальні дані щодо вибору гелеутворювача та нейтралізатора при розробці м'якої лікарської форми у вигляді гелю для лікування артритів та артрозів.

Ключові слова: гель, гелеутворювач, артрит, артроз, отрута бджолина.

Вступ. Артрит, артроз – всі ці недуги є лідерами серед захворювань суглобів, хрящів та кісток.

Артрит – це запалення суглоба, а артроз – це дистрофічне захворювання суглобів, при якому первинним патологічним процесом є руйнування хрящів суглоба, до якого пізніше приєднується запалення.

Ці хвороби становлять значну соціальну проблему, адже мають хронічний перебіг і часто призводять до тимчасової або стійкої втрати працездатності. Статистичні дані свідчать, що ці захворювання трапляються приблизно в 90 % населення.

Для лікування наведеної патології на фармацевтичному ринку України представлені десятки найменувань нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗЗ), механізм дії яких полягає в інгібуванні синтезу циклооксигенази (ЦОГ-1, ЦОГ-2) [1, 3].

Лікування цих захворювань потребує тривалого, часом довічного застосування препаратів, що пов'язано з розвитком таких значних побічних ефектів, як гастропатія, невропатичний синдром, вплив на функцію тромбоцитів, гепатотоксичність та гематотоксичність.

Схема лікування, яку призначають лікарі, поєднує застосування різних лікарських форм: ін'єкційні лікарські форми, таблетки, супозиторії, мазі, гелі [2, 8].

Гелі є найдоцільнішими лікарськими формами для лікування артритів та артрозів завдяки ряду переваг: до складу гелів можливо ввести різні гідрофільні та ліпофільні біологічно активні речовини, регулювати склад допоміжних компонентів за рахунок основи; забезпечувати потенційну дію лікарських речовин та розробляти комбіновані препарати, що одночасно впливають на основні фактори патогенезу цих захворювань.

Утворення гелю можливе завдяки використанню гелеутворювачів, здатних до формуван-

ня сітчастої структури по всьому об'єму лікарської форми. Процес гелеутворення пов'язаний з виникненням локальних зв'язків між окремими молекулами або між надмолекулярними структурами гелеутворювача [4, 5, 10].

Гелеутворювачі – речовини, розчинення яких у певному розчиннику (найчастіше в воді) приводить до утворення гелеподібної маси (основи), яка повинна забезпечувати певні структурно-механічні реологічні властивості, не проявляти подразнювальної дії, легко наноситися на шкіру, забезпечувати рівномірний розподіл, повноту і швидкість вивільнення діючих речовин [6, 9].

Першим етапом нашої роботи був вибір гелеутворювача. Було виготовлено зразки гелевих основ із використанням гелеутворювачів різного походження, а саме: синтетичних – карбополів марки Ultrez-10 NF та марки 980 NF, напівсинтетичних – гідроксіетилцелюлоза та природних – ксантанова камедь в різних концентраціях. Їх склад наведено в таблиці 1.

Показники структурної в'язкості гелевих основ із карбополами залежать від природи нейтралізатора. Відомо, що найбільш в'язкі системи утворюються при використанні розчину натрію гідроксиду, найменш в'язкі – розчину аміаку, проміжне значення має розчин калію гідроксиду [7].

При розробці препаратів, у яких рН може бути від 5,5 до 8,5, при кислих та дуже лужних значеннях рН характеристики гелевих основ дуже низькі. Це пов'язано з механізмом нейтралізації: при додаванні до карбополів нейтралізуючих агентів утворюються дисоціюючі солі кислоти акрилової, в результаті чого збільшується електростатичне відштовхування однойменних зарядів. Це призводить до розгортання полііонів і, як наслідок, до збільшення в'язкості основи.

Після нейтралізації усіх карбоксильних груп подальше підвищення рН системи призводить до концентрації протиіонів, що викликає посилен-

Таблиця 1. Склад досліджуваних зразків гелевих основ

Карбопол марки <i>Ultrez 10NF</i> Розчин калію гідроксиду 10 % до рН 6,5 Вода очищена	Зразок 1	Зразок 2	Зразок 3	Зразок 4
	0,5	1,0	1,5	2,0
	0,5	1,0	1,5	2,0
Карбопол 980 Розчин калію гідроксиду 10 % до рН 6,5 Вода очищена	Зразок 5	Зразок 6	Зразок 7	Зразок 8
	0,5	1,0	1,5	2,0
	0,5	1,0	1,5	2,0
Гідроксіетилцелюлоза Вода очищена	Зразок 9	Зразок 10	Зразок 11	Зразок 12
	0,5	1,0	1,5	2,0
	99,5	99,0	98,5	98,0
Ксантанова камедь Вода очищена	Зразок 13	Зразок 14	Зразок 15	Зразок 16
	0,5	1,0	1,5	2,0
	99,5	99,0	98,5	98,0

ня екранування фіксованих зарядів полііонів, наслідком цього є часткове згортання макромолекул і, відповідно, зниження в'язкості гелю.

Як видно з рисунка 1, при використанні гідроксидів натрію і калію крива залежності структурної в'язкості від рН має інший характер, ніж у

випадку розчину аміаку: ділянка кривої після досягнення максимуму у даному випадку розташовується більш круто, що відповідає більш різкому падінню структурної в'язкості, на відміну від гелевих систем, отриманих із використанням гідроксидів лужних металів.

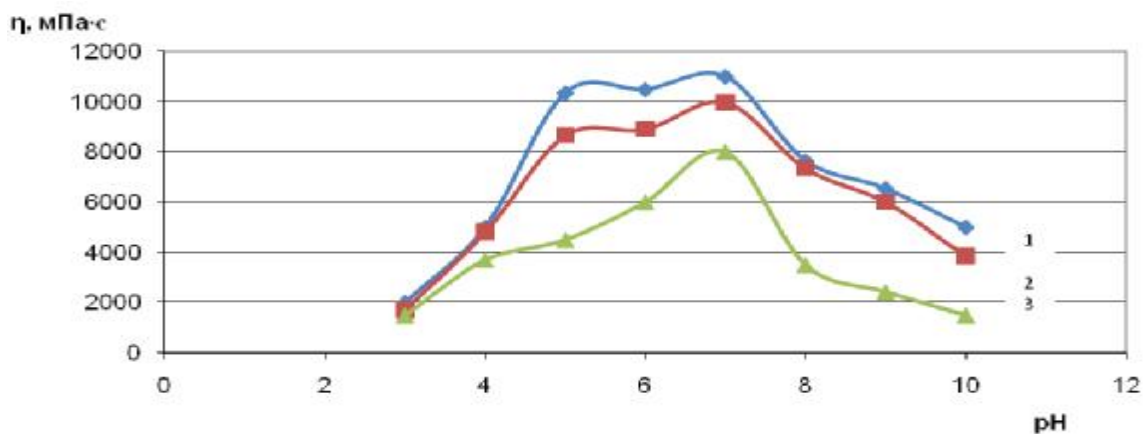


Рис. 1. Залежність структурної в'язкості гелевих основ карбополу марки *Ultrez 10 NF* від типу нейтралізуючого агента: 1 – натрію гідроксид; 2 – калію гідроксид; 3 – амонію гідроксид.

У випадку використання натрію і калію гідроксидів відрізок кривої, що відповідає зростаючим значенням в'язкості, має пологіший нахил: досягнення максимуму структурної в'язкості відбувається в ширшому діапазоні значень рН – від 5,0 до 8,0. Однак є дані, що гелі на основі карбополу з використанням амінів можуть призвести до алергічних реакцій, а також проявляти канцерогенну дію. Порівняльний аналіз залежності структурної в'язкості від рН при використанні як нейтралізуючих агентів натрію гідроксиду і калію гідроксиду показав, що дані речовини мають приблизно однаковий вплив на здатність згущувати даний полімер.

З метою вибору раціонального нейтралізатора було проведено фармакологічні досліджен-

ня на базі Центральної науково-дослідної лабораторії НФаУ під керівництвом проф. Л. В. Яковлевої.

У результаті проведених досліджень встановлено необхідність виключення амонію та натрію гідроксиду, оскільки розчин калію гідроксиду 10 % зменшує поріг больової чутливості на відміну від розчинів аміаку 10 % та натрію гідроксиду 10 %, оскільки при надходженні іонів K^+ до осередку патології вони сприяють відновленню рівня K^+ всередині клітини, що призводить до стабілізації мембран клітин та зниження об'єму міжклітинної рідини та набряку, що знижує тиск на нервові закінчення та перешкоджає виникненню больових імпульсів у ноцицептивній системі (рис. 2).

Анальгетична активність, %

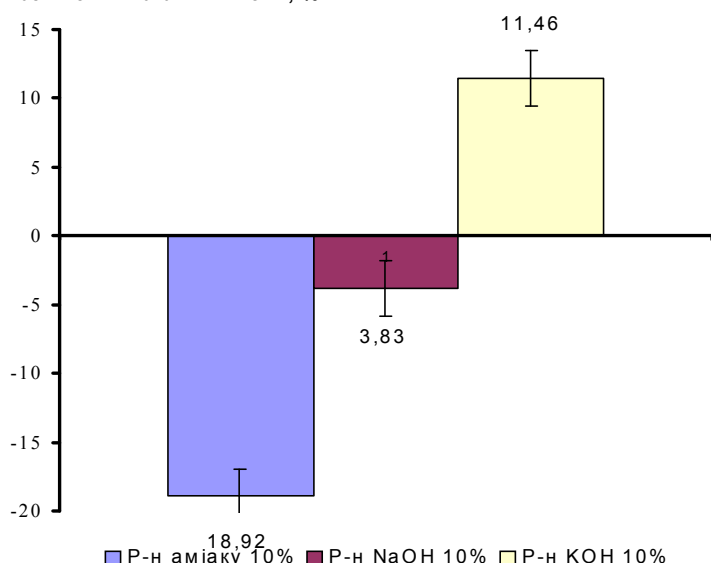


Рис. 2. Вибір нейтралізатора основи на моделі центрального болю – термоподразнення хвоста у щурів.

З літературних даних відомо, що структурна в'язкість гелевих систем збільшується з ростом концентрації гелеутворювача. У наших дослідженнях при незначних концентраціях гелеутворювачів (до 0,5 %) одержані гелі мали рідку консистенцію і погано фіксувались на поверхні шкіри, а гелі з концентрацією гелеутворювача більше 1 % були надто густими, що ускладнювало їх гомогенізацію та подальше застосування. Найбільш раціональним є використання гелеутворювачів у концентрації 1 %. Але гелеутворення ксантанової камеді та гідроксіетилцелюлози досягаються лише при концентрації 2,0 – 2,5% і для повного їх диспергування необхідно

витратити від 1 до 2 год, а значить технологічний процес буде економічно не вигідним. Отже, для створення гелевої основи ми обрали карбопол марки Ultrez-10 NF з концентрацією 1 %, оскільки його перевагою був мінімальний час (10 хв), затрачений на його диспергування у воді, порівняно з іншими гелеутворювачами.

Тому подальші дослідження були спрямовані на більш детальне обґрунтування вибору концентрації обраного карбополу марки Ultrez-10 NF (0,5, 1,0, 1,5 %), нейтралізованого розчином калію гідроксиду 10 % до рН 6,5 при температурі 34 °С (передбачувана температура при нанесенні на шкіру) (рис. 3).

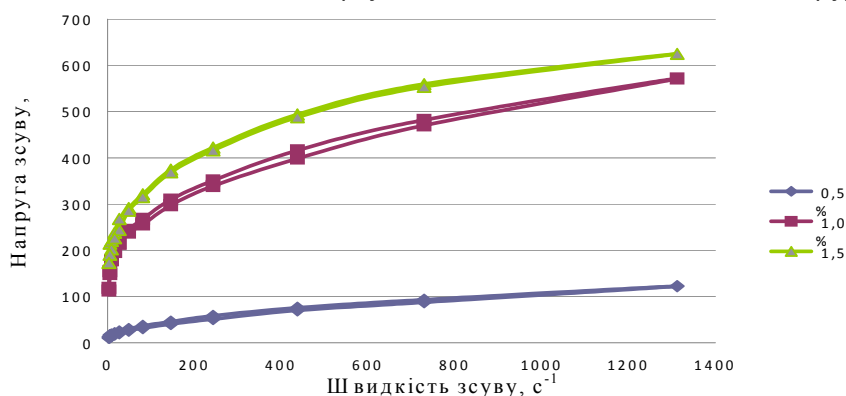


Рис. 3. Залежність напруги зсуву від градієнта швидкості зсуву гелю карбополу марки Ultrez – 10 NF різної концентрації (0,5, 1,0, 1,5 %) при температурі 34 °С.

У результаті проведених реологічних досліджень з концентрацією карбополу 1 % встановлено, що в граничних ділянках швидкості зсуву спостерігається стабільна поведінка та повне відновлення коагуляційної структури на відміну від інших концентрацій (0,5 та 1,5 %).

Таким чином, доцільним є використання як гелеутворювача карбополу марки Ultrez 10 NF у концентрації 1 %, що свідчить про спроможність

розріджуватись при нанесенні на шкірний покрив, добре наноситись та здатність до екструзії з туб.

Висновки. На підставі фізико-хімічних експериментальних досліджень обґрунтовано тип основи – карбопол марки Ultres-10 NF у кількості 1%, який забезпечує утворення стабільного гелю.

Після проведення фармакологічних досліджень доведено, що використання нейтралізаторів різних типів призводить до отримання

гелів з різною активністю, обґрунтовано доцільність використання нейтралізатора розчин КОН 10% (1 мл) до рН 6,5.

У результаті вивчення структурно-механічних і фізико-хімічних властивостей встановлено

доцільність використання гелеутворювача та нейтралізатора, що забезпечують отримання стабільної системи протягом передбачуваного терміну зберігання з необхідними споживчими властивостями.

Література

1. Багірова Г. Г. Эффективность и безопасность монотерапии высокими дозами НПВП при раннем артрите (открытое рандомизированное контролируемое 4-недельное исследование эффективности высоких и среднетерапевтических доз нимесулида и диклофенака при раннем артрите) / Г. Г. Багірова, Н. А. Барсукова, Т. С. Воеводина // Рус. мед. журн. – 2009. – Т. 14, № 25. – С. 1805–1809.
2. Бадокин В. В. Медикаментозная терапия первичного (идиопатического) остеоартроза / В. В. Бадокин // Рус. мед. журн. – 2003. – Т. 11, № 5. – С. 243–245.
3. Балабанова Р. М. Нимесулид – начало эпохи селективных ингибиторов ЦОГ-2 / Р. М. Балабанова, Д. В. Горячев // Рус. мед. журн. – 2003. – Т. 11, № 23. – С. 1331–1332.
4. Безуглая Е. П. Основы фармацевтической разработки, стандартизации и технологии лекарственных препаратов в форме гелей на основе карбополов / Е. П. Безуглая, Н. В. Воловик, Н. А. Ляпунов // Достижения та перспективи розвитку фармацевтичної галузі України : матеріали VI Нац. з'їзду фармац. України, м. Харків, 28–30 верес. 2005 р. – Х., 2005. – С. 319–320.
5. Ляпунов Н. А. Создание мягких лекарственных средств на различных основах. Сообщ. 3. Влияние воды и эмульгаторов на реологические свойства водорастворимых мазевых основ / Н. А. Ляпунов, Е. П. Безуглая, А. А. Лысокобылка // Фармаком. – 2001. – № 4. – С. 23–29.
6. Gunngor S. In vitro release studies on topical gel formulations of nimesulide / S. Gungor, N. Bergisadi // Fie Pharmazie. – 2003. – Vol. 58, № 2. – P. 155–156.
7. Hackley V. A. Guide to Rheological Nomenclature: Measurements in Ceramic Particulate Systems / V. A. Hackley, C. F. Ferraris // NIST Special Publication 946. – Washington, 2001. – 35 p.
8. Mitchell Jane A. Warner. COX isoforms in the cardiovascular system: understating the activities of non-steroidal anti-inflammatory drugs / Jane A. Mitchell, D. Timothy // Nature Reviews. Drugs Discovery. – 2006. – Vol. 5, № 2. – P. 75–85.
9. Ofner C. M. Gels and jellies / C. M. Ofner, C. M. Klech-Gelotte // Encyclopedia of Pharmaceutical Tehnology / ed. by J. Swarbrick, J. C. Boylan. – 2nd ed. – New York; Basel : Marsel Dekker, 2002. – Vol. 2. – P. 1327–1344.
10. Welin-Berger R. In vitro permeation profile of anaesthetic compound from topical formulations with different rheological behaviour – verified by in vivo efficacy data / R. Welin-Berger, J. Neelissen, B. Bergenstahl // Eurup. J. of Pharm. Sci. – 2001. – Vol. 14, № 3. – P. 229–236.

ВЫБОР ГЕЛЕОБРАЗОВАТЕЛЯ И НЕЙТРАЛИЗАТОРА В ПРОЦЕССЕ СОЗДАНИЯ ГЕЛЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АРТРИТОВ И АРТРОЗОВ

В. В. Михайленко

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: в статье приведены экспериментальные данные относительно выбора гелеобразователя и нейтралізатора при разработке мягкой лекарственной формы в виде геля для лечения артритов и артрозов.

Ключевые слова: гель, гелеобразователь, артрит, артроз, яд пчелиный.

THE CHOICE OF GEL-FORMING AND NEUTRALIZING AGENTS IN THE PROCESS OF CREATION OF GEL FOR TREATMENT OF ARTHRITIS AND ARTHROSIS

V. V. Mykhailenko

National University of Pharmacy, Kharkiv

Summary: the choice of gel-forming and neutralizing agents while creation a soft medicinal form as gel for treatment of arthritis and arthrosis is presented in the article.

Key words: gel, gel-forming agent, arthritis, arthrosis, bee venom.

РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ СУСПЕНЗІЙНОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГЛАУКОМИ

© І. В. Завалько

Публічне акціонерне товариство «Фармак»

Резюме: у статті наведено результати щодо розробки оптимального складу та технології процесу виробництва суспензії для лікування глаукоми.

Ключові слова: суспензія, швидкість осідання часток, склад, технологічний процес.

Вступ. Глаукома – хронічне захворювання ока, що характеризується підвищенням внутрішньоочного тиску, пошкодженням зорового нерва та зниженням зору, що може призвести до повної сліпоти. За даними ВООЗ, глаукома посідає друге місце (після катаракти) серед причин виникнення сліпоти. Впродовж останнього десятиліття кількість хворих на глаукому постійно зростає, що й надає даній хворобі соціально-економічної значимості. Етіопатогенез глаукоми є до кінця не вивченим, а терапія полягає у зниженні внутрішньоочного тиску за рахунок зменшення утворення рідини або збільшення її відтоку [5, 7, 8].

На даний час основними групами препаратів для лікування глаукоми є парасимпатоміметики, інгібітори карбоангідрази, β -адреноблокатори, простагландини та їх синтетичні аналоги, симпатоміметики, комбіновані препарати [8]. На ринку України розподіл закордонних /вітчизняних протиглаукомних препаратів: 75%/25%. Деякі групи, наприклад інгібітори карбоангідрази (КАІ), представлені на ринку нашої країни лише трьома препаратами [1,3]. Вищезазначене свідчить про необхідність створення вітчизняних препаратів на основі КАІ.

Мета роботи – розробка складу та технології суспензійного лікарського препарату на основі КАІ для лікування глаукоми.

Методи дослідження. Об'єктами дослідження обрано діючу субстанцію (КАІ), допоміжні речовини та процес отримання стабільної стерильної суспензії. У ході досліджень проводили якісний і кількісний контроль зразків препарату, досліджували фармако-технологічні показники якості розроблюваної суспензії, такі, як рН, кількісний вміст діючої речовини та консерванта, ресуспендованість, розмір часток, швидкість осідання часток.

Оскільки багато фармакологічно активних субстанцій на даний час є гідрофобними, тому

виникають певні труднощі при створенні лікарських препаратів. У даному випадку суспензійні форми мають свої переваги. На етапі розробки суспензійних офтальмологічних препаратів формулятор-технолог стикається з такими проблемами: неомогенність складу, швидке осідання часток, формування флокул, неналежна ресуспендованість, недостатня ефективність антимікробного консерванта, довготривалий та багатостадійний виробничий процес [10].

Ми обрали як діючу речовину інгібітор карбоангідрази, є майже не розчинною у воді, що й стало причиною створення суспензійної лікарської форми. Враховуючи вимоги ДФУ [2], розмір часток офтальмологічних суспензій повинен складати до 25 мкм. Літературні дані [10] свідчать, що більшість офтальмологічних суспензій містять часточки розміром менше 10 мкм для запобігання їх подразнювальній дії на структури ока людини. Враховуючи вищезазначене, ми при розробці використали мікронізовану субстанцію з розміром часток менше 10 мкм.

Мікробіологічним показником якості офтальмологічних препаратів є стерильність, що забезпечується в ході виробництва, а після відкриття первинного пакування – використанням антимікробних консервантів. Наявність консервантів – обов'язкова вимога для очних крапель у багатодозових контейнерах. При відкритті контейнера відбувається порушення стерильності препарату та можливе забруднення різними видами мікроорганізмів та грибів. Антимікробні консерванти забезпечують термін придатності препарату після відкриття контейнера, який для більшості ЛЗ становить 28 діб. Як консервант ми обрали бензалконію хлорид у концентрації 0,01 %. З метою підтвердження даної концентрації проведено дослідження із вивчення ефективності антимікробного консерванта. Ми напрацювали серію препарату (с.11011) з концентрацією бензалконію хлориду 0,009 % (ниж-

ня межа вмісту, встановлена в специфікації). Результати досліджень показали, що за ефективністю антимікробного консерванта препарат відповідає критерію А ДФУ [2]. Також у склад препарату введено комплексотворювач едетат динатрію, який за рахунок зв'язування іонів кальцію та магнію на мембранах мікроорганізмів посилює ефективність дії антимікробного консерванта [6]. Окрім того, введення едетату динатрію у склад очних крапель сприяє підвищенню біодоступності фармакологічно активних речовин [9].

Одними з найважливіших показників суспензій є в'язкість та стабільність. Ці показники, в свою чергу, забезпечують однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу (ЛЗ) за рахунок зменшення швидкості седиментації та збільшення в'язкості системи. Для підвищення стабільності суспензії у склад препарату введено поверхнево активну речовину (ПАВ) «Тилоксапол» та компонент в'язкості «Карбопол».

Тилоксапол – сополімер 4-(1,1,3,3-тетраметилбутил) фенолу з етиленоксидом та формальдегідом являє собою неіоногенний рідкий полімер, використовують як модифікатор поверхні. Тилоксапол зчіплюється з поверхнею гідрофобних часток за рахунок фізичної взаємодії, але не реагує з ними хімічно. Молекули, адсорбовані окремо на модифікаторі поверхні, не утворюють міжмолекулярних взаємодій. Як правило, максимальний ефект стабілізації суспензії досягається за рахунок утворення на поверхні всіх частинок насиченого мономолекулярного адсорбційного шару поверхнево активної речовини. Для цього в системі повинна міститись достатня кількість ПАВ для створення шару на всій площі міжфазної поверхні [4]. Розрахунок ПАВ проводили, враховуючи критичну концентрацію міцелоутворення тилоксаполу, об'єм дисперсійного середовища, площу поверхні дисперсійної фази. Концентрація тилоксаполу склала 0,25 %.

Як компонент в'язкості використовували карбопол. Карбопол являє собою високомолекулярний карбоксивінілполімер, який використовують для збільшення в'язкості системи у концентраціях від 0,1 до 1,0 %. Карбопол легко диспергується у воді з утворенням стабільних водних дисперсій при значеннях рН, наближених до нейтральних (рН 6,0–10,0). Обрано концентрацію карбополу 0,4–0,5 %. При такій концентрації в'язкість системи складає 20–150 мПа·с. Швидкість осідання часток склала більше 5 хв, що відповідає вимогам ДФУ [2], та ресуспендованість – не більше 15 секунд.

Важливим показником якості очних крапель є осмоляльність, яка згідно з ДФУ [2] повинна

становити 214,20–655,24 мосмоль/кг. Оптимальне значення осмоляльності – 300 мосмоль/кг. Компонентом осмоляльності обрано натрію хлорид. Для розрахунку теоретичної концентрації натрію хлориду використовували закон Вант-Гоффа та рівняння Клапейрона:

$$PV = n \cdot R \cdot T \cdot i$$

де Р – осмотичний тиск плазми крові (7,4 атм);

V – об'єм розчину в літрах;

n – число грам-молей розчиненої речовини;

R – газова постійна;

T – абсолютна температура;

i – ізотонічний коефіцієнт, котрий вказує на кількість часток, що утворюються при дисоціації.

Теоретично розрахована концентрація натрію хлориду склала 0,25%. Осмоляльність при такій концентрації становила 260–330 мосм/кг.

Згідно з вимогами ДФУ [2] рН очних крапель повинна бути наближено до фізіологічного рН плазми крові 7,4. Нормування даного показника ми встановили на межі 7,0–8,0.

Оскільки очні краплі повинні бути стерильними, а готові лікарські форми у вигляді суспензій не підлягають кінцевій термічній стерилізації, їх розробка вимагає особливого підходу.

Розроблений нами технологічний процес включає такі стадії: приготування та стерильна фільтрація розчину допоміжних речовин, приготування та стерилізація при 121 °С протягом 15 хв розчину «Карбополу», змішування отриманих розчинів та додавання стерильної мікронізованої субстанції КАІ в асептичних умовах, доведення рН стерильним розчином натрію гідроксиду до 7,0–8,0, гомогенізація. Спільне використання термічної стерилізації та асептичної фільтрації зумовлено фізико-хімічними властивостями допоміжних речовин. Висока в'язкість розчинів «Карбополу» унеможливорює процес їх асептичної фільтрації.

Одним із важливих етапів фармацевтичної розробки є вибір фільтрувальних матеріалів. Визначення хімічної сумісності розчину допоміжних речовин і фільтрувальних матеріалів проводили в статичних (методом експозиції фільтрів у розчин допоміжних речовин) і динамічних (методом фільтрації розчину допоміжних речовин через обрані фільтрувальні матеріали) умовах. Профільтрований розчин аналізували за такими показниками: прозорість, рН, кількісний вміст бензалконію хлориду та стерильність.

Результати та обговорення. За результатами проведених досліджень встановлено якісні та кількісні характеристики допоміжних речовин з груп антимікробних консервантів, антиоксидантів, стабілізаторів. Агрегаційну стійкість (проти злипання часток) забезпечив тилоксапол, седиментаційну (проти осідання часток) – карбо-

пол. Встановлено основні стадії технологічного процесу, підбрано фільтрувальні матеріали. За результатами досліджень встановлено, що використання для попередньої фільтрації фільтра з розміром пор 1 мкм з мембраною із поліпропілену та для стерилізувальної фільтрації фільтра з розміром пор 0,22 мкм з мембраною із полі-

ефірсульфону дозволяє отримати прозорий стерильний розчин допоміжних речовин з рН 7,41. Сорбція бензалконію хлориду склала 5–7 %.

Після розробки оптимальних складу та технології препарат аналізували відповідно до вимог ДФУ [2] та розроблених методів контролю якості. Дані представлено в таблиці 1.

Таблиця 1. Дослідження стабільності суспензії у процесі зберігання

Показники якості	Вимоги МКЯ	Вихідні показники	6 місяців (температура 25±2 °С, відносна вологість 60±5 °С %)	6 місяців (температура 40±2 °С, відносна вологість 75±5 °С %)
Опис	Біла однорідна суспензія	Відповідає вимогам	Відповідає вимогам	Відповідає вимогам
Ідентифікація КАІ	Повинен витримувати вимоги (спектрофотометрія)	Відповідає вимогам	Відповідає вимогам	Відповідає вимогам
рН	7,0-8,0	7,41	7,42	7,44
В'язкість	20-150 мПа*с	75 мПа*с	78 мПа*с	73 мПа*с
Осмоляльність	260-330 мосм/кг	290 мосм/кг	293 мосм/кг	295 мосм/кг
Швидкість осідання часток	Не менше 5 хв	Відповідає вимогам	Відповідає вимогам	Відповідає вимогам
Розмір часток	Менше 25 мкм	Відповідає вимогам	Відповідає вимогам	Відповідає вимогам
Ресуспендованість	Не більше 15 с	Відповідає вимогам	Відповідає вимогам	Відповідає вимогам
Сума домішок	Не більше 2%	0,62	0,63	0,65
Стерильність	Повинен бути стерильним	Відповідає вимогам	Відповідає вимогам	Відповідає вимогам
Об'єм вмісту упаковки	Не менше 5 мл	Відповідає вимогам	Відповідає вимогам	Відповідає вимогам
Кількісний вміст КАІ	95–105 % (від заявленого)	95–105 %	95–105 %	95–105 %
Кількісний вміст бензалконію хлориду	90–100 % (від заявленого)	90–100 %	90–100 %	90–100 %

Висновок. 1. Експериментально обґрунтовано склад топічної суспензії для лікування глаукоми, підбрані технологічні параметри процесу. 2. Представлені результати аналітичного кон-

тролю та стабільності препарату протягом 6 місяців підтверджують якість досліджуваної суспензії та можливість її випуску в промислових умовах.

Література

- База даних «Лекарственные средства» ООО «Морион» [Электронный ресурс]. www.morion.kiev.ua
- Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-ше вид. – Доповнення 2. – Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – 620 с.
- Довідник лікарських засобів України 2012 [Електронний ресурс]. <http://www.dec.gov.ua>
- Захарова Л. Я. Солюбилизация жирных кислот в системах на основе блоксополимеров, неионогенных ПАВ / А. Б. Миргородская, Е. И. Яцкевич, Л. Я. Захарова // Физическая химия. – 2010. – Т. 84, № 12. – С. 2260–2264.

- Півень О. П. Перспективи створення й організації виробництва протиглаукомних лікарських засобів в Україні // Фармаком. – 2008. – № 3. – С. 99–104.
- Системы ухода за контактными линзами / Н. Б. Демина, М. Н. Чиркова, А. В. Астахова [и др.] // Хим.-фарм. журн. – 2001. – Т. 35, № 2. – С. 51–56.
- Glaucoma is second leading cause of blindness globally. Bulletin of the World Health Organisation [Електронний ресурс]. / www.who.int.bulletin
- Jimmy D. Bartlett Clinical ocular pharmacology / D. Jimmy Bartlett, Siret D. Jaanus / St. Louis Missouri: Westline Heinemann Elsevier, 2008. – 793 p.
- Mechanism of permeability-enhancing effect of EDTA and boric acid on the corneal penetration of 4-[1-hydroxy-

1-methylethyl]-2-propyl-1-[4-[2-[tetrazole-5-yl]phenyl]phenyl] methylimidazole-5-carboxylic acid monohydrate (CS-088) / Т. Kikuchi, М. Suzuki, А. Kusai [et al.] // Int. Journ. Pharm. – 2005. – Vol. 299, № 1–2.

– P. 107–114.

10. Kari L. Industrial perspective in ocular drug delivery / A. Yusuf, L. Kari // Advanced drug delivery reviews. – 2006. – Vol. 58. – P. 1258–1268.

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ СУСПЕНЗИОННОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГЛАУКОМЫ

И. В. Завалько

Публичное акционерное общество «Фармак»

Резюме: в статье приведены результаты касательно разработки оптимального состава и технологии процесса производства суспензии для лечения глаукомы.

Ключевые слова: суспензия, скорость оседания частиц, состав, технологический процесс

DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION AND THE TECHNOLOGY OF SUSPENSION DRUG FOR GLAUCOMA TREATMENT

I. V. Zavalko

Joint Stock Company «Farmak».

Summary: the article adduces the results of development the optimal composition and technological process of manufacturing the suspension for glaucoma treatment.

Key words: suspension, speed of particle settling, composition, technological process.

РОЗРОБКА СКЛАДУ ДИТЯЧИХ СУПОЗИТОРІЇВ НА ОСНОВІ ПРИРОДНОЇ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ

©Т. Г. Ярних, Г. М. Мельник

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: розроблено раціональний склад комбінованих дитячих супозиторіїв на основі природної рослинної сировини. Як супозиторну основу обрано твердий жир типу А. На підставі вивчення протівірусної активності та мікробіологічних досліджень обґрунтовано оптимальний вміст діючих речовин у складі супозиторіїв.

Ключові слова: дитячі супозиторії, природна рослинна сировина, розробка складу.

Вступ. За останні кілька десятиріч спостерігається постійне збільшення числа дітей з різними патологіями, зокрема алергічного, запального та вірусного генезу [4].

У сучасній педіатричній практиці серед різноманіття лікарських форм найбільший інтерес ставлять супозиторії, оскільки ректальний шлях введення ліків має ряд переваг. Лікарські засоби у формі супозиторіїв дозволяють швидко проявити основний фармакологічний ефект препарату, виключити подразнення слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки, попередити інактивацію препарату у печінці та шлунково-кишковому тракті. Крім того, вказана лікарська форма є однією із найбезпечніших у дитячій практиці [4,7].

Правильне комбінування лікарських речовин, насамперед, природного походження дозволяє ефективно досягати необхідну антиалергічну, протизапальну та протівірусну активності. З даної точки зору найперспективнішою є така лікарська рослинна сировина: корені солодки голої, ефірні олії ромашки і чайного дерева [1, 2, 6].

Мета роботи – розробка складу комбінованих дитячих супозиторіїв на основі вказаної природної рослинної сировини.

Експериментальна частина

Для отримання супозиторіїв використовували густий екстракт солодкового кореня (ГЕСК), отриманий у промислових умовах Луганської фармацевтичної фабрики ОКВП «Фармація», який завдяки високому вмісту (до 14 %) гліциризинової кислоти (ГК) має протизапальну, протиалергічну та протівірусну активності, а враховуючи його природне походження – мінімальні побічні ефекти, що є дуже важливим при його використанні у педіатричній практиці [3].

Також до складу супозиторіїв вводили ефірні олії ромашки лікарської та чайного дерева, які здатні пригнічувати розвиток ряду мікроорганізмів, ефективно відновлюють природний імунітет та позбавляють від алергічних реакцій [1, 2].

Як основоутворювальний матеріал для приготування дитячих ректальних супозиторіїв використовували твердий жир типу А (склад № 1) та масло какао з додаванням воску прополісного (склад № 2), який сприяє покращенню технологічних характеристик (табл. 1) [9].

Супозиторії готували з урахуванням коефіцієнта заміщення ГЕСК, фізико-хімічних властивостей основних компонентів і допоміжних речовин методом виливання.

Таблиця 1. Склади супозиторіїв на основі природної рослинної сировини

Склад 1			Склад 2		
ГЕСК	0,25	21,7 %	ГЕСК	0,25	21,7 %
Ефірна олія ромашки	0,01	0,875 %	ефірна олія ромашки	0,01	0,875 %
Ефірна олія чайного дерева	0,01	0,875 %	ефірна олія чайного дерева	0,01	0,875 %
Вода очищена	0,1	8,7 %	вода очищена	0,1	8,7 %
Твін-80	0,5	43,5 %	твін-80	0,5	43,5 %
Твердий жир типу А	до отримання супозиторія масою 1,15	до 100 %	масло какао із воском прополісним	до отримання супозиторія масою 1,15	до 100 %
Загальна маса	1,15	100 %	загальна маса	1,15	100 %

Супозиторії, отримані на основі твердого жиру типу А (склад № 1), мали правильну форму «торпеди» з гладкою поверхнею коричневого кольору, однорідні, на повздовжньому зрізі були відсутні вкраплення, у деяких випадках спостерігали повітряний стрижень.

Модельні зразки супозиторіїв на основі масла какао з воском прополісним (склад № 2) мали також торпедовидну форму, проте були неоднорідними, а на повздовжньому зрізі були вкраплення та інші прояви нестабільності системи. Тому для проведення подальших досліджень використовували склад супозиторіїв № 1.

З метою встановлення оптимального вмісту ГЕСК у складі супозиторіїв проведено дослідження із вивчення противірусної активності ГК на базі ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова НАНУ».

Для оцінки противірусної активності ГК використано РНК- (грипу А (H3N2), везикулярного

стоматиту, коронавірус) і ДНК-віруси (аденовірус, герпесвірус).

Для виявлення противірусної дії ГК щодо аденовірусу і вірусу везикулярного стоматиту (VVS) використано реакцію нейтралізації (РН) на культурі клітин VERO. У дослідженнях використано штам аденовірусу 3-го типу з інфекційним титром 10^{-4} і штам Indiana VVS з інфекційним титром 10^{-3} .

Концентрацію ГК, використовувану в дослідженнях, визначено на підставі вивчення її цитотоксичності за допомогою двох методів: порушенням цілісності моношару з появою осередків дегенеруючих клітин і виявленням високого відсотка життєздатних клітин при фарбуванні трипановим синім при умові вмісту ГК у максимальній високій концентрації.

Результати дії ГК на аденовірус і VVS при визначенні в РН на культурі тканини VERO представлено в таблиці 2.

Таблиця 2. Противірусна активність ГК щодо аденовірусу і VVS

Контроль	Концентрація ГК	Інфекційний титр вірусів в РН на культурі тканини VERO до і після культивування з ГК			
		Аденовірус		VVS	
		до	після	до	після
	0,035 г	10^{-4}	10^{-2}	10^{-3}	10^{-2}
Контроль тест-вірусів (100 ТЦД50 /0,2 мл)	–	цитопатогенна дія тест-вірусів (+++)			
Контроль культури тканини VERO	–	відсутність ознак дегенерації клітин на момент реєстрації результатів експерименту			

Примітки: n = 5; P = 95 %.

Як видно із наведених у таблиці 2 даних, концентрація ГК 0,035 г затримувала репродукцію аденовірусу та VVS на 1–2 розведення, що свідчить про перспективність використання даного препарату після проведення подальших дослідів *in vivo* на експериментальних тваринах, на яких відтворюється захворювання, спричинене патогенними для людини аденовірусами та VVS.

Для виявлення противірусної активності ГК щодо коронавірусу (КВ) використано реакцію гемаглютинації еритроцитів мишей та її гальму-

вання у разі інгібіції вірусних гемаглютининів.

Динаміку зміни титру КВ після контакту з ГК (0,035 г в 1,0 мл ГЕСК) при 37 °С протягом години наведено в таблиці 3.

Згідно з результатами таблиці 3, ГК в обраній дозі знизила у 4 рази (з 1:128 до 1:32) гемаглютинуючий титр КВ шляхом руйнування структурних елементів суперкапсиду. Встановлення цього факту дає перспективу для створення противірусного препарату для профілактики і лікування КВ-інфекцій (гастроентеритів, ентероколітів тощо).

Таблиця 3. Результати вивчення дії ГК на гемаглютинуючу активність КВ

Інгредієнти РГГА	Титр гемаглютининів КВ Харків/343/86 до і після контакту з ГК	
	до дії ГК	після дії ГК
	1:128	1:32
Контроль еритроцитів мишей	відсутність гемаглютинації	

Примітки: n = 5; P = 95 %.

Враховуючи новітні дані щодо частого перебігу респіраторних інфекцій з гастроінтестинальним синдромом, новим важливим напрямком застосування противірусних препаратів на основі

ГК повинно стати їх використання при поєднаних респіраторно-кишкових захворюваннях [5].

Для виявлення противірусних властивостей ГК проти герпесвірусів використано імунофермент-

ний метод, який в останні роки широко використовують для вивчення різних вірусів, у тому числі і ВІЛ-вірусів. Проведені дослідження підтвердили протівірусну активність ГК щодо герпесвірусів, яка наведена в ряді публікацій [3, 8].

Таким чином, на підставі проведених досліджень встановлено максимально переносиму дозу ГК, яка виявляє виражену протівірусну активність щодо ряду досліджуваних вірусів і

становить 0,035 г в 1,0 мл живильного середовища, що у перерахунку на екстракт складає 0,25 г ГЕСК (на 1 супозиторій).

Концентрацію ефірних олій ромашки і чайного дерева у складі супозиторіїв обґрунтовували на підставі мікробіологічних досліджень. Вивчення антибактеріальної активності модельних зразків проводили в досліді *in vitro* методом дифузії в агар (табл. 4).

Таблиця 4. Вплив концентрації ефірних олій ромашки і чайного дерева на антимікробну активність модельних зразків супозиторіїв

Сумарна концентрація, % (співвідношення ефірних олій 1:1)	Діаметри зон затримки росту, мм				
	Staphylococcus aureus ATCC 25923	Escherichia coli ATCC 25922	Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853	Bacillus subtilis ATCC 6633	Candida albicans ATCC 885/653
1,5	14,6±0,3	13,2±0,3	11,2±0,3	17,2±0,5	13,5±0,4
1,75	15,6±0,4	14,6±0,4	13,2±0,3	18,9±0,6	14,5±0,5
2,0	16,8±0,9	15,7±0,5	12,1±0,2	17,8±0,9	13,2±0,5

Примітки: n = 5; P = 95 %.

Із наведених даних видно, що найвищу активність до еталонних штамів *Bacillus subtilis* ATCC 6633 та *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 препарат виявляє при вмісті ефірних олій по 1,75 % кожної. Діаметри зон затримки росту цих тест-мікроорганізмів складають відповідно (18,9±0,6) мм і (13,2±0,3) мм.

Деяко менші зони затримки росту спостерігають для клінічних штамів *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 та *Escherichia coli* ATCC 25922, для яких діаметри зон затримки росту складають (15,6±0,4) мм і (14,6±0,4) мм, відповідно, при тій же концентрації ефірних олій у складі мазі. Також досліджуваний препарат виявляє активність щодо грибів роду *Candida*.

Враховуючи отримані дані, встановлено, що найраціональнішою концентрацією ефірних олій ромашки і чайного дерева у складі супозиторіїв

є по 1,75 % кожної. Подальше збільшення вмісту вказаних компонентів у складі препарату не призводить до істотного збільшення антимікробної активності.

Таким чином, на підставі проведених досліджень обґрунтовано концентрацію діючих речовин у складі дитячих супозиторіїв: ГЕСК – 21,7 %, ефірної олії ромашки – 0,875 % та ефірної олії чайного дерева – 0,875 %.

Висновки. 1. Розроблено раціональний склад комбінованих дитячих супозиторіїв на основі природної рослинної сировини.

2. Як супозиторну основу обрано твердий жир типу А.

3. На підставі вивчення протівірусної активності та мікробіологічних досліджень обґрунтовано оптимальний вміст діючих речовин у складі супозиторіїв.

Література

1. Берже У. Б. Оценка качества препаратов ромашки аптечной / У. Б. Берже, А. О. Карасавиди, Е. И. Сакарян // Фармація. – 2008. – № 6. – С. 19–24.
2. Вивчення антимікробної активності гелю з ефірною олією чайного дерева для лікування вугрової хвороби / І. І. Баранова, О. Г. Башура, І. Л. Дикий [та ін.] // Клінічна фармація. – 2001. – Т. 5, № 2. – С. 73–75.
3. Глицирризиновая кислота / Г. А. Толстикова, Л. А. Балтина, Э. Э. Шульц [и др.] // Биоорганическая химия. – 1997. – Т. 23, № 9. – С. 691–709.
4. Запруднов А. М. Педиатрия с детскими инфекциями: учеб. [для мед. уч. и колледж.] / А. М. Запруднов,

К. И. Григорьев. – Москва : Изд. группа «ГЭОТАР-Медиа», 2011. – 560 с.

5. Осидак Л. В. Острые вирусные инфекции с сочетанным поражением респираторного и желудочно-кишечного трактов у детей / Л. В. Осидак, Е. А. Дондурей, В. П. Дриневский. – СПб. : Изд-во «Фармстандарт», 2007. – 89 с.

6. Разработка лечебно-профилактической губной помады на основе экстракта солодки / Н. В. Крюкова, А. С. Гаврилов, И. А. Илющенко [и др.] // Вестник ВГУ, серия: химия, биология, фармація. – 2009. – № 2. – С. 167–170.

7. Разработка состава, технологии изготовления и стандартизации ректальных суппозиторий на основе пантогама и кислоты янтарной / В. Ф. Дзюба, А. И. Сливкин, С. Н. Суслина [и др.] // Вестник ВГУ, серия: химия, биология, фармация. – 2010. – № 2. – С. 144–149.
8. Синтез производных растительных тритерпенов и исследование их противовирусной и иммуномодули-

рующей активности / А. Г. Покровский, О. А. Плясунова, Т. Н. Ильичева [и др.] // Химия в интересах устойчивого развития. – 2001. – № 9. – С. 485–491.

9. Ярных Т. Г. Изучение ассортимента суппозиторных основ (обзор) / Т. Г. Ярных, Е. В. Толочко, В. Н. Чушенко // Химико-фармацевтический журнал. – 2010. – Т. 44, № 10. – С. 21–26.

РАЗРАБОТКА СОСТАВА ДЕТСКИХ СУППОЗИТОРИЕВ НА ОСНОВЕ ПРИРОДНОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

Т. Г. Ярных, Г. Н. Мельник

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: разработан рациональный состав комбинированных детских суппозиторий на основе природного растительного сырья. В качестве суппозиторной основы выбран твёрдый жир типа А. На основании изучения противовирусной активности и микробиологических исследований обосновано оптимальное содержание действующих веществ в составе суппозиторий.

Ключевые слова: детские суппозитории, природное растительное сырьё, разработка состава.

DEVELOPMENT OF CHILDREN'S SUPPOSITORIES COMPOSITION ON THE BASIS OF NATURAL PLANT RAW MATERIAL

T. H. Yarnykh, H. M. Melnyk

National University of Pharmacy, Kharkiv

Summary: a rational composition of children's suppositories on the basis of natural plant raw material was developed. As a suppository base was selected type A hard fat. Based on the study of antiviral activity and microbiological studies the optimal concentrations of active ingredients in suppositories were substantiated.

Key words: children's suppositories, natural plant raw material, development of composition.

ВАЛІДАЦІЯ ПРОЦЕСУ ВИРОБНИЦТВА РІДКОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ «ПІКОСЕН»

© В. К. Яковенко, В. А. Георгіянц, І. А. Вишневський¹

Національний фармацевтичний університет, Харків

¹ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика», Житомир

Резюме: розроблено валідаційний майстер-план та проведено супутню валідацію технології виробництва рідкого лікарського засобу «Пікосен®». Визначено критичні стадії та критерії прийнятності технологічного процесу. Проведені тести підтвердили можливості відтворення параметрів технологічного процесу і забезпечення стабільних показників якості проміжного і готового продукту.

Ключові слова: валідація, технологічний процес, критерії прийнятності.

Вступ. Валідація технологічного процесу є важливим елементом системи забезпечення якості при виробництві лікарських засобів і активних фармацевтичних інгредієнтів. Процедура валідації була вперше представлена в правилах GMP FDA в 1987 році окремим додатком, який після того двічі переглядали та доповнювали. На сьогодні валідацію процесів розглядають як складову системи забезпечення якості і тісно пов'язана з аналізом та управлінням ризиками з якості та застосуванням системи моніторингу технологічного процесу (Process Analytical Technology – PAT) [4, 6, 7].

При проведенні валідації вітчизняні фармацевтичні компанії керуються національним стандартом СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2011 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика» та Додатком 15 цієї настанови. Згідно з вимогами Додатку 15, основні аспекти валідаційної діяльності складаються з планування валідації, документації, кваліфікації, валідації процесу, валідації очищення, контролю змін, ревалідації [2, 3].

Результативність валідації пов'язана з організацією технологічного процесу. Операції технологічного процесу повинні здійснюватися за чітко встановленими методиками. Валідація технологічного процесу надає документальне підтвердження того, що процеси здатні постійно забезпечувати отримання готової продукції потрібної якості [1, 8].

Ми розробили новий рідкий лікарський засіб для перорального застосування «Пікосен®», до складу якого входить натрію пікосульфат та екстракт сени. За результатами проведеної фармацевтичної розробки визначено оптимальний склад препарату та технологічні параметри виробництва, розроблено методи контролю якості та проведено валідацію аналітичних методик

[5]. Оральні краплі «Пікосен®» пройшли державну реєстрацію та виробляються ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика», м. Житомир.

Мета роботи – проведення валідації технологічного процесу виробництва лікарського засобу «Пікосен®», краплі оральні.

Для нових процесів виробництва перспективна валідація має бути завершена до дистрибуції та продажу лікарського препарату, якщо таке неможливо, потрібно валідувати процеси під час серійного виробництва, тобто проводиться супутня валідація [1, 3, 8].

Методи дослідження. Ми провели супутню валідацію процесу виробництва крапель «Пікосен®», досліджували три серії підряд промислового об'єму. Передбачуваний розмір серії препарату складає (500,0±1,25) кг або (19417±97) флаконів.

Виробництво здійснював кваліфікований персонал під контролем керівного персоналу відповідно до регламентуючої документації: виробничої рецептури, технологічної інструкції / протоколу виробництва, інструкції / протоколу з упаковки. Підготовку виробничих приміщень і технологічного обладнання проводять відповідно до затверджених стандартних робочих методик. Технологічну схему процесу виробництва препарату «Пікосен®», краплі оральні, наведено на рисунку 1.

Виробництво та пакування серії здійснювали згідно з ІПВ/25 «Інструкція / протокол із виробництва серії препарату «Пікосен®» та ІПП/25/11 «Інструкція / протокол з пакування серії препарату «Пікосен®», краплі оральні по 25 мл у флаконі, по 1 флакону в картонній паці».

Натрію пікосульфат, листя сени екстракт сухий, сорбіт (Е 420), натрію метилпарагідроксибензоат, розчин кислоти хлористоводневої 2 %,

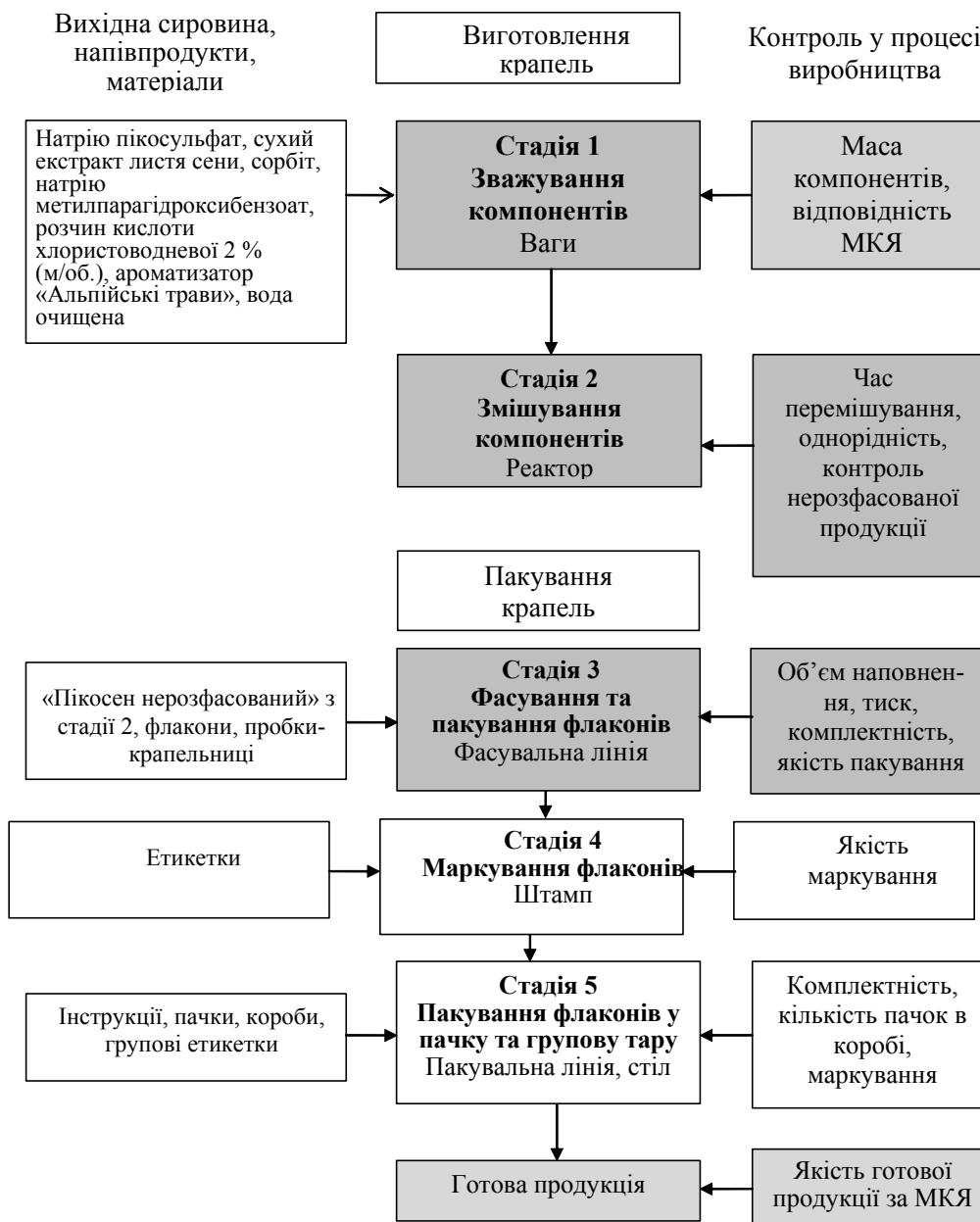


Рис. 1. Технологічна схема виробництва препарату «Пікосен®», краплі оральні.

ароматизатор «Альпійські трави А:221.089» та воду очищену у кількості зважують послідовно на вагах. Наважки поміщають у пересувні ємності.

Відважену воду очищену завантажують у реактор, додають відважений сорбіт та проводять перемішування. В отриманий розчин послідовно завантажують та перемішують до повного розчинення попередньо відважені натрію пікосульфат, натрію метилпарагідроксибензоат, сени листя екстракт сухий, розчин кислоти хлористоводневої 2 %. Останнім розчиняють ароматизатор «Альпійські трави А:221.089» і проводять перемішування розчину протягом 30(±5) хв.

Проводять відбір проби згідно з СРМ «Порядок проведення відбору проб проміжної/нерозфасованої продукції» та контроль якості нерозфасованої продукції.

Нерозфасовану продукцію перевантажують до пересувних ємностей та передають до зони зберігання нерозфасованої продукції або на фасування на стадію 3.

«Пікосен нерозфасований» фасують на фасувальній лінії по 25 мл у флакони типу ФВ-25-18-ОС, закупорюють пробками-крапельницями та кришками типу КВ-18. Контролюють об'єм вмісту пакування.

На флакони наклеюють етикетку. Контролюють якість маркування.

Кожний флакон разом з інструкцією для медичного застосування або листком-вкладишем вкладають в пачку із картону. Контролюють якість пакування та комплектність. Проводять відбір проби згідно з СРМ «Порядок проведення відбору проб готової продукції» та контроль якості готової продукції згідно з МКЯ.

Після отримання позитивного результату аналізу готову продукцію передають до зони зберігання складу готової продукції.

Відбір проб та специфічні випробування проводили на технологічній стадії «Змішування компонентів». Технологічна стадія «Зважування компонентів» є досить легкокерованою. Техно-

логічна стадія «Фасування та пакування» охоплена на етапі кваліфікації обладнання. Технологічні стадії «Маркування» та «Пакування у пачку та групову тару» є досить легкокеруваними.

Валідаційні дослідження промислових серій препарату проведено згідно з ВМП «Дільниця з виробництва рідких та м'яких лікарських засобів. Валідаційний майстер-план». Перед проведенням валідації технологічного процесу виробництва препарату «Пікосен®» проведено валідацію аналітичних методів контролю якості.

Результати й обговорення. Параметри, що контролюються в процесі валідації технології препарату «Пікосен®», наведено в таблиці 1.

Таблиця 1. Критичні стадії та параметри технологічного процесу препарату «Пікосен®»

Стадія технологічного процесу	Критичний параметр технологічного процесу, що підлягає валідації	Критерій прийнятності
Стадія 1. Зважування компонентів	Маса компонентів	Відповідно ТІ/ПВ
Стадія 2. Змішування компонентів	Час перемішування,	Відповідно ТІ/ПВ
	Однорідність	Специфічний тест
	Контроль нерозфасованої продукції	Відповідно специфікації
Стадія 3. Фасування та пакування	Об'єм фасування	Відповідно ІУ/ПУ
	Якість пакування	Відповідно ІУ/ПУ

Плановий моніторинг якості води очищеної здійснюється в точках її використання згідно зі стандартною робочою методикою, що регламентує періодичність, точки відбору і допустимі межі мікробіологічної контамінації. Контроль води за хімічними показниками здійснюється згідно з планом-графіком контролю якості води очищеної.

Плановий мікробіологічний моніторинг здійснюється згідно зі стандартною робочою методикою, що регламентує порядок проведення

мікробіологічного контролю. Результати по кожній пробі з висновками вносяться в протокол мікробіологічного контролю.

Визначення вмісту діючих речовин проводили після закінчення часу перемішування шляхом відбору проб з 10 рівновіддалених точок реактора. У відібраних зразках визначали вміст натрію пікосульфату та гідроксиантраценових глікозидів (сенозидів). Результати аналізу наведено в таблицях 2 та 3.

Таблиця 2. Протокол контролю вмісту натрію пікосульфату в препараті «Пікосен нерозфасований»

№ точки відбору зразка	Вміст натрію пікосульфату за специфікацією	Результати аналізу	Оцінка відповідності вимогам специфікації
1	від 7,13 до 7,88 мг в 1 мл	7,41	відповідає
2		7,38	відповідає
3		7,42	відповідає
4		7,53	відповідає
5		7,52	відповідає
6		7,57	відповідає
7		7,55	відповідає
8		7,35	відповідає
9		7,39	відповідає
10		7,40	відповідає
Статистична обробка результатів		$X_{\text{сеп.}} = 7,452$ $S^2 = 0,006673$ $S_x = 0,025639$ $\Delta x = 0,183$ $\varepsilon = 2,46 \%$	
Критерій прийнятності: RSD < 6%		RSD = 1,09 %	

Таблиця 3. Протокол контролю вмісту гідроксиантраценових глікозидів у препараті «Пікосен нерозфасований»

№ точки відбору зразка	Вміст гідроксиантраценових глікозидів за специфікацією	Результати аналізу	Оцінка відповідності вимогам специфікації
1	від 0,55 до 0,80 мг в 1 мл	0,60	відповідає
2		0,61	відповідає
3		0,61	відповідає
4		0,59	відповідає
5		0,60	відповідає
6		0,59	відповідає
7		0,59	відповідає
8		0,60	відповідає
9		0,61	відповідає
10		0,59	відповідає
Статистична обробка результатів		$X_{\text{сер.}} = 0,599$ $S^2 = 0,000076$ $S_x = 0,002769$ $\Delta x = 0,019$ $\varepsilon = 3,3 \%$	
Критерій прийнятності: RSD < 6%		RSD = 1,46 %	

Результати валідаційних випробувань на стадії «Змішування компонентів» свідчать про однорідність розчину у всьому об'ємі реактора. Значення відносного стандартного відхилення (RSD) значно менші допустимого максимально-

го значення та досить наближені один до одного при визначенні обох діючих речовин.

Зведені дані контролю якості трьох валідованих серій нерозфасованого лікарського засобу «Пікосен®» наведено в таблиці 4.

Таблиця 4. Результати контролю якості нерозфасованого лікарського засобу «Пікосен®»

Найменування показника	Вимоги специфікації	Результати за серіями		
		10112	20212	30212
Опис	Рідина оранжево-коричневого кольору з характерним ароматним запахом, солодкувата на смак	Відповідає	Відповідає	Відповідає
Густина	Від 1,010 до 1,050 г/см ³	1,041	1,037	1,04
pH	Від 5,3 до 6,7	6,05	5,85	6,02
Показник заломлення	Від 1,347 до 1,355	1,351	1,352	1,35
Кількісне визначення Натрію пікосульфат	Від 7,13 до 7,88 мг в 1 мл препарату	7,45	7,79	7,41
Гідроксиантраценові глікозиди	Від 0,55 до 0,80 мг в 1 мл препарату	0,59	0,75	0,75
Натрію метилпара-гідроксибензоат	Від 1,80 до 2,20 мг в 1 мл препарату	2,05	1,96	2,05

Висновки. Валідація процесу виробництва препарату «Пікосен®», краплі оральні, підтвердила можливість відтворення параметрів технологічного процесу і забезпечення при цьому ста-

більних показників якості. Отримані результати валідації технології «Пікосену®» можна вважати задовільними.

Література

1. Валідація в производствe лекарственных средств / [В. В. Береговых, Н. В. Пятигорская, В. В. Беляев и др.]. – М. : Издательский дом «Русский врач», 2010. – 286 с.

2. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-ше вид. – Доповнення 2 – X.: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний

центр», 2008. – 620 с.

3. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2011 Лікарські засоби. Належна виробнича практика / М. Ляпунов, О. Безугла, О. Соловйов [та ін.]. – Київ, МОЗ України, 2010. – 169 с.

4. Попов А. Ю. Валидация процессов. Новый подход FDA / А. Ю. Попов // Чистые помещения и технологические среды. – № 1. – 2009. – С. 32–36.

5. Яковенко В. К. Валидація методики кількісного визначення натрію пікосульфату у складних краплях «Пікосен» / В. К. Яковенко, В. А. Георгіянець // Управ-

ління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2011. – № 5 (25). – С. 17–22.

6. FDA, Guidance for Industry: Process Validation: General Principles and Practices (Rockville, MD, Jan. 2011).

7. Mike Long. FDA's New Process Validation Guidance: Industry Reaction, Questions, and Challenges / Mike Long, Hal Baseman, Walter D. Henkels // Pharmaceutical Technology. – 2011. – Vol. 35. – P. 16–23.

8. Nash R. A. Pharmaceutical process validation; Third edition / R. A. Nash, A. H. Wachter. – 2003. – 883 p.

ВАЛИДАЦИЯ ПРОЦЕССА ПРОИЗВОДСТВА ЖИДКОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА «ПИКОСЕН»

В. К. Яковенко, В. А. Георгіянець, И. А. Вишнеvский¹

Национальный фармацевтический университет, Харьков

¹ООО «ДКП «Фармацевтична фабрика», Житомир

Резюме: разработан валидационный мастер-план и проведена сопутствующая валидация технологии жидкого лекарственного средства «Пикосен®». Определены критические стадии и критерии приемлемости технологического процесса. Проведенные тесты подтвердили возможность воспроизведения параметров технологического процесса и обеспечения стабильных показателей качества промежуточного и готового продукта.

Ключевые слова: валидация, технологический процесс, критерии приемлемости.

VALIDATION OF PRODUCTION PROCESS FOR THE LIQUID DRUG «PICOLEN»

V. K. Yakovenko, V. A. Heorhiyants, I. A. Vyshnevskiy¹

National University of Pharmacy, Kharkiv

¹«SCE «Pharmaceutical factory» Co Ltd, Zhytomyr

Summary: the validation master-plan was worked out, and the accompanying validation of manufacturing technology for the liquid medicine «Picosen»® was carried out. The critical stages and acceptability criteria of technological process were determined. Results of conducted tests confirmed the possibility of parameters recreation of manufacturing procedure and ensuring the stable indices of intermediate and final product's quality.

Key words: validation, technological process, criteria of acceptability.

Рекомендована д. фармац. наук, проф. Т. Г. Калинюком
УДК 615.454.1+615.322+616-08+616.599-002

РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ АНТИЦЕЛЮЛІТНОЇ МАЗІ З РОСЛИННИМИ ЕКСТРАКТАМИ ТА ЕФІРНИМИ ОЛІЯМИ

© М. І. Гавкалюк

Івано-Франківський національний медичний університет

Резюме: на основі проведених досліджень встановлено оптимальні технологічні параметри приготування антицелюлітної мазі: температура, метод змішування фаз, швидкість та час гомогенізації, спосіб введення допоміжних та активних речовин. Розроблено технологічну схему виробництва препарату в промислових умовах.

Ключові слова: целюліт, мазь, емульсійна система, технологія, параметри емульгування.

Вступ. Целюліт – дермато-косметичний стан, який відображається в естетичній патології поверхні шкіри – так званій «апельсиновій шкірці». Ключовим фактором виникнення целюліту переважно у жінок є ендокринно-метаболический дисбаланс, який зумовлює виникнення різних морфо-функціональних змін у шкірі: розростання сполучної фіброзної тканини, порушення мікроциркуляції та венозного кровообігу, набряк, локальну гіпертрофію гіподерми тощо. Для ефектної корекції целюліту застосовують комплексні методи, в тому числі – косметичні чи лікарські засоби на основі синтетичних та природних активних речовин [5, 12–14].

Враховуючи особливості патогенезу целюліту, ми теоретично та експериментально обґрунтували вибір діючих речовин антицелюлітної мазі, які проявляють виражену венотонізуючу, протинабрякову, капіляротекторну, антифіброзуючу дію, а саме: сухі екстракти каштана кінського, гінкго білоба, хвоща польового, ефірні олії сосни альпійської та апельсина [1, 4].

Носієм м'якої лікарської форми ми розробили емульгелеву основу, яка відповідає всім вимогам щодо мазевих основ для тривалого дерматологічного застосування: є достатньо в'язкою, змішується з речовинами, які мають різні фізико-хімічні властивості, містить низьку концентрацію активних емульгаторів, не перешкоджає шкірному газообміну, проявляє зволожувальний та пом'якшувальний ефекти. Основа – емульсійна система змішаного типу в/о/в, до складу якої входять кукурудзяна олія, емульгатори 1 і 2 роду (ОС-20 і цетиловий спирт відповідно). Дисперсним середовищем виступає розчин ВМС (1% розчин карбополу), який забезпечує підвищення стійкості емульсійної системи при меншій концентрації емульгаторів [7].

Для забезпечення мікробіологічної стабільності мазі в процесі зберігання підтверджено необхідності введення та ефективність антимікробного консерванта – 0,2 % сорбінової кислоти [3].

Важливим фармацевтичним фактором, що визначає якість препарату і терапевтичну активність діючих речовин, є технологія приготування. Рациональне опрацювання технологічних параметрів (температура приготування, порядок змішування фаз, тривалість і швидкість гомогенізації тощо) забезпечує відповідні фізико-хімічні характеристики та реологічні показники мазей, рівномірний розподіл лікарських субстанцій в основі [11].

Мета роботи – розробка раціональної технології мазі на емульгелевій основі з рослинними екстрактами та ефірними оліями для профілактики й лікування целюліту.

Методи дослідження. При розробці оптимальної технології мазі ми враховували правила приготування емульсійних систем, властивості активних та допоміжних речовин. Для цього опрацьовано технологічні параметри емульгелевої основи, особливості введення консерванту, ефірних олій й рослинних екстрактів.

На першому етапі досліджень емульгелеву основу готувати за двома різними технологіями: шляхом змішування готового (нейтралізованого) гелю карбополу і готової емульсії в співвідношенні 1:1 (технологія № 1); шляхом приготування емульсії, де водною фазою слугували розчин карбополу, який, після емульгування нейтралізували триетаноламіном (технологія № 2). Попередні дослідження реопараметрів, колоїдної та термостабільності підтвердили раціональність вибору другої технології [7].

Наступним етапом було вивчення технологічних параметрів: температурного режиму, способу емульгування, часу і швидкості гомогенізації мазі.

Отримання стабільної емульсійної основи типу о/в завжди передбачає процес нагрівання, необхідний для одержання рідкої дисперсної фази та дисперсного середовища, що дозволяє отримати рівномірний розподіл однієї рідини в іншій. Температура нагрівання залежить від температури плавлення найтугоплавкішого компонента суміші, присутності термолабільних речовин, а також від правильного підбору емульгаторів, які знижують поверхневий натяг системи, що потребує меншої затрати енергії для одержання дрібнодисперсної емульсії [10].

Нижню температурну межу ми обирали, керуючись даними температури плавлення найтугоплавкішого компонента суміші – емульгатора ОС-20. Верхня температурна межа залежала від наявності термолабільного компонента. За даними літератури, найчастіше для приготування тонкодисперсних емульсій 1-го роду застосовували температуру 80–90 °С [6]. Проте у випадку приготування емульгелевої основи, щоб уникнути руйнування колоїдно-міцелярної системи розчину карбополу, ми обрали значення, що межувало з температурою плавлення ОС-20.

На розміри дисперсної фази впливає спосіб приготування гетерогенної системи. Найпоширенішими методами отримання фармацевтичних емульсій є пряме емульгування (додавання внутрішньої фази до зовнішньої) та зворотне емульгування або метод інверсії фаз (додавання зовнішньої фази до внутрішньої). При одержанні емульсії 1 роду метод прямого емульгування гарантує постійну кількісну перевагу дисперсного середовища, тому забезпечує отримання емульсії бажаного типу. Крім того, олійна фаза в емульсіях о/в становить меншу частку всієї композиції, тому технологічно простіше здійснити її додавання до гідрофільного середовища, а не навпаки. Метод інверсії фаз дозволяє одержувати дрібнодисперсні емульсійні системи уже під час процесу змішування компонентів і має переваги при відсутності стадії гомогенізації [9]. Разом з тим майже всі сучасні емульсійні лікарські форми проходять стадію гомогенізації, яка забезпечує оптимальний ступінь дисперсності і важливі споживчі характеристики препарату (білий колір, приємну консистенцію, зручність нанесення тощо).

Тому для вибору оптимального способу приготування емульсійної системи досліджували модельні зразки мазі, виготовлені методом прямого і зворотного емульгування із застосуванням (20.хв) та без стадії гомогенізації. Фармакопейним методом світлової мікроскопії визначали розміри краплинок дисперсної фази, які розподіляли на три групи: діаметр до 4 мкм, від 5 до 7 мкм і від 8 до 11 мкм. Для оцінки ефек-

тивності способу емульгування обчислювали розподіл часток за фракціями у процентному співвідношенні.

Подальший етап досліджень передбачав вивчення впливу швидкості емульгування на розміри олійної фази гетерогенної системи. Для цього зразки мазі гомогенізували протягом 15 хв із різною швидкістю обертів мішалки (500, 1000, 1500, 2000, 3000, 5000 об./хв). За допомогою мікроскопа вираховували кількість крапель дисперсної фази, що були поділені на різні фракції розміром від 1 до 11 мкм.

На останньому етапі досліджень технологічних параметрів вивчали вплив часу перемішування на розміри дисперсної фази емульсії при обраній швидкості (2000 об./хв). Для цього виготовили зразки, які перемішували електричним міксером 10, 20, 30, 40, 60 хв. Аналогічно попередньому дослідженню вираховували середнє значення діаметра олійних крапель.

Однорідність, колоїдну та термостабільність одержаної мазі визначали на основі загальноприйнятих методик (ДСТ 29188.0-91) та положень ДФУ.

Результати й обговорення. Температурний режим приготування емульсії – 70 °С – ми обґрунтували, керуючись, що температура плавлення найтугоплавкішого компонента основи – емульгатора ОС-20 – 68 °С. Температуру вище 70 °С застосовувати не доцільно, оскільки може зруйнуватись колоїдно-міцелярна система розчину карбополу (рис. 1).

Результати дослідження методу емульгування показали, що кількість крапель олійної фази розміром до 4 мкм в мазі, отриманій методом зворотного емульгування, становить 20,68 %. Аналогічна ж фракція в мазі, виготовлена методом прямого емульгування, складає 8,23 %. Проте стадія гомогенізації нівелює переваги методу зворотного емульгування, оскільки розміри дисперсної фази емульсій, виготовлених першим і другим методом із застосуванням 20-хвилинного перемішування, практично не відрізняються. Таким чином, для приготування мазі ми обрали метод прямого емульгування, який технологічно простіший.

Залежність швидкості гомогенізації на середнє значення діаметра крапель олійної фази антицелюлітного емульгелю представлена на рисунку 2. На діаграмі видно, що розміри частинок олійної фази інтенсивно зменшуються із наростанням швидкості перемішування. Так, початкове значення середнього діаметра крапель у зразка, виготовленого методом прямого емульгування без гомогенізації, знаходиться у межах 7,2 мкм, а у зразка, гомогенізованого 15 хв із швидкістю 2000 об./хв, вже становить 3,9 мкм.

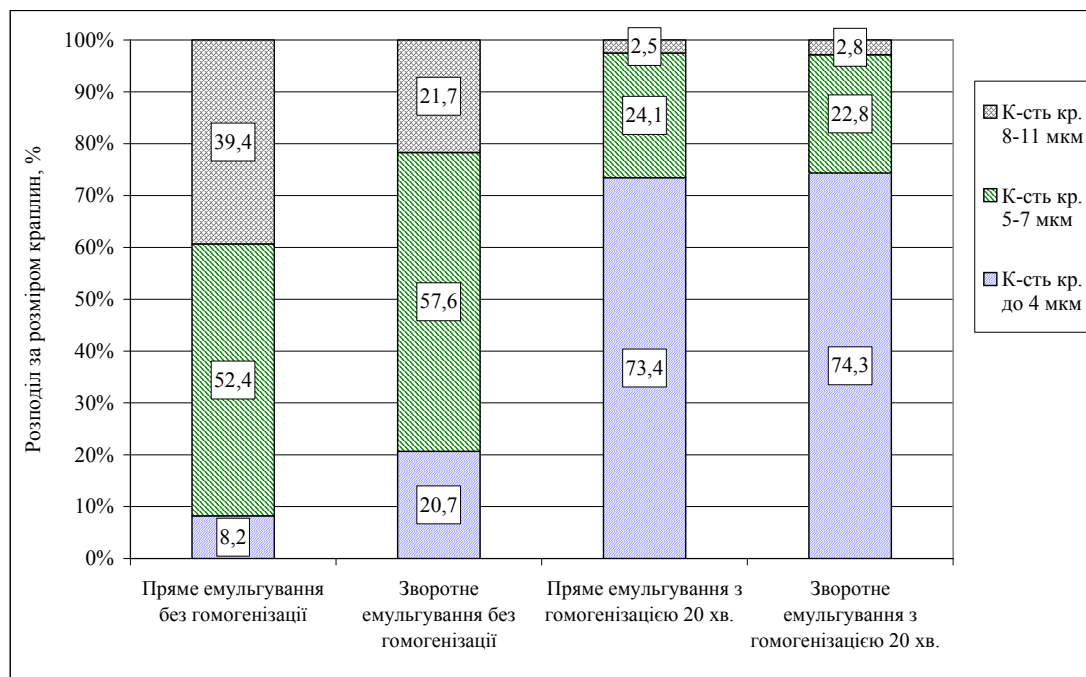


Рис. 1. Вивчення впливу методу емульгування на розподіл крапель олійної фази емульгелевої основи.

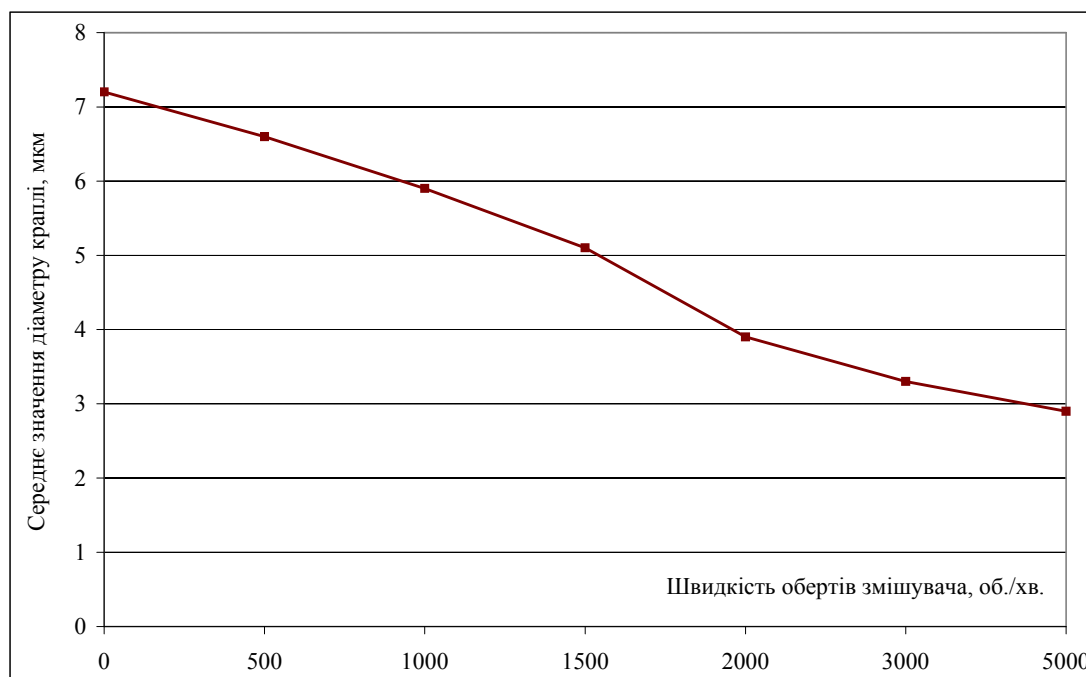


Рис. 2. Дослідження впливу швидкості гомогенізації на середні розміри крапель олійної фази антицелюлітної мазі.

Проте вже з 2000.об/хв спадання величини діаметра крапель сповільнюється, і вже при останній досліджуваній швидкості (5000 об./хв) становить 2,9 мкм. Подальше збільшення інтенсивності перемішування недоцільне, оскільки не призводить до суттєвих змін дисперсності олійної фази. З іншого боку, недоліком надмірної швидкості гомогенізації є підвищена здатність мазей захоп-

лювати бульбашки повітря, що утворює повітряну емульсію, яка є менш стабільною в процесі зберігання. Таким чином, ми обрали швидкість перемішування 2000 об./хв.

Результати експерименту про вивчення впливу часу перемішування на розміри дисперсної фази гетерогенної мазі наведено на рисунку 3. На зображеній діаграмі видно, що зі збільшенням

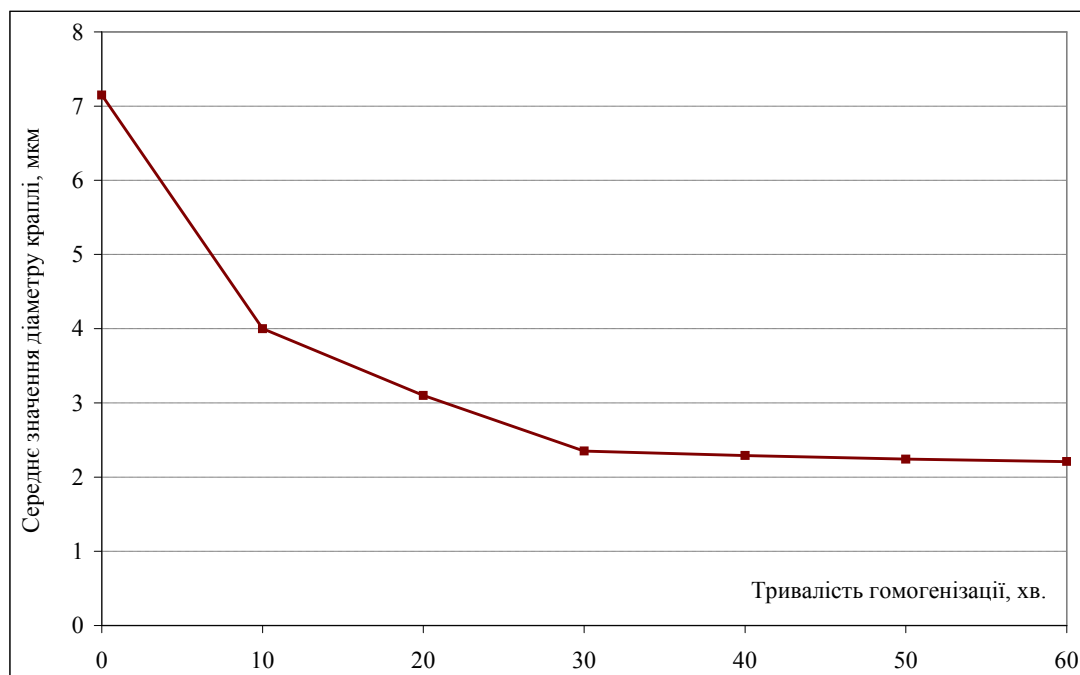


Рис. 3. Дослідження впливу часу гомогенізації на середні розміри крапель олійної фази антицелюлітної мазі.

часу гомогенізації до 30 хв інтенсивно зменшуються розміри середнього діаметра крапель олійної фази від початкового значення 7,15 мкм до значення 2,35 мкм за цей період. Подальше перемішування емульгелю незначно впливає на зменшення дисперсності жирової фази, і на останньому етапі (60 хв гомогенізації) середній діаметр крапель становить 2,21. Тому ми обрали час пе-

ремішування основи електричним змішувачем 30 хв, що економічно і технологічно обґрунтовано.

Отже, результати проведених досліджень показали, що оптимальними параметрами приготування мазі є застосування методу прямого емульгування при температурі 70 °С, при часі та швидкості гомогенізації 30 хв і 2000 об./хв (рис. 4).

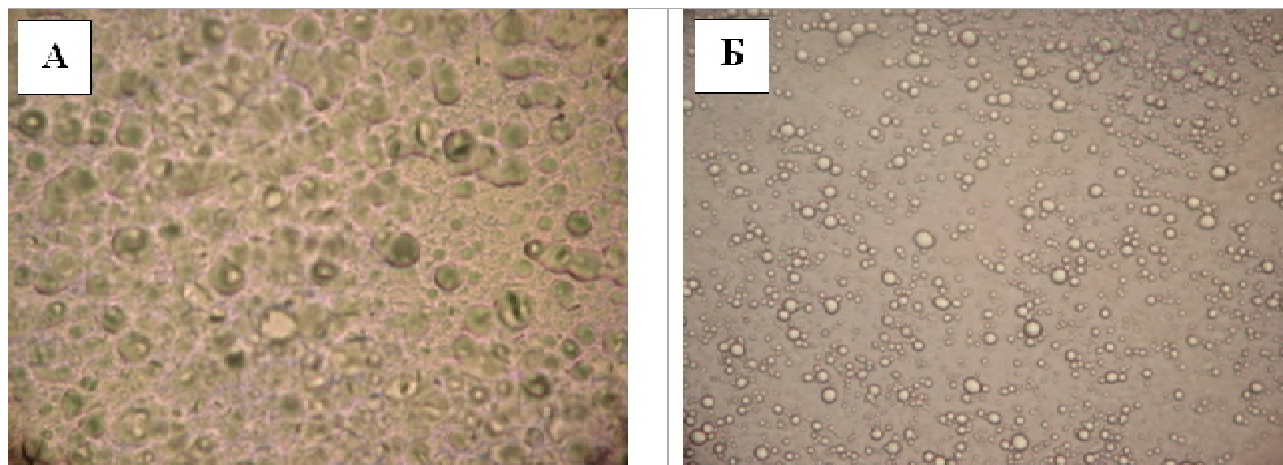


Рис. 4. Дисперсність емульгелю без стадії гомогенізації (А); дисперсність емульгелю, гомогенізованого 30 хв при швидкості змішувача 2000 об./хв (Б).

Обґрунтування введення консерванту та діючих речовин ми доводили наступним чином: оскільки ріст мікроорганізмів інтенсивно відбувається у присутності води, сорбінову кислоту вносили до гідрофільної фази при нагріванні [3]. Спосіб додавання суміші рослинних екстрактів до осно-

ви вивчали, враховуючи їх дисперсність при розтиранні з різними допоміжними рідинами. Результати попередніх мікроскопічних та біофармацевтичних досліджень показали, що оптимальним диспергуючим компонентом при введенні екстрактів до складу основи є спирто-водно-гліце-

ринова суміш (1:6:3) [2]. Леткі ефірні олії додавали наприкінці при температурі не вище 45 °С.

За результатами проведених досліджень роз-

роблено технологічну схему антицелюлітної мазі з рослинними екстрактами та ефірними оліями (рис. 5).

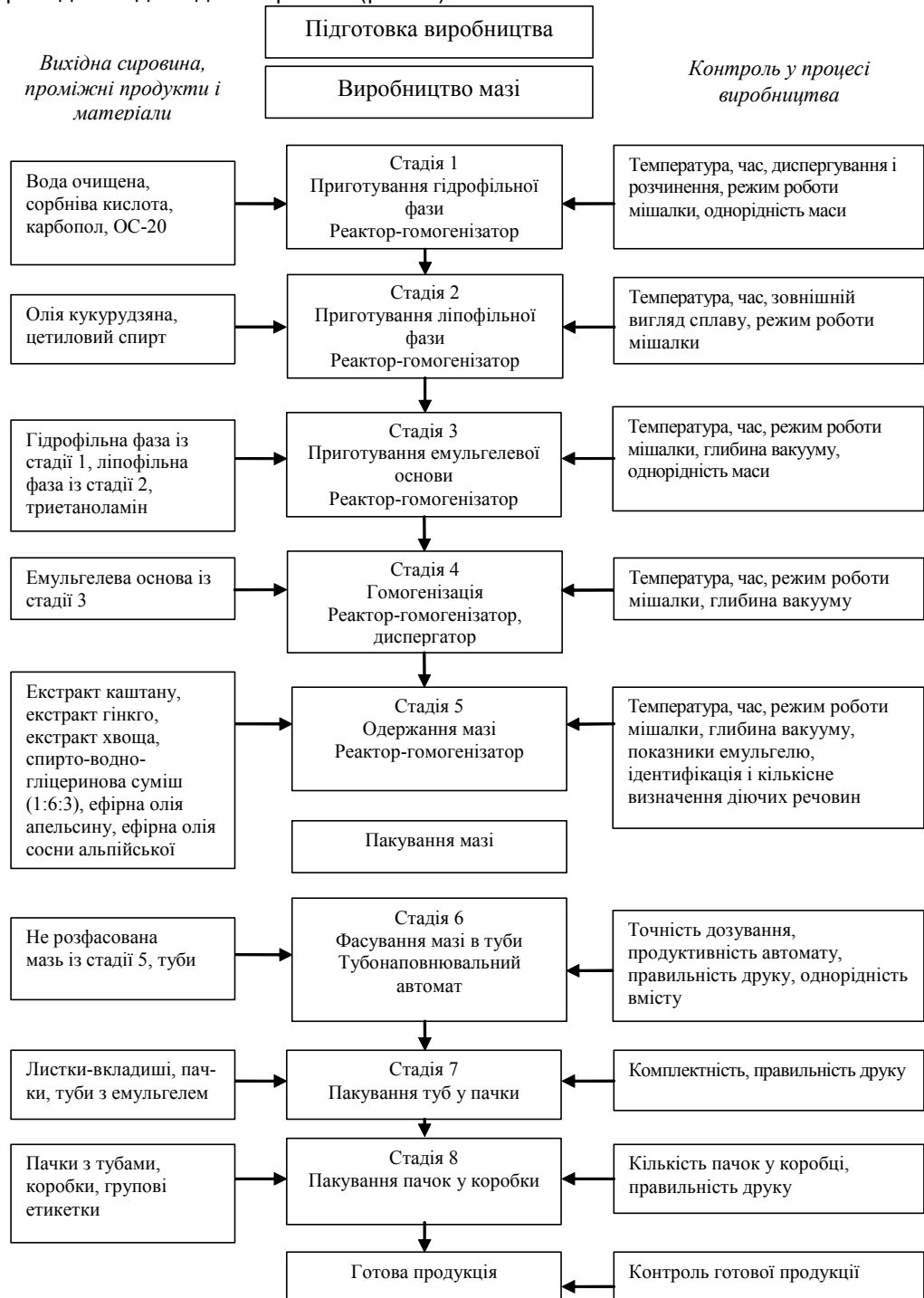


Рис. 5. Технологічна схема антицелюлітної мазі з рослинними екстрактами та ефірними оліями.

Висновки. 1. Визначено технологічні параметри змішування фаз та гомогенізації антицелюлітної мазі, а саме: температурний режим – 70 °С, тип емульгування – пряме (додавання олійної фази до водної), параметри гомогенізації – 30 хв при швидкості мішалки 2000 об./хв.

2. Обґрунтовано оптимальний спосіб введення консерванту та діючих речовин до мазевої основи.

3. Розроблено технологічну схему виробництва антицелюлітної мазі.

Література

1. Вивчення протинабрякової дії антицелюлітного емульгелю / М. І. Гавкалюк, Л. В. Соколова, Л. М. Шеремета [та ін.] // Український медичний альманах. – 2010. – (Т. 13), № 3. – С. 43–45.
2. Гавкалюк М. И. Экспериментальное обоснование способа введения смеси экстрактов в эмульгелевую основу при разработке технологии лекарственно-косметического средства для коррекции целлюлита / М. И. Гавкалюк, Л. В. Соколова. // Украинський журнал клінічної і лабораторної медицини. – 2010. – (Т. 5), №1. – С. 65–68.
3. Гавкалюк М. І. Визначення ефективності консерванту в лікувально-косметичній мазі для корекції целюліту / М. І. Гавкалюк, Л. В. Соколова, Р. В. Куцик // Фармацевтичний часопис. – 2009. – № 3. – С. 42–45.
4. Гавкалюк М. І. Теоретичне обґрунтування вибору діючих речовин у складі мазі для лікування целюліту / М. І. Гавкалюк, Л. В. Соколова // Фітотерапія. Часопис. – 2009. – № 1. – С. 67–70.
5. Гавкалюк М. І. Целюліт та методи його корекції / М. І. Гавкалюк, Н. С. Леочко, О. В. Буянова // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2009. – № 1. – С. 78–81.
6. Лебединець В. О. Розробка складу та технології м'якої лікарської форми з дифторантом: дис. ... канд. фарм. наук: 15.00.01 / В'ячеслав Олександрович Лебединець. – Х., 2003. – 167 с.
7. Павх О. І. Вивчення структурно-механічних властивостей емульгелевих основ. / О. І. Павх, М. І. Гавкалюк, С. М. Запорожська // Фармацевтичний часопис. – 2008. – № 3(7). – С. 19–23.
8. Решетняк Е. Лекторий. Целлюлит / Е. Решетняк // Косметология и аромология. – 2008. – № 1. – С. 10–13.
9. Рубан О. А. Розробка технології мазі з глюкорибіном / О. А. Рубан, Є. В. Гладух // Фітотерапія. Часопис. – 2009. – № 1. – С. 71–74. (104)
10. Савицька С. Б. Фармацевтичні аспекти технології лікувально-косметичних кремів / С. Б. Савицька, Л. Є. Зарума, Л. Ф. Чолій // Фармацевтичний журнал. – 1995. – № 3. – С. 73–75.
11. Ярних Т. Г. Розробка технології екстемпоральних прописів мазей / Т. Г. Ярних, О. В. Лукієнко, О. С. Данькевич // Вісник фармації. – 2002. – № 3(31). – С. 43–46.
12. Cellulite pathophysiology and treatment / M. P. Goldman, P. A. Vacci, G. Leibaschoff [et al.]. – New York: Taylor & Francis. – 2006. – 327 p.
13. Dweck A. C. The natural solution to cellulite / A.C. Dweck // Soap, Perfumery and Cosmetics. – 1995. – Vol.68. – P. 45–49.
14. Draelos Z. D. Cellulite: Etiology and purported treatment / Z. D. Draelos, K. D. Marenus // Dermatologic Surgery. – 1997. – Vol.23. – P. 1177–1181.

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ АНТИЦЕЛЛЮЛИТНОЙ МАЗИ С РАСТИТЕЛЬНЫМИ ЭКСТРАКТАМИ И ЭФИРНЫМИ МАСЛАМИ

М. И. Гавкалюк

Ивано-Франковский национальный медицинский университет

Резюме: на основе проведенных исследований установлены оптимальные технологические параметры приготовления антицеллюлитной мази: температура, метод смешивания фаз, скорость и время гомогенизации, способ введения вспомогательных и активно действующих веществ. Разработана технологическая схема производства препарата в промышленных условиях.

Ключевые слова: целлюлит, мазь, эмульсионная система, технология, параметры эмульгирования.

DEVELOPMENT OF THE TECHNOLOGY OF ANTI-CELLULITE OINTMENT WITH HERBAL EXTRACTS AND ESSENTIAL OILS

М. І. Havkalyuk

Ivano-Frankivsk National Medical University

Summary: on the basis of the carried out experiments the optimal technological parameters of anti-cellulite ointment preparation were established: temperature, method of phase mixing, speed and time of homogenization, route of excipients and active substances administration. The technological scheme of medicine industrial production was developed.

Key words: cellulite, ointment, emulsion system, technology, emulsification parameters.

Рекомендована д. фармац. наук, проф. Т. А. Грошовим

УДК 615.451.16:582.975:001.891.53

ДОСЛІДЖЕННЯ УМОВ ЕКСТРАГУВАННЯ СИРОВИНИ ВАЛЕРІАНИ ЛІКАРСЬКОЇ ЯК АКТИВНОГО КОМПОНЕНТА СУБСТАНЦІЇ «ТРИВАЛУМЕН ФОРТЕ»

© О. О. Добровольний, А. С. Шаламай, Ю. О. Слободянюк

ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Київ

Резюме: умови екстрагування сировини валеріани лікарської досліджено за критеріями оцінки ефективності процесу: вміст сухого залишку та суми сесквітерпенових кислот в екстрактах, вихід екстрактивних речовин та суми сесквітерпенових кислот з екстрагованої сировини. Досліджено залежність даних критеріїв від полярності екстрагента та співвідношення «сировина : екстракт». Визначено оптимальні умови екстрагування сировини валеріани як активного компонента субстанції «ТРИВАЛУМЕН ФОРТЕ». Одержаний за визначених умов екстракт містить не менше 0,25 % суми сесквітерпенових кислот у перерахунку на валеренову кислоту та суху речовину, вихід екстрактивних речовин становить 25 – 30 %.

Ключові слова: валеріана лікарська, корені, екстрагент, екстракт, екстрактивні речовини, сесквітерпенові кислоти, валеренова кислота.

Вступ. Валеріана лікарська – *Valeriana officinalis* L., родини валеріанові *Valerianaceae*, рослина характерна для країн Європи та Азії, натуралізована в північно-східній частині Північної Америки. Як комерційна сировина культивується в Східній Європі, Нідерландах, Бельгії та Німеччині. Сировина валеріани, яку використовують у фармацевтичному виробництві, становить цілі або фрагментовані, висушені підземні частини рослини, що включають кореневища, оточені коренями та столонами. Корені валеріани та її препарати (екстракти, настоянки) описані в провідних фармакопеях світу та монографіях офіційних організацій [3].

Вміст окремих активних речовин коренів валеріани залежить від багатьох чинників: підвиду рослини, її віку, умов вирощування та первинної обробки сировини. Основними ідентифікованими групами речовин коренів валеріани є компоненти ефірної олії (моно- та сесквітерпенові сполуки), іридоїди (валепотріати), флавоноїди, лігнани, аміно- та поліфенольні кислоти, алкалоїди, таніни [4, 5, 7].

Фармакодинамічні дослідження виділених компонентів валеріани свідчать про характерно виражену седативну, антиаритмічну та міорелаксаційну дію сесквітерпенів ефірної олії (валеренова кислота, валеренал, валеранон). Крім того, на відміну від іридоїдів (валепотріатів), зазначені сполуки є більш стабільними і значно довше зберігаються в препаратах. Оскільки валеренова кислота є найактивнішим компонентом ефірної олії, оцінку якості сировини та препаратів валеріани прийнято визначати саме за вмістом валеренової кислоти та її похідних [2].

На сьогодні корені валеріани широкого використовують у виробництві фармацевтичної продукції, зокрема є одним із активних компонентів лікарського засобу «ТРИВАЛУМЕН» виробництва ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ». Терапевтична роль даного компонента в складі препарату – забезпечення, насамперед, седативної дії біологічно активними компонентами валеріани.

Попередній аналіз існуючої технології одержання активної субстанції препарату «Тривалумен» свідчить про можливість підсилення його фармакологічної дії шляхом зміни умов екстрагування біологічно активних компонентів рослинних складників субстанції.

Метою роботи було визначення оптимальних умов екстрагування сировини валеріани як активного компонента субстанції з підсиленою фармакологічною дією «ТРИВАЛУМЕН ФОРТЕ».

Методи дослідження. Як вихідну сировину використовували корені валеріани врожаю 2010 року, спирт етиловий ректифікат та воду очищену. Як метод екстрагування використовували метод фільтраційної екстракції із загальним співвідношенням «сировина : екстракт» 1:10. Попередньо подрібнену сировину окремо екстрагували 93 % (об./об.), 70 % (об./об.), 40 % (об./об.) водно-етанольними екстрагентами за кімнатної температури. Як порівняльний фактор ефективності процесу проводили екстракцію сировини водою очищеною за температури 90–95 °С (умови екстрагування сировини при виробництві субстанції препарату «ТРИВАЛУМЕН»). Процес екстрагування сировини кожним з екстрагентів проводили в однакових умовах (метод та швидкість екстракції, кількість завантаже-

ної сировини та екстрагента). Відбір зразків екстрактів виконували із кроком «сировина : екстракт» 1:1 для кожної з екстракцій. В одержаних зразках визначали вміст сухого залишку, вміст суми сесквітерпенових кислот у перерахунку на валеренову кислоту та суху речовину, вихід екстрактивних речовин та суми сесквітерпенових кислот у перерахунку на валеренову кислоту та суху речовину з екстрагованої сировини.

Вміст сухого залишку в зразках екстрактів визначали за методикою ДФУ [1].

Кількісний вміст сесквітерпенових кислот в окремо зібраних порціях рідких екстрактів, одержаних при відповідному співвідношенні «сировина : екстракт», визначали методом рідинної хроматографії за монографією ЄФ [6] та обчислювали за формулою:

$$X_n = \frac{(S_1 + S_2) \times m_0 \times p \times 500}{S_0 \times V_a \times \omega_n},$$

де S_1 – середнє значення площі піку *кислоти ацетоксивалеренової*, розраховане з хроматограм випробовуваного розчину; S_2 – середнє значення площі піка *кислоти валеренової*, розраховане з хроматограм випробовуваного розчину; S_0 – середнє значення площі піка *кислоти валеренової*, розраховане з хроматограм розчину порівняння; m_0 – маса *EP CRS valerian standardised dry extract*, яку брали для приготування розчину порівняння, г; V_a – об'єм окремо зібраної порції рідкого екстракту із кроком «сировина : екстракт» 1:1, використаної для приготування розчину порівняння, мл; p – вміст *кислоти валеренової у EP CRS valerian standardised dry extract*, %; ω_n – сухий залишок в окремо зібраній порції рідкого екстракту одержаного із кроком «сировина:екстракт» 1:1, %.

Визначення кількісного виходу екстрактивних речовин із рослинної сировини залежно від використаного екстрагента та співвідношення «сировина : екстракт» обчислювали за формулою:

$$D_n = \sum_{n=1}^n \frac{\omega_n \times V_n}{m_c},$$

де V_n – об'єм окремо зібраної порції екстракту, одержаного при відповідному співвідношенні «сировина : екстракт», мл; ω_n – сухий залишок в окремо зібраній порції рідкого екстракту, одержаного із кроком «сировина : екстракт» 1:1 %; m_c – маса рослинної сировини, використаної для екстрагування.

Визначення кількісного вмісту сесквітерпенових кислот у перерахунку на валеренову кислоту та суху речовину в екстрактах, одержаних при певному співвідношенні «сировина : екст-

ракт» відповідним екстрагентом обчислювали за формулою:

$$G_n = \sum_{n=1}^n \frac{x_n \times \omega_n \times V_n}{m_c \times 100},$$

де x_n – кількісний вміст сесквітерпенових кислот в окремо зібраній порції рідкого екстракту, одержаному при відповідному співвідношенні «сировина : екстракт», %; V_n – об'єм окремо зібраної порції екстракту, одержаного при відповідному співвідношенні «сировина : екстракт», мл; ω_n – сухий залишок в окремо зібраній порції рідкого екстракту, одержаного із кроком «сировина : екстракт» 1:1, %; m_c – маса рослинної сировини, яку використано для екстрагування.

Визначення кількісного виходу сесквітерпенових кислот у перерахунку на валеренову кислоту та суху речовину з рослинної сировини залежно від використаного екстрагента та співвідношення «сировина : екстракт» обчислювали за формулою:

$$L_n = \frac{D_n \times G_n}{100},$$

де D_n – кількісний вихід екстрактивних речовин із рослинної сировини при відповідному співвідношенні «сировина : екстракт», %; G_n – кількісний вміст сесквітерпенових кислот при певному співвідношенні «сировина : екстракт», %.

Результати й обговорення. З метою дослідження та визначення оптимальних умов екстрагування визначено критерії оцінки, кількісне значення яких дозволяє оцінити ефективність параметрів процесу. Критеріями оцінки ефективності стали: вміст сухого залишку та вихід екстрактивних речовин, вміст в екстрактах та вихід суми сесквітерпенових кислот з екстрагованої сировини. Дизайн експерименту полягав у дослідженні впливу полярності екстрагента на зазначені критерії, в динаміці зміни співвідношення «сировина : екстракт» від 1:1 до 1:10. Дані показники визначено для кожного з експериментів, в яких змінним параметром була лише полярність екстрагента. Дані наведено в таблиці 1.

Екстракція з використанням як екстрагента 93 % (об./об.) етанолу забезпечує вихід екстрактивних речовин із сировини в межах від 1,06 до 12,44 % при відповідному співвідношенні «сировина : екстракт», водночас вміст сесквітерпенових кислот в екстрактах при зазначених співвідношеннях був у межах від 0,92 до 0,46 % відповідно. Це найвищий вміст серед інших експериментів, що характеризує найбільшу ефективність даного екстрагента щодо сесквітерпенових кислот, проте найменший стосовно виходу екстрактивних речовин із сировини.

Таблиця 1. Експериментальні дані основних критеріїв процесу залежно від співвідношення «сировина : екстракт» та використаного екстрагента

n	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
DER	1:1	1:2	1:3	1:4	1:5	1:6	1:7	1:8	1:9	1:10
V _n , мл	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200
Екстракція сировини 93 % (об./об.) етанолом										
ω _n , %	1,06	1,99	1,87	1,89	1,82	1,22	0,63	0,50	0,74	0,71
X _n , %	0,916	0,766	0,637	0,328	0,327	0,226	0,150	0,141	0,213	0,243
D _n , %	1,06	3,05	4,92	6,81	8,64	9,86	10,49	10,99	11,73	12,44
G _n , %	0,92	0,82	0,75	0,63	0,57	0,53	0,50	0,49	0,47	0,46
L _n , %	0,010	0,025	0,037	0,043	0,049	0,052	0,053	0,053	0,055	0,057
Екстракція сировини 70 % (об./об.) етанолом										
ω _n , %	5,78	5,78	5,02	3,32	3,19	2,97	1,79	0,93	0,64	0,43
X _n , %	0,323	0,280	0,276	0,119	0,076	0,088	0,075	0,052	0,044	0,048
D _n , %	5,78	11,56	16,58	19,91	23,10	26,07	27,86	28,78	29,42	29,85
G _n , %	0,32	0,30	0,29	0,26	0,24	0,22	0,21	0,21	0,20	0,20
L _n , %	0,019	0,035	0,049	0,053	0,055	0,058	0,059	0,059	0,060	0,060
Екстракція сировини 40 % (об./об.) етанолом										
ω _n , %	7,38	7,18	6,11	4,61	3,71	1,88	0,96	0,62	0,47	0,30
X _n , %	0,430	0,261	0,218	0,125	0,126	0,160	0,204	0,201	0,198	0,235
D _n , %	7,38	14,56	20,67	25,28	28,99	30,87	31,83	32,45	32,92	33,21
G _n , %	0,43	0,35	0,31	0,28	0,26	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
L _n , %	0,032	0,050	0,064	0,070	0,074	0,077	0,079	0,080	0,081	0,082
Екстракція сировини водою очищеною при t= 90–95 °С										
ω _n , %	15,21	10,41	4,55	2,37	1,59	1,14	0,83	0,58	0,57	0,64
X _n , %	0,014	0,016	0,046	0,106	0,165	0,292	0,290	0,492	0,547	0,336
D _n , %	15,21	25,62	30,16	32,53	34,13	35,27	36,10	36,68	37,26	37,90
G _n , %	0,01	0,02	0,02	0,03	0,03	0,04	0,05	0,05	0,06	0,07
L _n , %	0,002	0,004	0,006	0,008	0,011	0,014	0,017	0,020	0,023	0,025

Примітки: n – номер зразка, DER – співвідношення «сировина : екстракт»; V_n – об'єм зібраного екстракта із кроком 1:1 (зазначені величини є постійними для всіх експериментів). Маса завантаженої сировини для всіх експериментів становила 200 г попередньо підготовлених коренів валеріани.

Екстракція з використанням як екстрагента 70 та 40 % (об./об.) етанолу, забезпечує майже однаковий вихід екстрактивних речовин з сировини, що становить для 40 % етанолу від 7,38 до 33,21 % і для 70 % від 5,78 до 29,85 % при відповідних співвідношеннях «сировина : екстракт». Вміст сесквітерпенових кислот в екстрактах, одержаних з використанням даних екстрагентів при зазначених співвідношеннях, також лежить в наближених межах і становить для 70 % етанолу від 0,32 до 0,20 % та для 40 % від 0,43 до 0,25 % відповідно.

Екстракція з використанням як екстрагента води забезпечує найбільший вихід екстрактивних речовин із сировини, що лежить у межах від 15,21 до 37,90 % при відповідному співвідношенні «сировина : екстракт», при цьому вміст сесквітерпенових кислот в екстрактах при зазначених співвідношеннях є найнижчим і лежить

в межах від 0,01 до 0,07 % відповідно, що характеризує найнижчу ефективність даного екстрагента щодо сесквітерпенових кислот.

Ефективність екстрагента щодо виходу екстрактивних речовин та суми сесквітерпенових кислот з екстрагованої сировини в динаміці зміни співвідношення «сировина : екстракт» визначали за допомогою діаграм взаємозалежності даних показників (рис. 1, 2).

Як видно з рисунків 1 та 2, найбільш ефективним екстрагентом сировини валеріани є 40 % розчин етанолу, оскільки високий вихід екстрактивних речовин із сировини (від 7,38 до 33,21 %) супроводжується найвищим показником виходу активного компонента (вихід сесквітерпенових кислот в перерахунку на валеренову кислоту та суху речовину складає від 0,032 до 0,082 %).

Розрахунок інтенсивності зміни основних критеріїв процесу екстракції сировини валеріани з

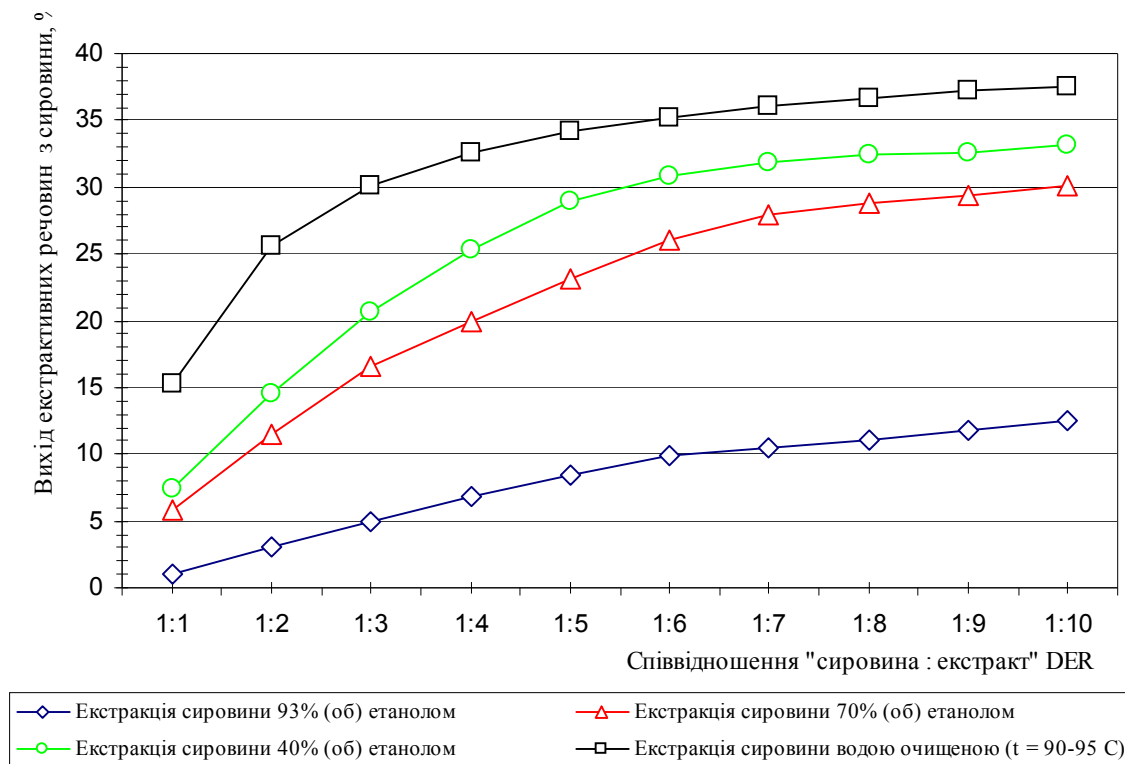


Рис. 1. Динаміка виходу екстрактивних речовин із сировини залежно від полярності екстрагента та співвідношення «сировина : екстракт».

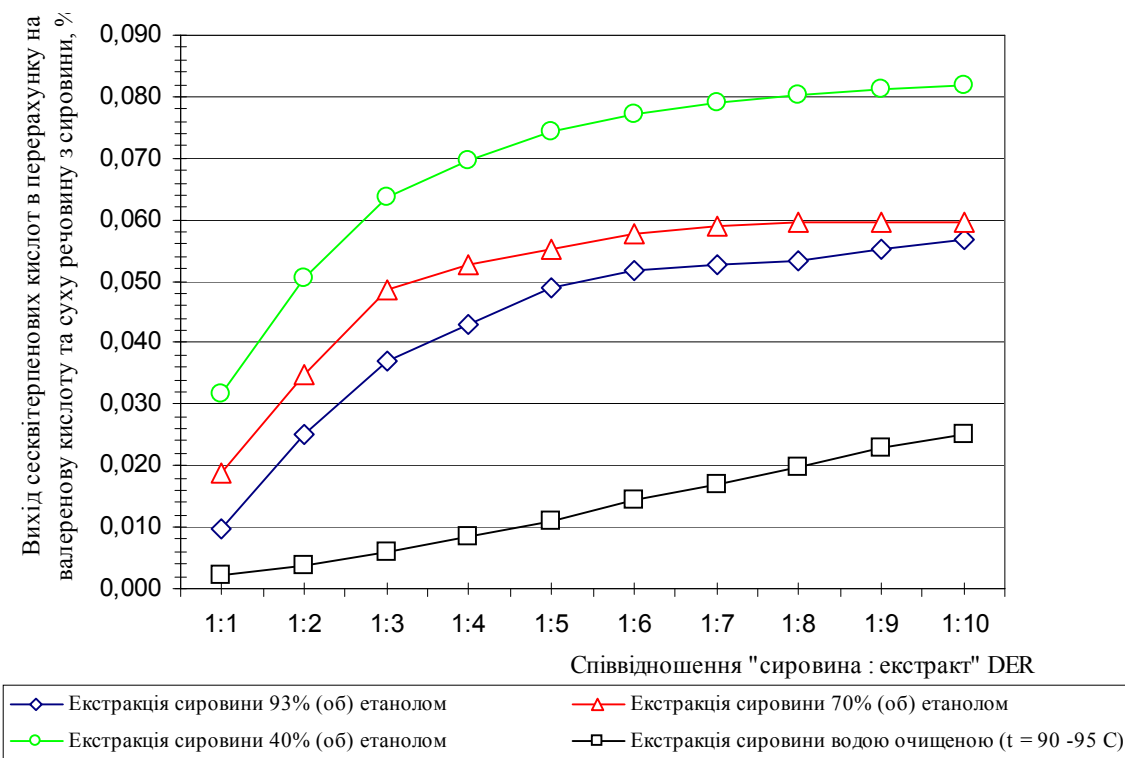


Рис. 2. Динаміка виходу сесквітерпенових кислот у перерахунку на валеренову кислоту та суху речовину з сировини залежно від полярності екстрагента та співвідношення «сировина : екстракт».

використанням 40 % (об./об.) етанолу як екстрагента свідчить, що оптимальне співвідношення «сировина : екстракт» лежить в межах 1 : 4–6.

Таким чином, оптимальними умовами екстрагування сировини валеріани щодо визначених критеріїв оцінки ефективності процесу є екстрагування сировини 40 % (об./об.) розчином етанолу в співвідношенні «сировина : екстракт» в межах 1 : 4–6. Одержаний за таких умов екстракт містить не менше 0,25 % суми сесквітерпенових кислот у перерахунку на валеренову кислоту та суху речовину, а вихід екстрактивних речовин становить 25 – 30 %.

Одержаний за таких умов екстракт за вмістом сесквітерпенових кислот більш ніж у 3,5 раза перевищує екстракт, що одержали з використанням екстрагента води очищеної, яку використовували як екстрагент для одержання субстанції «ТРИВАЛУМЕН». Отже, зазначимо, що визначені умови є оптимальними для

екстрагування сировини валеріани як активного компонента субстанції «ТРИВАЛУМЕН ФОРТЕ», адже саме сесквітерпенові сполуки зумовлюють седативну, антиаритмічну та міорелаксаційну дію препаратів досліджуваної рослини.

Висновки. 1. Досліджено вплив полярності екстрагенту на основні критерії оцінки ефективності процесу екстрагування сировини валеріани (сухий залишок, вихід екстрактивних речовин, вихід та вміст сесквітерпенових кислот) у динаміці зміни співвідношення «сировина : екстракт».

2. Оптимальними умовами екстрагування сировини валеріани як активного компонента субстанції «ТРИВАЛУМЕН ФОРТЕ» є екстрагування сировини 40 % (об./об.) розчином етанолу в співвідношенні «сировина : екстракт» у межах 1 : 4–6.

3. Одержані результати будуть враховані в подальшій розробці технологічного процесу одержання субстанції «ТРИВАЛУМЕН ФОРТЕ».

Література

1. Державна Фармакопея України. – 1-ше вид. – Х.: Державне підприємство «Науково - експертний фармакопейний центр», 2004. – Доповнення 1. – 520 с.
2. Assessment report on Valeriana officinalis L., Radix / Doc. Ref. EMEA/HMPC/167391/2006/. – London: European Medicines Agency, 2007. – P. 22.
3. Barends J. Herbal medicines. – 3-ed. / L. A. Anderson, J. D. Phillipson. – London: Pharmaceutical Press, 2007. – P. 721.
4. Bruneton J. Pharmacology, phytochemistry, medicinal

plants / J. Bruneton. – Paris: Lavoisier, 1995.

5. Hansel R. Valerensuren und Valerenal als Leitstoffe des officinellen Baldrians. Bestimmung mittels HPLC-Technik / R. Hansel, J. Schultz/ Deutsche Apotheker Zeitung, 1982. – 122. – P. 333–340.

6. European Pharmacopoeia. – 7-ed. – Strasbourg: EDQM, 2010. – P. 3357.

7. Morazzoni P. Valeriana officinalis: traditional use and recent evaluation of activity / P. Morazzoni, E. Bombardelli // Fitoterapia – 1995. – Vol. 66. – P. 99–112.

ИССЛЕДОВАНИЕ УСЛОВИЙ ЭКСТРАГИРОВАНИЯ СЫРЬЯ ВАЛЕРИАНЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ В КАЧЕСТВЕ АКТИВНОГО КОМПОНЕНТА СУБСТАНЦИИ «ТРИВАЛУМЕН ФОРТЕ»

А. А. Добровольный, А. С. Шаламай, Ю. А. Слободянюк

ПАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ», Киев

Резюме: условия экстрагирования сырья валерианы лекарственной исследованы по критериям оценки эффективности процесса: содержание сухого остатка и содержание суммы сесквитерпеновых кислот в экстрактах, выход экстрактивных веществ и выход суммы сесквитерпеновых кислот из экстрагируемого сырья. Исследована зависимость данных критериев от полярности экстрагента и соотношения «сырье : экстракт». Определены оптимальные условия экстрагирования сырья валерианы в качестве активного компонента субстанции «ТРИВАЛУМЕН ФОРТЕ». Полученный при установленных условиях экстракт содержит не менее 0,25 % суммы сесквитерпеновых кислот в пересчете на валереновую кислоту и сухое вещество, выход экстрактивных веществ составляет 25–30 %.

Ключевые слова: валериана лекарственная, корни, экстрагент, экстракт, экстрактивные вещества, сесквитерпеновые кислоты, валереновая кислота.

RESEARCH OF EXTRACTION CONDITIONS OF VALERIAN RAW MATERIAL AS AN ACTIVE COMPOUND OF SUBSTANCE "TRIVALUMEN FORTE"

O. O. Dobrovolnyi, A. S. Shalamay, Yu. O. Slobodianiuk

PJSC SIC «Borshchahivskyi CPP», Kyiv

Summary: the assessment criteria of efficiency of the process: content of dry residue and sesquiterpenic acids in the extracts, yield of the extractable matter and sesquiterpenic acids from the extracted drug, for conditions of the extraction of valerian raw material were researched. Dependence of these criteria on extraction solvent polarity and drug to extract ratio was studied. The optimal conditions of the extraction of valerian raw material as an active compound of substance "TRIVALUMEN FORTE" were established. The extract obtaining under such conditions contain not less that 0.25 % of sesquiterpenic acids expressed as valerenic acid (dry extract) and the yield of the extractable matter from the extracted drug is 25–30 %.

Key words: Valeriana officinalis L., roots, extraction solvent, extract, extractable matter, sesquiterpenic acids, valerenic acid.

Рекомендована д. фармац. наук, проф. Т. А. Грошовим

УДК 615.453:615.015.14:615.014.21

ФАРМАЦЕВТИЧНА РОЗРОБКА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ З ВАЖКОРОЗЧИННОЮ СУБСТАНЦІЄЮ – ПРЕПАРАТУ «БОРИЗОЛ» ІЗ ДОВЕДЕНОЮ БІОЕКВІВАЛЕНТНІСТЮ

© О. Е. Щиковський¹, Т. В. Крутських², А. С. Шаламай¹

¹ПАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», Київ

²Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: генеричний лікарський засіб вважають якісним за своїми фармакотерапевтичними властивостями при умові біоеквівалентності щодо брендового препарату. Фармацевтична розробка твердої лікарської форми з важкорозчинною у воді субстанцією потребує науково обґрунтованого підходу до підбору складу допоміжних речовин та ефективних методів технології виробництва. Успіх розробки забезпечується обов'язковим дослідженням кінетики розчинення зразків препарату за тестом «Розчинність» у середовищах наближених до фізіологічних умов розчинення. Завдяки проведеній фармацевтичній розробці препарату з важкорозчинною субстанцією рилузол створено новий генеричний лікарський засіб «Боризол» і доведено його біоеквівалентність щодо брендового засобу «Рілутек».

Ключові слова: фармацевтична розробка, біоеквівалентність, рилузол, рілутек, боризол.

Вступ. Якість генеричного лікарського засобу має закладатися на стадіях фармацевтичної розробки і виробництва при дотриманні умов та вимог виконання відомих директивних правил GxP (GMP, GLP, GCP, GPP). Проте це не гарантує терапевтичну еквівалентність генеричного препарату щодо оригінального лікарського засобу. Різниця у складі допоміжних речовин та виробничому процесі може привести до суттєвих відмінностей у терапевтичній ефективності лікарських препаратів [1, 6, 7].

Досить проблемною є фармацевтична розробка генеричного препарату з важкорозчинною субстанцією, оскільки її обмежена розчинність у водному середовищі шлунково-кишкового тракту може суттєво позначатися на біодоступності і, звичайно, на досягненні оптимального терапевтичного ефекту [8].

Зазвичай, підвищення розчинності таких субстанцій досягають шляхом додавання відповідних допоміжних речовин або з використанням технологічних методів фізичної модифікації субстанції [10, 11]. Процеси розчинення таких субстанцій часто пов'язані з різними механізмами фізико-хімічної взаємодії з їх поверхнею. Здатними покращувати розчинність важкорозчинних субстанцій у водному середовищі є допоміжні речовини-наповнювачі – цукри та багатоатомні спирти, дезінтегранти, солюбілізатори та співрозчинники – полівініл-піролідони, полівініловий спирт, поліетиленгліколи. Фізико-хімічна модифікація поверхні та кристалічного стану субстанції і, зокрема, зменшення розміру частинок чи пе-

реведення її в аморфний стан, також сприяють розчиненню. Позитивно впливає на розчинність субстанцій утворення ними комплексів включення з циклодекстринами, виготовлення дисперсій з відповідними носіями [11].

При фармацевтичній розробці будь-яких препаратів за параметрами кінетики розчинення зразків препарату відслідковується розчинність субстанції, що допомагає для її оптимального розчинення підбирати відповідні допоміжні речовини та технологію виробництва. Тест розчинення є обов'язковим при порівняльному дослідженні розчинності генеричного та оригінального препарату, що містять важкорозчинну лікарську субстанцію, перед початком досліджень з біоеквівалентності [4].

Як відомо, генеричний препарат може досліджуватись на біоеквівалентність при умові дотримання основних фармацевтичних факторів, які зумовлені якістю субстанції, вдалим підбором допоміжних речовин, дотриманням належних технологічних методів виробництва. Усі зазначені вимоги враховували при фармацевтичній розробці лікарського засобу «Боризол», таблетки 50 мг, вкриті плівковою оболонкою, який містить важкорозчинну у воді субстанцію рилузолу для того, щоб провести порівняльні дослідження біоеквівалентності з препаратом «Рілутек», виробництва фірми «Aventis», який використовують при лікуванні бічного аміотрофічного склерозу.

Мета роботи – проведення фармацевтичної розробки генеричного лікарського засобу з

важкорозчинної лікарської субстанції рилузол, який за всіма досліджуваними параметрами є біоеквівалентним щодо препарату порівняння «Рілутек». Показати важливість застосування науково обґрунтованого підбору допоміжних речовин, технологічних методів виробництва, з послідовними дослідженнями розчинності зразків препарату за тестом «Розчинення» при проведенні фармацевтичної розробки лікарського засобу «Боризол» з важкорозчинної субстанції рилузол.

Методи дослідження. Фармацевтичну розробку препарату «Боризол» здійснювали, застосовуючи ресинтезовану субстанцію рилузолу вітчизняного виробництва.

Вибір методу виробництва генеричного препарату передбачав створення якісного лікарського засобу в умовах підвищеної стабільності технологічного процесу. Визначення складу допоміжних речовин зумовлювалось такими критеріями: фармако-технологічними властивостями субстанції, результатами досліджень стабільності препарату в прискореному та довгостроковому режимі зберігання, складом та фармако-технологічними властивостями референтного препарату «Рілутек», технологічним методом виробництва препарату та обладнанням, економічною доцільністю та доступністю допоміжних речовин.

Внаслідок фармацевтичної розробки до складу лікарського препарату підбирали такі допоміжні речовини: наповнювачі – манітол, кальцію гідрофосфат безводний, мікрокристалічна целюлоза, крохмаль, лактози моногідрат; дезінтегранти – натрію кроскармелоза, кроспові-

дон, натрію крохмальгліколят; гліданти та лубриканти – кремнію діоксид колоїдний безводний, тальк, магнію стеарат; плівкові покриття на основі гідроксипропілметилцелюлози.

За тестом «Розчинення» досліджували кінетику розчинення всіх розроблених генеричних зразків та препарату «Рілутек» відповідно до ДФУ [2], використовуючи прилад з кошиком. Середовище розчинення – ацетатний буферний розчин рН 4,5, яке визначено експериментально як найбільш критичне для розчинення таблеток лікарського препарату, що містить важкорозчинну субстанцію рилузол. Кількість субстанції рилузолу, що перейшла у розчин, визначали методом спектрофотометричного аналізу.

Клінічне дослідження біоеквівалентності препарату «Боризол» виконувалось на клінічній базі Клініко-діагностичного центру Національного фармацевтичного університету (м. Харків), а аналітичне дослідження біоматеріалу й статистичний аналіз даних були проведені у Біоаналітичній лабораторії ТОВ «Клінфарм» (Київська обл., м. Ірпінь).

Результати й обговорення. Рилузол – похідне бензотіазолу, білий або злегка жовтуватий порошок, помірно розчинний у водних розчинах з різним значенням рН та проте добре розчинний в органічних розчинниках. Розчинність субстанції рилузол у різних розчинниках було вивчено відповідно до Європейської фармакопеї [9] та ДФУ [2] (табл. 1). За класифікацією БСК, субстанцію рилузол можна віднести до 2 класу речовин з низькою розчинністю та високою проникністю [3].

Таблиця 1. Розчинність субстанції рилузол у різних розчинниках

Розчинник	Розчинність г/л	Результат
Диметилсульфоксид Р	1165,00	Дуже легкорозчинний
96 % спирт Р	1254,92	Дуже легкорозчинний
Метиленхлорид Р	105,00	Легкорозчинний
0,1 М розчин кислоти хлористоводневої	14,17	Помірно розчинний
Вода Р	0,12	Дуже малорозчинний
0,1 М розчин натрію гідроксиду	< 0,060	Практично нерозчинний

Попередніми дослідженнями було визначено, що оптимальною технологією отримання препарату «Боризол» може бути метод прямого пресування з додаванням допоміжних речовин, які здатні забезпечити високу якість лікарського засобу та відтворюваність технології процесу виробництва.

При визначенні складу та технології лікарського препарату враховано дослідження з виготовлення таблетованої форми лікарського засобу на основі рилузолу, що включає змішування активної речовини, взятої в терапевтично визначеній кількості, з іншими інгредієнтами до

утворення сипучої таблеткової маси, таблетування таблеткової маси та покриття таблеток-ядер плівковою оболонкою, описаний у патенті фірми Rhone Poulenc Rorer S. A., France.

За згаданим патентом, лікарський засіб можна отримати відповідно до звичайної технології виробництва таблеток, які містять 50 мг діючої речовини та мають такі допоміжні речовини: манітол, мікрокристалічна целюлоза, повідон, натрієва сіль карбоксиметил крохмалю, тальк, магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний, плівкове покриття (суміш метилгідроксипропіл целюлози, поліетиленгліколю 6000 та

титану діоксиду (72:3,5:24,5) у достатній кількості для покриття плівкою однієї таблетки масою до 254 мг) [5].

Проте звичайне перемішування компонентів не покращує розчинність субстанції рилузол та не дозволяє створити рівномірне розподілення основної діючої речовини в твердій лікарській формі, а перемішування компонентів у потоці

аргону є достатньо складним та дорогим технологічним процесом отримання таблеток препарату [5].

При фармацевтичній розробці ми визначили допоміжні речовини, які змогли забезпечити високу якість та стабільність технологічного процесу виробництва лікарського препарату «Боризол» методом прямого пресування (табл. 2).

Таблиця 2. Допоміжні речовини та їх функціональні властивості у складі препарату «Боризол»

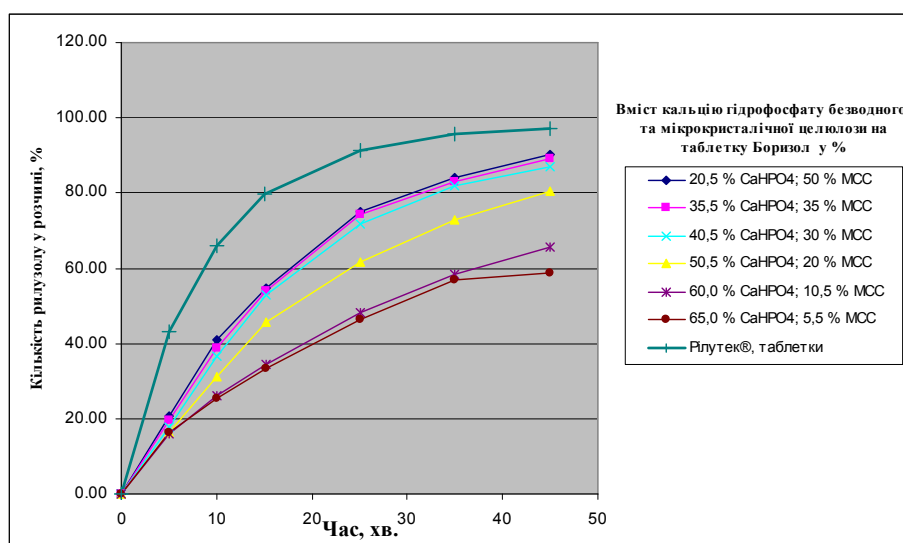
Найменування допоміжних речовин	Функціональне призначення
Кальцію гідрофосфат безводний	Інертний наповнювач, який забезпечує стабільність препарату та застосовується для технології прямого пресування
Мікрокристалічна целюлоза	Наповнювач, виконує функції зв'язуючої речовини, яка покращує міцність таблеток
Натрій кроскармелоза	Дезінтегрант, збільшує швидкість розпадання та розчинення таблеток препарату
Кремнію діоксид колоїдний безводний	Глідант, використовується для покращення плинності таблеткової маси
Магнію стеарат	Лубрикант
Плівкове покриття Opadry II White	Забезпечує захист препарату від світла

Вплив кількості допоміжних речовин у складі таблетки лікарського препарату «Боризол» виявився достатньо важливим при дослідженні кінетики розчинення важкорозчинної субстанції рилузол за тестом «Розчинення».

Дослідження з визначення впливу кількості

кальцію гідрофосфату безводного та мікрокристалічної целюлози на розчинність субстанції рилузол в зразках таблеток показали, що при збільшенні кількості кальцію гідрофосфату у складі таблеток препарату «Боризол» відбувається зменшення розчинності субстанції (рис. 1).

Рис. 1. Залежність швидкості вивільнення субстанції рилузол з таблеток-ядер «Боризол» від кількості кальцію гідрофосфату та целюлози мікрокристалічної у складі препарату.



І, навпаки, швидкість розчинення субстанції рилузол збільшувалась при зменшенні кількості кальцію гідрофосфату безводного та збільшенні кількості мікрокристалічної целюлози. Це можна пояснити тим, що субстанція рилузолу під час змішування таблеткової маси здатна потрапляти у пористу структуру кристалів кальцію гідрофосфату безводного, який теж погано розчиняється в воді. Разом з тим мікрокристалічна целюлоза завдяки своїй здатності набухати покращує розчинність субстанції рилузол в таблет-

ках препарату. Необхідно враховувати, що зменшення кількості солі кальцію у складі таблеток «Боризол» призводить до погіршення плинності таблеткової маси. А це, в свою чергу, погіршує її таблетування та фармако-технологічні показники при виробництві таблеток методом прямого пресування.

Досліджуючи плинність таблеткової маси препарату «Боризол» за тестом ДФУ «Плинність» [2] з різною кількістю кальцію гідрофосфату безводного у складі таблетки, було визначено оптималь-

ну кількість цієї речовини, з урахуванням його впливу на розчинення субстанції рилузолу у складі препарату.

Збільшення кількості дезінтегранту кроскармелози натрію у складі таблетки приводило до

збільшення швидкості розчинення субстанції рилузолу протягом перших 20 хв при дослідженні швидкості її вивільнення з таблеток «Боризолу» (рис. 2).

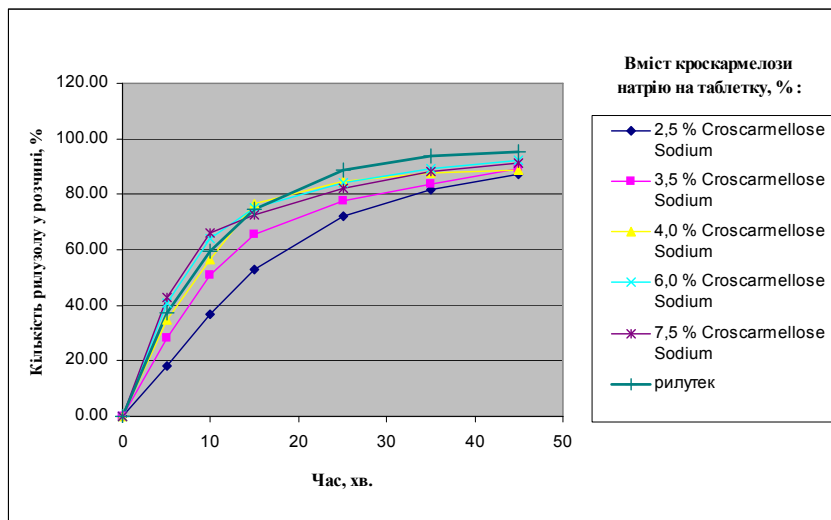


Рис. 2. Залежність швидкості вивільнення субстанції рилузол з таблеток-ядер «Боризол» від кількості дезінтегранту – кроскармелози натрію у складі препарату.

Попереднє подрібнення у шаровому млині суміші субстанції з мікрокристалічною целюлозою сприяло наближенню характеристик кінетики розчинення рилузолу з таблеток-ядер «Боризолу» та референтного препарату «Рілутек» (рис. 3). Серія 1, таблеток-ядер – одержано

шляхом простого змішування компонентів таблеткової маси. Серія 2 – одержана шляхом попереднього подрібнення суміші субстанції рилузол з мікрокристалічною целюлозою та подальшим змішуванням з компонентами таблеткової маси.

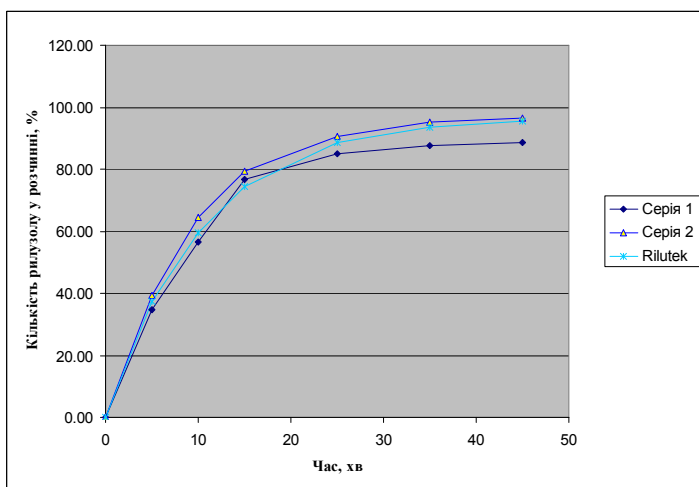


Рис. 3. Швидкості вивільнення субстанції рилузол з таблеток-ядер «Боризол» залежно від методу одержання.

За допомогою досліджень встановлено, що значне покращення плинності таблеткової маси препарату «Боризол» відбувається з використанням 1,0 – 1,5 % кількості кремнію діоксиду колоїдного у її складі, а оптимальне значення стійкості таблеток до роздавлювання складає 50 – 90 Н, яке забезпечує подібність кінетики вивільнення субстанції рилузол з таблеток «Боризол» до референтного препарату «Рілутек» та гарантує стабільну якість препарату при промисловому виробництві.

Таким чином, результати проведених досліджень визначили очевидну доцільність підтвердження біоеквівалентності генеричного препарату відповідно до сучасних вимог [4]. За результатами кінетики розчинення субстанції рилузол з генеричного та оригінального препарату, у трьох тестових середовищах величини коефіцієнтів подібності були в межах прийнятності, і це дозволяло розпочати дослідження з біоеквівалентності.

Дослідження з вивчення біоеквівалентності препаратів «Боризол» та «Рілутек» проводила

з участю 26 здорових добровольців обох статей віком 18–45 років включно, які відповідали критеріям включення/не включення.

Висновки щодо біоеквівалентності препаратів зроблено на підставі підходу, який базується на 90 % довірчих інтервалах для відношення середніх значень параметрів $C_{\text{макс}}$ та AUC_{0-t} для препарату, що досліджували та референтного препарату, оцінених при виконуванні процеду-

ри статистичного аналізу. Препарати вважають біоеквівалентними, якщо 90 % довірчий інтервал для геометричного середнього, розрахованого для індивідуальних відношень логарифмічно перетворених значень $C_{\text{макс}}$ та AUC_{0-t} , знаходиться у межах 0,80–1,25 (80 – 125 %).

Основні фармакокінетичні параметри (середні) досліджуваного препарату «Боризол» та референтного «Рілутек» наведено в таблиці 3.

Таблиця 3. Фармакокінетичні параметри (середні) препаратів

Препарати	$C_{\text{макс}}$	$t_{\text{макс}}$	AUC_{0-t}	$AUC_{0-\infty}$	AUC_{0-t}	$K_{\text{ел}}$	$t_{1/2}$
Боризол	151,01	1,13	668,75	737,65	90,65%	0,0613	11,78
Рілутек	138,00	0,95	630,17	698,99	90,53%	0,069	11,22

На підставі одержаних даних розраховано довірчі інтервали основних фармакокінетичних параметрів $C_{\text{макс}}$ та AUC_{0-t} , які складають 91,43–119,88 % та 97,19–114,87 % відповідно. Отримані результати відповідають загальноприйнятому критерію біоеквівалентності та вимогам протоколу даного дослідження – довірчий інтервал для геометричного середнього, розрахованого для індивідуальних відношень логарифмічно перетворених значень $C_{\text{макс}}$ та AUC_{0-t} знаходиться у межах 0,80–1,25 (80–125 %). Таким чином, можна зробити висновок, що для генеричного лікарського засобу «Боризол», (виробник ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ») біоеквівалентність

вважається встановленою щодо референтного препарату «Рілутек», виробництва фірми «Aventis».

Висновки. Фармацевтична розробка генеричного препарату «Боризол» (таблетки вкриті оболонкою по 50 мг) на основі важкорозчинної субстанції рилузол довела доцільність застосування науково обґрунтованого підбору фармацевтичних критеріїв формування складу допоміжних речовин та технологічних методів виробництва, залучення сучасних фізико-хімічних методів дослідження проміжних та кінцевих продуктів при створенні нового лікарського засобу з доведеною біоеквівалентністю.

Література

1. Биологическая доступность лекарственных средств: принципы и проблемы // Докл. науч. группы ВОЗ, № 536. – Женева: ВОЗ, 1975.
2. Державна Фармакопея України / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-ше вид. – Харків: PIPEГ, 2001. – С. 556 с., Доповнення 1. – Харків: PIPEГ. – 2004. – 520 с., Доповнення 2. – Харків: PIPEГ. – 2008. – 608 с.
3. Компендиум 2011 — Лекарственные препараты / под ред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторова. – К. : Морисон, 2011. – 2320 с.
4. Настанова з клінічних досліджень. Лікарські засоби. Дослідження біодоступності та біоеквівалентності (Настанова 42-7.1:2005). – К. : МОЗ України, 2005.
5. Пат. EP0558861 A1. A61K 31/425. Application de lamino-2-trifluoromethoxy-6-benzothiazole (Riluzole) pour obtenir un medicament destine au traitement destine au traitement des maladies du motoneurone / Louvel, Erik; заявл. 22.10.2002; опубл. 17.02.2003, Бюл. № 93/36
6. Тенцова А. И. Лекарственная форма и терапевти-

- ческая эффективность лекарств / А. И. Тенцова, И. С. Аджигин. — М. : Медицина, 1974.
7. Холодов Л. Е. Клиническая фармакокинетика / Л. Е. Холодов, В. П. Яковлев. — М. : Медицина, 1985. — 464 с.
8. Amidon G. L. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability / G. L. Amidon // Pharm. Res. – 1995. – Vol. 12. – P. 413–420.
9. European Pharmacopoeia. – 7-th Ed. – Strasbourg: Council of Europe, 2010.
10. Gowthamarajan K. Dissolution Testing for Poorly Soluble drugs: A Continuing Perspective / K. Gowthamarajan, K. Sachin // Dissolution Technologies. – August 2010. – P. 24 – 32.
11. Mohanachandran P. S. Enhancement of solubility and dissolution rate: an overview / P. S. Mohanachandran, P. G. Sindhumol, T. S. Kiran // Pharmacie Globale. – 2010. – Vol. 4 (11).

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА С ТРУДНОРАСТВОРИМОЙ СУБСТАНЦИЕЙ – ПРЕПАРАТА «БОРИЗОЛ» С ПОДТВЕРЖДЕНИЕМ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ

А. Э. Щиковский¹, Т. В. Крутських², А. С. Шаламай¹

¹ПАО НПЦ «Борщаговский химико-фармацевтический завод», Киев

²Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: генерическое лекарственное средство считают качественным по своим фармакотерапевтическим свойствам при условии биоэквивалентности по отношению к брендовому препарату. Фармацевтическая разработка твердой лекарственной формы с труднорастворимой в воде субстанцией требует научно обоснованного подхода к выбору вспомогательных веществ и эффективных методов технологии производства. Успех разработки обеспечивается обязательными исследованиями кинетики растворения образцов препарата по тесту «Растворение» в средах, приближенных к физиологическим условиям растворения. Благодаря проведенной фармацевтической разработке препарата с труднорастворимой субстанцией рилузол создано новое генерическое лекарственное средство «Боризол» и доказано его биоэквивалентность по отношению к брендовому препарату «Рилутек».

Ключевые слова: фармацевтическая разработка, биоэквивалентность, рилузол, рилутек, боризол.

PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT OF THE DRUG WITH SLIGHTLY SOLUBLE SUBSTANCE – MEDICINE «BORIZOL» WITH CONFIRMED BIOEQUIVALENCE

¹O. E. Shchykovskiy, ²T. V. Krutskiyh, ¹A. S. Shalamay

¹PISC SIC "Borshchahivskiy Chemical Pharmaceutical Plant", Kyiv

²National University of Pharmacy, Kharkiv

Summary: generic drug is considered of high quality according to its pharmacological properties in the conditions of bioequivalence in comparison with the brand medicine. Pharmaceutical development of solid dosage form of sparingly soluble in water substance requires scientifically based approach to the selection of excipients and efficient methods of production technology. The success of the development is provided by the necessary study of the kinetics of dissolution of the medicine under the test "Dissolution" in the media closed to the physiological conditions of dissolution. Due to this pharmaceutical medicine development with slightly soluble substance riluzole a new generic medicine Borizol created and proved its bioequivalence with respect to the brand medicine Rilutek.

Key words: pharmaceutical development, bioequivalence, riluzole, Rilutek, Borizol.

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

УДК 615.014.21:615.272.4

ВИВЧЕННЯ ФАРМАКО-ТЕХНОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ АЦЕТОСУКЦИНАТ ГІДРОКСИПРОПІЛМЕТИЛЦЕЛЮЛОЗИ ПРИ СТВОРЕННІ ТАБЛЕТОК МЕТОДОМ ПРЯМОГО ПРЕСУВАННЯ

© О. В. Тригубчак

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Резюме: досліджено вплив трьох зразків ацетосукцинат гідроксипропілметилцелюлози на властивості мас для таблетування і фармако-технологічні показники кишково-розчинних таблеток кислоти ацетилсаліцилової, отриманих методом прямого пресування.

Ключові слова: ацетосукцинат гідроксипропілметилцелюлози, Shin-Etsu AQOAT, кишково-розчинні таблетки, метод прямого пресування, кислота ацетилсаліцилова.

Вступ. Для створення кишково-розчинних таблеток використовують метод плівкового покриття [1]. При цьому виникає необхідність проведення стадій приготування плівкоутворювального розчину і нанесення оболонки.

З метою створення кишково-розчинного покриття використовують плівкоутворювальні матеріали, які наносять на таблетки із середовища органічних або водних розчинів [8]. При виготовленні кишково-розчинних таблеток з використанням полімерів, які наносять із середовища органічних розчинників, виникає необхідність їх вловлювання і регенерації. При використанні водних розчинів Eudragit є обмеження температури висушування таблеток, що покриваються.

Для отримання кишково-розчинних таблеток шляхом введення полімерних матеріалів у таблетну масу використовують метод вологої грануляції. При цьому малорозчинні в шлунковому соку лікарські речовини зволожують розчином полімеру, що має кишково-розчинні властивості. Цей метод має обмеження у фармацевтичній технології, оскільки може бути використаний тільки для лікарських засобів зі специфічними властивостями, крім цього, волога грануляція не завжди бажане явище у виробництві таблеток.

Для скорочення технологічних стадій виробництва таблеток вивчено можливість отримання кишково-розчинних таблеток методом прямого пресування шляхом введення спеціальних полімерних матеріалів у таблетну масу. З метою надання таблеткам стійкості в шлунковому соку та забезпечення розпаданя в кишковому соку використовували ацетосукцинат гідроксипропілметилцелюлози. Продукт запропоновано японською фірмою Shin-Etsu Chemical Co., випускається під торговою назвою Shin –

Etsu AQOAT і рекомендується для кишково-розчинного водного покриття та водного пролонгованого покриття. Це дрібний (з середнім розміром частин приблизно 5–10 нм) білий або жовтувато-білий порошок чи пелети без запаху або має слабкий ацетатнокислий аромат, без смаку. Порошок має постійну вологість близько 5,8 % при температурі 25 °C і відносній вологості 67 %. Злегка гігроскопічний.

Комерційно доступні декілька зразків ацетосукцинат гідроксипропілметилцелюлози, що відрізняються рН середовищем, в якому розпадається полімер (низьке – L, середнє – M і високе – H) і переважним розміром частинок (дрібний порошок – F або вільнотекучі гранули – G). Сорти F ацетосукцинат гідроксипропілметилцелюлози розчинні у водній дисперсії, а для сортів G застосовується органічний розчин. Сорт AS-L – розчинний при нижчих значеннях рН ($\geq 5,5$) і зазвичай використовується у твердих лікарських формах, які розпадаються у верхньому відділі кишечника; сорт AS-M – розчинний при нейтральному рН ($\geq 6,0$) і використовується для покриття; сорт AS-H розчинний при підвищеному значенні рН ($\geq 6,5$) та застосовується при виготовленні пролонгованих препаратів [7, 8].

Об'єкт дослідження – кислота ацетилсаліцилова, що має здатність до прямого пресування, а також вимагає кишково-розчинної лікарської форми.

Методи дослідження. Кишково-розчинні таблетки кислоти ацетилсаліцилової виготовляли методом прямого пресування. Технологію здійснювали за всіма правилами змішування без додаткового подрібнення. До суміші маси для таблетування вводили додатковий інгредієнт ацетосукцинат гідроксипропілметилцелюлози (А). Для дослідження використовували

ли три зразки Shin – Etsu AQOAT: a_1 – Shin-Etsu AS-MF, a_2 – Shin-Etsu AS-LF, a_3 – Shin-Etsu AS-HF. У групу ковзних речовин включили тальк (b_1), аеросил (b_2), крохмаль картопляний (b_3). Групу змащувальних речовин склали кальцію стеарат (c_1), магнію стеарат (c_2), кислота стеаринова (c_3). Також досліджували різні зразки мікрокристалічної целюлози d_1 – МКЦ 101, d_2 – МКЦ 102, d_3 – МКЦ НД 90, d_4 – МКЦ 15). Серед них також d_5 – Ludipress, d_6 – Arbocel P 290, d_7 – Arbocel P 300, d_8 – Prosolv SMCC 90 і d_9 – лактоза. У групі розпушувальних речовин вивчали модифіковані крохмалі типів P 0100 (e_1), P 3500 (e_2), P 5000 (e_3), 1000 (e_4), натрію кроскармелозу (e_5), речовини на основі полівінілпіролідону: Polyplasdon XL-10 (e_6), Kollidon 90 (e_7), Kollidon CL(e_8), Kollidon 17 PF(e_9).

При складанні рецептури кишково-розчинних таблеток кислоти ацетилсаліцилової як план експерименту використали п'ятифакторний план на основі латинського кубу другого порядку [5]. Дизайн дослідження наведено в таблиці 1. Для визначення здатності одержаного порошку до пресування досліджували його фармако-технологічні показники: y_1 – насипну густину маси для таблетування в градуйованому циліндрі ($V = 100$ мл) [4 (2.9.34)], y_2 – густину після усадки [4 (2.9.34)]. Схильність порошку до пресування характеризується ступенем здатності до стискання порошку (y_3) і визначається за допомогою показника здатності до стискання та коефіцієнта Гауснера (y_4) [4 (2.9.34, 2.9.36)]. Важливість міжчасткових взаємодій, що визначають плинність порошку, також можна оцінити за значенням швидкості течії через насадку (y_5) [4 (2.9.36)].

Отримані маси для таблетування пресували на таблетній машині ударного типу марки Engler TRK 12 з використанням двояковипуклих пуансонів діаметром 7 мм, середня маса таблеток 0,14 г. Усі серії таблеток, отриманих методом прямого пресування, досліджували двічі за оцінкою процесу пресування (y_6), зовнішнім виглядом (y_7), однорідністю маси для одиниці дозованого лікарського засобу (y_8) [2 (2.9.5)]. Механічну міцність досліджуваних таблеток визначали за показниками стійкості до роздавлювання (y_9) [3 (2.9.8)] та стираності таблеток без оболонки (y_{10}) [1 (2.9.7)]. Особливу увагу приділяли розпаданню кишково-розчинних таблеток в фосфатному буферному розчині 6,8 після їх стійкості 120 хв у середовищі 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої (y_{11}) [3 (2.9.1)]. Розчинення запропонованих таблеток проводили згідно з вимогами ДФУ (2.9.3) [3]. При цьому використовували кошик, що обертається зі швидкістю 100 об./хв, з лопаттю – 75 об./хв. Темпе-

ратура середовищ розчинення (0,1 М розчину кислоти хлористоводневої і фосфатного буферного розчину рН 6,8) становила ($37 \pm 0,5$) °С. Пробі відбирали через 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 120 хвилин. Кількісний вміст кислоти ацетилсаліцилової у середовищі розчинення визначали спектрофотометрично.

Якість таблеток кислоти ацетилсаліцилової в процесі зберігання контролюється за допомогою кількісного визначення вмісту вільної кислоти саліцилової (y_{12}). Отримані таблетки, що зберігали впродовж 2 років при температурі (20 ± 5) °С в щільно закупореній тарі, випробовували спектрофотометрично на основі вимірювання оптичної густини комплексу кислоти саліцилової з іонами феруму (III).

Результати випробувань мас для таблетування і таблеток кислоти ацетилсаліцилової наведено в таблиці 1.

За результатами експериментальних даних будували ранжовані ряди переваг і робили висновки про вплив досліджуваних зразків Shin – Etsu AQOAT на основні фармако-технологічні показники.

Результати й обговорення. Поведінка суміші порошоків під час пресування визначається міжчастковими взаємодіями, що впливають на насипні властивості порошку, визначається порівнянням насипної густини і густини після усадки даної маси для таблетування. Отримані результати визначення насипної густини досліджуваної маси для таблетування піддавали статистичній обробці. $F_{\text{експ.}}$ експериментальних даних було більшим $F_{\text{табл.}}$ при $p = 0,05$. Це дозволило зробити висновок, що введення до складу порошку Shin-Etsu AS-LF забезпечує насипну густину 0,6103 г/мл. При додаванні Shin-Etsu AS-HF цей показник склав 0,6047 г/мл, а Shin-Etsu AS-MF – 0,6033 г/мл. Отже, найкращі результати насипної густини характерні масі для таблетування з Shin-Etsu AS-LF.

За впливом на густину після усадки ентеросолюбільні ефіри целюлози можна проранжувати у наступній послідовності: Shin-Etsu MF > Shin-Etsu LF > Shin-Etsu HF. Найкращі показники густини після усадки (0,2324 г/мл) демонструє маса для таблетування з Shin-Etsu AS-MF. Shin-Etsu AS-LF забезпечує цей показник на рівні 0,2160 г/мл. Їм дещо поступається Shin-Etsu AS-HF, що характеризується значенням густини після усадки 0,2146 г/мл.

Досліджувані маси для таблетування за впливом на показник стискання можна ранжувати таким чином: Shin-Etsu AS-LF > Shin-Etsu AS-HF > Shin-Etsu AS-MF, оскільки забезпечували середнє значення показника стискання 8,14 %; 7,62 %; 7,54 % відповідно. Коефіцієнт Гауснера

Таблиця 1. План експерименту та результати досліджень мас для таблетування і таблеток кислоти ацетилсаліцилової кислоти

Примітки: Y_1 – насипна густина, г/мл; Y_2 – густина після усадки, г/мл; Y_3 – показник стисливості, %; Y_4 – коефіцієнт Гауснера; Y_5 – швидкість течії через насадку, 100 г/с; Y_6 – пресування, бали; Y_7 – зовнішній вигляд, бали; Y_8 – однорідність маси, %; Y_9 – стійкість до роздавлення, Н; Y_{10} – стираність, %; Y_{11} – розпадання, хв; Y_{12} – кількість вільної кислоти саліцилової, %.

для суміші порошків з Shin-Etsu AS-LF рівний 1,0894. Shin-Etsu AS-MF характеризується значенням коефіцієнта Гауснера 1,0818, а Shin-Etsu AS-HF – 1,0831. Отже, Shin-Etsu AS-LF має найкращий ступінь стискання за рахунок взаємодії між частинками.

Серед ентросолюбільних ефірів целюлози найкращі показники швидкості течії порошкової маси забезпечує додавання в масу для таблетування Shin-Etsu AS-MF (57,11 г/с). Shin-Etsu AS-LF має значні переваги за впливом на цей показник над Shin-Etsu AS-HF, оскільки забезпечує середнє статистичне значення плинності 55,94 г/с проти 54,03 г/с. Проте усі досліджувані маси для таблетування спостерігалися дуже хорошою (відмінною) плинністю за класифікацією Карра [7].

Оскільки запропоновані таблетки повинні бути стійкими в кислому середовищі та розпадатися в шлунковому соку, то їх розчинення прямо пропорційно залежить від прикладеної сили тиску в процесі таблетування. Усі серії досліджуваних таблеток пресувалися добре, не підлипали до прес-інструменту, таблетування оцінювали за 5-бальною шкалою. Маси для таблетування, до складу яких введено Shin-Etsu AS-MF, пресувалися відмінно і отримали 5 балів. Результати статистичної обробки даних пресування таблеток показали, що Shin-Etsu AS-HF забезпечує процес таблетування на 4,94 бала. Shin-Etsu AS-LF дозволяє пресувати таблетки на 4,89 бала. Ранжований ряд переваг ентросолюбільних ефірів целюлози для процесу таблетування має такий вигляд: Shin-Etsu AS-MF > Shin-Etsu AS-HF > Shin-Etsu AS-LF.

Спресовані таблетки оцінювали за зовнішнім виглядом за 5-бальною шкалою. При цьому експерти виставляли оцінку «5» у випадку рівної, блискучої, гладкої поверхні з обох боків, без вкраплень і без пошкоджених країв. Оцінку «4» – при появі вкраплень на поверхні, коли поверхня гладка, блискуча тільки з одного боку. Оцінку «3» – при нерівності країв поверхні, при появі незначних вкраплень, коли поверхня виявлялася шорсткою і неблискучою. Результати дисперсійного аналізу даних за оцінкою зовнішнього вигляду таблеток показали, що на цей показник суттєво впливали ентросолюбільні ефіри целюлози, тому було проведено їх порівняння за допомогою критерію Дункана [5]. Отримані результати дозволили стверджувати, що найкращий зовнішній вигляд мали таблетки, до складу яких входили Shin-Etsu AS-MF, їх оцінено на 4,22 бала. Дещо нижчі оцінки зовнішнього вигляду (3,78 бала) отримали таблетки, що вміщували Shin-Etsu AS-LF. За впливом на цей показник їм поступається Shin-Etsu AS-HF зі значенням 3,5 бала.

У результаті досліджень встановлено, що досліджувані допоміжні речовини проявляють статистичну значущість на показник однорідності маси для одиниці дозованого лікарського засобу. Домінуючий вплив на однорідність маси таблеток кислоти ацетилсаліцилової має Shin-Etsu AS-HF, оскільки забезпечує відносно стандартне відхилення 4,349 %. Ентросолюбільні ефіри целюлози марки Shin-Etsu AS-LF мають кращі показники однорідності маси (4,484 %) порівняно з Shin-Etsu AS-MF, що характеризується однорідністю маси 4,989 %.

Найбільшу стійкість до роздавлювання (82,78 Н) мають таблетки, до складу яких входять ентросолюбільні ефіри целюлози типу AS-MF. Їм дещо поступаються таблетки з Shin-Etsu AS-LF і забезпечують середню стійкість таблеток до роздавлювання на рівні 79,94 Н. Найнижчі показники стійкості до роздавлювання 79,22 Н відмічено при додаванні в масу для таблетування Shin-Etsu AS-HF.

Вивчені сорти Shin-Etsu AQOAT впливають на стиранисть таблеток таким чином: AS-MF > AS-HF > AS-LF. Найменший показник стиранисті 0,584 % одержали у таблетках, що вміщували Shin-Etsu AS-MF. При додаванні у таблетну масу Shin-Etsu AS-HF спостерігаються дещо вищі результати стиранисті 0,765 %. Найбільше стираються таблетки з Shin-Etsu AS-LF (1,053 %).

Резистентність таблеток до впливу кислотних чинників травного соку шлунка забезпечувалася за рахунок фізико-хімічних властивостей ацетосулцинат гідроксилметилцелюлози і сили зчеплення мікрочастинок інгредієнтів у масі таблетногo засобу. Остання корегується відповідно до фізичних закономірностей механічної взаємодії поверхонь інгредієнтів таблетної маси. При порівнянні впливу вивчених ентросолюбільних ефірів целюлози на розпадання таблеток кислоти ацетилсаліцилової можна побудувати ранжований ряд переваг: AS-LF > AS-MF > AS-HF. Тобто, найшвидше у фосфатному буферному розчині 6,8 розпадаються таблетки, що містять Shin-Etsu AS-LF, середній час розпадання становив 10,17 хв. Таблетки, до складу яких вводили Shin-Etsu AS-MF, розпадалися впродовж 12,06 хвилини. Суттєво погіршує розпадання (16,44 хв) таблеток використання Shin-Etsu AS-HF.

Методом спектрофотометричного аналізу визначено вміст специфічної домішки в кількості 0,7933 % у таблетках, до складу яких входило Shin-Etsu AS-MF. Shin-Etsu AS-HF дозволяло визначити середнє значення вільної кислоти саліцилової на рівні 0,8394 %. Досліджувані таблетки, що містили Shin-Etsu AS-LF, демонстрували значення цього показника на рівні 1,0089 %.

За допомогою функції бажаності для подальших досліджень було відібрано Shin-Etsu AS-MF. Динаміку вивільнення кислоти ацетилсаліци-

лової із запропонованих таблеток, до складу яких введено Shin-Etsu AS-MF, зображено графічно на рисунку 1.

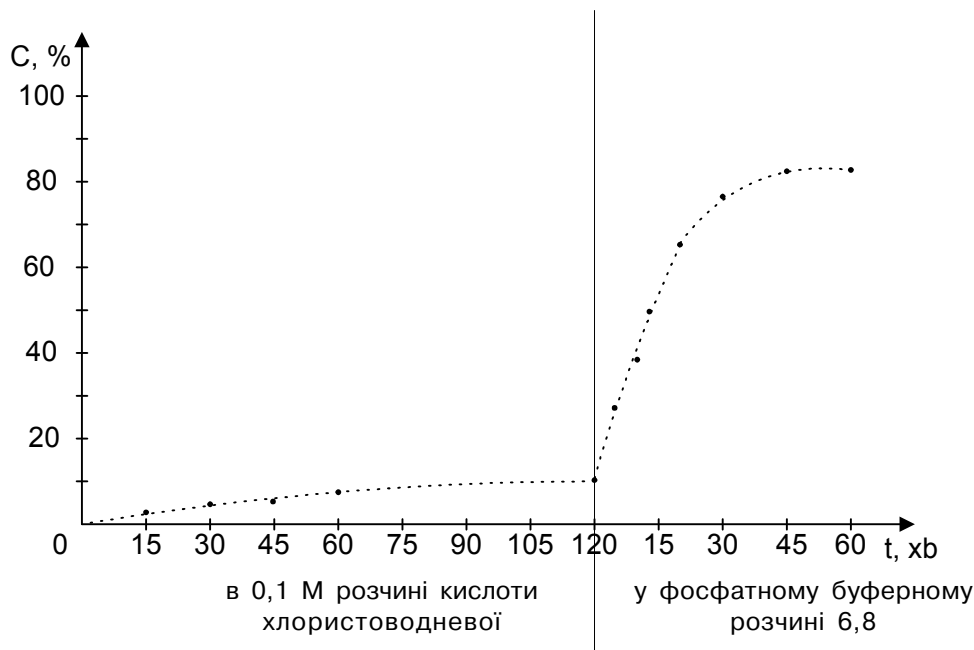


Рис. 1. Динаміка вивільнення кислоти ацетилсаліцилової із запропонованих таблеток кислоти ацетилсаліцилової з Shin-Etsu AS-MF.

Для забезпечення необхідного терапевтичного ефекту 75–115 % лікарських речовин повинні вивільнятися з лікарської форми впродовж 45 хвилин [1]. При визначенні вивільнення кислоти ацетилсаліцилової із досліджуваних таблеток з Shin-Etsu AS-MF встановлено, що у зазначений час вивільняється $(82,65 \pm 2)$ % даної речовини. Отже, при використанні Shin-Etsu AQOAT можна отримати кишково-розчинні таблетки методом прямого пресування. Дія ацетосукцинату гідроксиметилцелюлози спрямована на оптимізацію процесу виготовлення таблеток шляхом підвищення технологічності способу й покращення фармакотерапевтичних властивостей таблеток при досягненні кислоторезистентності готової лікарської форми.

Висновки. 1. Вперше запропоновано отримувати кишково-розчинні таблетки методом прямого пресування шляхом введення полімерного матеріалу (ацетосукцинат гідроксипропілметилцелюлозу) в масу для таблетування.

Література

1. Державна Фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-ше вид. – Харків: РІПЕГ, 2001. – 556 с.
2. Державна Фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-ше вид. – Доповнення 1. – Харків: РІПЕГ, 2004. – 494 с.

2. Проведені дослідження дозволили встановити вплив трьох сортів Shin-Etsu AQOAT на насипну густину, густину після усадки, показник стисливості, коефіцієнт Гауснера, кут природного укусу, швидкість течії через насадку. Досліджувані маси для таблетування спостерігалися дуже хорошою (відмінною) плинністю за класифікацією Карра.

3. Досліджено вплив трьох сортів Shin-Etsu AQOAT на процес таблетування, зовнішній вигляд, однорідність маси, стійкість до роздавлювання, стираність, розпадання у фосфатному буферному розчині 6,8 після їх стійкості 120 хвилин у середовищі 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої та вміст вільної кислоти саліцилової.

4. Визначено розчинення таблеток, до складу яких введено Shin-Etsu AS-MF. З лікарської форми впродовж 45 хвилин вивільняється не менше 82,65 % кислоти ацетилсаліцилової.

3. Державна Фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-ше вид. – Доповнення 2. – Харків: Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”, 2008. – 620 с.
4. Державна Фармакопея України / Державне підприєм-

мство «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.

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

6. Carr R. L. Evaluating flow properties of solids /

R. L. Carr // Chem. Eng. – 1965. – Vol. 72. – P. 163–168.

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

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

ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ АЦЕТОСУКЦИНАТ ГИДРОКСИПРОПИЛМЕТИЛЦЕЛЛЮЛОЗЫ ПРИ СОЗДАНИИ ТАБЛЕТОК МЕТОДОМ ПРЯМОГО ПРЕССОВАНИЯ

О. В. Тригубчак

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

Резюме: исследовано влияние трех образцов ацетосукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы на свойства масс для таблетирования и фармако-технологические показатели кишечнорастворимых таблеток ацетилсалициловой кислоты, полученных методом прямого прессования.

Ключевые слова: ацетосукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, Shin-Etsu ACOAT, кишечнорастворимые таблетки, метод прямого прессования, ацетилсалициловая кислота.

THE STUDY OF PHARMACEUTICAL MANUFACTURING PROPERTIES FOR CREATION ATSETOSUKTSYNAT HYDROXYPROPYLMETHYLCELLULOSE TABLETS BY DIRECT COMPRESSION

O. V. Tryhubchak

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Summary: the influence of three samples of atsetosuktsynat hydroxypropylmethylcellulose on mass properties for tableting and pharmaco-technological indicators of enteric-soluble acetylsalicylic acid tablets obtained by direct compression was studied.

Key words: atsetosuktsynat hydroxypropylmethylcellulose, Shin-Etsu ACOAT, gastro-soluble tablets by direct compression, acetylsalicylic acid.

Рекомендована д. фармац. наук, проф. В. В. Гладішевим
УДК 616.31-002.3-001.4-085.03.1

ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ТА БІОФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ 2 % ГЕЛЮ КОМПОЗИЦІЙНОЇ СУМІШІ ПОХІДНИХ γ -КРОТОНОЛАКТОНУ ТА Zn-КАРНОЗИНУ

©Р. З. Огоновський

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Резюме: у статті представлено дані дослідження фізико-хімічних та біофармакологічних властивостей гелю нового препарату, виготовленого на основі композиційної суміші γ -кротонолактону та Zn-карнозину, який має антимікробну та ранозагоювальну дію при локальному лікуванні асептичних та інфікованих ранових процесів. Отримані результати свідчать, що досліджуваний 2 % гель композиційної суміші в основному відповідає вимогам, які висувають до аналогічних препаратів, занесених до переліку Державної фармакопеї України та її рекомендацій. Одержані дані дозволяють продовжувати подальші експериментальні дослідження за умов *in vivo*.

Ключові слова: γ -кротонолактон, Zn-карнозин.

Вступ. Рановий процес – це складний комплекс місцевих та загальних реакцій організму, які розвиваються у відповідь на пошкодження тканин і ураження інфекцією. Він характеризується стадійним перебігом, стереотип якого притаманний як хірургічним, так і випадковим ранам, незалежно від того асептичні вони чи інфіковані, загоюються за типом первинного натягу або через нагноєння [7, 10, 13].

Величезний клінічний досвід, здобутий при теоретичному та практичному вивченні цієї ланки хірургії, вказує, що навіть найефективніші лікарські засоби в процесі їх застосування втрачають свою ефективність. А формування стійкості мікроорганізмів до антимікробних препаратів та зумовлена цим втрата їх фармакологічної ефективності зумовлює пошук нових речовин і препаратів, здатних активно впливати на їх ріст та розвиток [3, 6, 14]. Дослідження та встановлення нових аспектів цієї проблеми стимулює пошук засобів спрямованого впливу на рановий процес [6, 12].

Останнім часом в комплексному лікуванні ранового процесу в місцевій його терапії використовують препарати з багатогранним механізмом дії. Саме зовнішній спосіб застосування ліків дозволяє максимально забезпечити концентрацію лікарських речовин у вогнищі запалення і є найбільш безпечним, оскільки дає можливість легко змінити дозу при необхідності [4, 8, 9, 11, 15].

Сучасні вимоги до місцевих ранозагоювальних лікарських засобів передбачають: можливість використання препарату в різні фази ранового процесу, відсутність токсичної, алергізувальної та місцевоподразнювальної дії, широкий спектр антимікробної дії, високу антимікробну і протизапальну активність [2, 8, 10, 14].

Враховуючи сказане, цікавим для експериментального та клінічного дослідження буде комплексний препарат, який становить композиційну суміш ефективного антибактеріального препарату та речовини, яка володіла б вираженими антиоксидантними і антигіпоксидними властивостями. Групою авторів було запропоновано нову композиційну суміш похідних γ -кротонолактону, хелатних комплексів Zn-карнозину і суміш карбонових кислот (надалі – КС), яка є принципово новою біологічно активною хімічною композицією, в основі якої лежать речовини природного походження, що мають низьку токсичність, високий рівень біотрансформації, не акумулюються в організмі, при цьому мають широкий спектр фармакологічної активності. У своїх дослідженнях було застосовували 2 % гелеву форму вказаної композиційної суміші, де як основу із гідрофільними властивостями було обрано метилцелюлозу, пропіленгліколь, олію м'яти перцевої, воду очищену [5].

Для забезпечення оптимальної лікарської дії препарати для місцевого застосування при ранах м'яких тканин, поряд з наявністю високоефективних діючих речовин у відповідних концентраціях, повинні також мати збалансовані фізико-хімічні властивості, що досягається, як правило, застосуванням сучасних основ відповідно до завдань, які висувають на кожній окремій фазі лікування [1, 14].

Мета роботи – вивчення фізико-хімічних і біофармакологічних властивостей розробленого 2 % гелю композиційної суміші похідних γ -кротонолактону та Zn-карнозину та можливостей його застосування у медичній практиці як засобу лікування інфікованого ранового процесу.

Методи дослідження. Загальний опис гелевої форми КС здійснювали за характерис-

тикою таких органолептичних властивостей, як колір, запах, консистенція, звертали увагу на ознаки фізичної нестабільності (агрегація частинок, коалесценція, коагуляція, розшарування).

Визначення однорідності проводили за відповідною методикою: брали чотири проби гелевого зразка по 2–30 мг кожна, що розміщували по дві проби на предметному скельці, які накривали другим скельцем і міцно стискували до утворення плям діаметром близько 2 см. Проводили огляд неозброєним оком на відстані близько 30 см, звертаючи увагу на присутність видимих часток, сторонніх включень і ознак фізичної нестабільності (агрегація і коалесценція часток, коагуляція).

Вміст нелетких речовин визначали так: наважку гелю $\approx 0,07$ г висушували у чашці з алюмінієвої фольги при $150\text{ }^{\circ}\text{C}$ до постійної маси і повторно зважували. Проводили 5 паралельних проб, вміст нелетких речовин розраховували за формулою $\% = (m_{\text{сух}}/m_{\text{гелю}}) \times 100$, розраховували середнє арифметичне значення та абсолютні відхилення Δ_i . Стандартне відхилення: $(\sum \Delta_i / (n-1))^{0,5}$, де $n = 5$ – кількість замірів.

Для визначення колоїдної стабільності використовували лабораторну центрифугу з набором пробірок, ртутний термометр з інтервалом вимірювання температури від 0 до $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ і ціною поділки $1\text{ }^{\circ}\text{C}$, а також секундомір і водяну баню. Пробірку наповнювали на $2/3$ об'єму досліджуваного зразку і зважували з точністю до $0,01$ г. Потім пробірки поміщали у водяній бані за температури $(42,5 \pm 2,5)\text{ }^{\circ}\text{C}$ на 20 хв, після чого насухо витирали з зовнішнього боку і розміщували в гніздах центрифуги. Центрифугували впродовж 5 хв. Зі швидкістю 6000 об./хв. Після центрифугування звертали увагу на наявність ознак розшарування.

У визначенні термостабільності використовували 5 – 6 скляних пробірок з діаметром 15 мм і заввишки 150 мм. Пробірки наповнювали 8 – 10 мл досліджуваної гелевої форми і поміщали їх в термостат з температурою $(42,5 \pm 2,5)\text{ }^{\circ}\text{C}$ на 7 діб. Після цього зразки переносили на 7 діб у холодильник з температурою $(6 \pm 2)\text{ }^{\circ}\text{C}$ і потім впродовж 3 діб витримували при кімнатній температурі. Стабільність визначали за візуальними показниками, звертаючи увагу на ознаки фізичного розшарування.

Визначення рН проводили на приладі рН-150МИ із комбінованим електродом ЭСК-10603/780.7. Електрод занурювали у гель і витримували не менше 10 хв до встановлення стабільних показів приладу.

Дослідження осмотичних властивостей вивчали за допомогою діалізу крізь напівпроник-

ну мембрану (целофанова плівка марки В-8079, ГОСТ 7730-79). До нижнього отвору внутрішнього циліндра діалізаційної камери прикріплювали напівпроникну мембрану, наважку гелю (близько $1,0$ г) рівномірним шаром наносили на поверхню мембрани, площа якої при діаметрі циліндра 14 мм складала 154 мм². Циліндр із зразком поміщали у діалізну камеру, у яку заздалегідь наливали певну кількість води очищеної. Вимірювання маси циліндрів проводили через кожні 60 хв впродовж 6 годин. За різницею маси між двома послідовними зважуваннями визначали кількість поглинутої води. Дослід проводили при температурі $(34 \pm 0,2)\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Кількісно осмотичну активність визначали за тангенсом кута нахилу лінійної ділянки залежності «приріст маси–час», як швидкість осмосу в % за 1 годину. Враховуючи, що швидкість осмосу також залежить від площі мембрани, на яку нанесено наважку гелю, додатково розраховували швидкість осмосу через одиницю площі мембрани у %/год \times см², що дає можливість порівнювати осмотичну активність досліджених гелів із літературними даними.

Визначення реологічних властивостей (напругу зсуву (τ) та динамічну вязкість (η)) визначали на ротаційному віскозиметрі Rheotest 2.1 із конусно-пластинковою вимірювальною системою за відношенням напруги зсуву до швидкості зсуву.

При встановленні коефіцієнта рефракції вимірювання проводили на оптичному рефрактометрі RL-3 із робочою довжиною хвилі 584 нм, при температурі $15\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Визначення швидкості вивільнення діючих речовин із гелевої субстанції проводили методом діалізу, шляхом вимірювання концентрації досліджуваних речовин в діалізаті. Досліди проводили на приладі Мюллемана. Дослід тривав 12 годин. Через кожну годину проводили взяття проб діалізату. Визначення кількісного вмісту здійснювали методом рідинної хроматографії.

Результати й обговорення.

Зовні досліджуваний препарат КС гелеподібна речовина світло-коричневого кольору, однорідної консистенції з приємним м'ятним запахом. Досліджуваний взірець виготовлено на водній основі, розбавляється водою з утворенням прозорого розчину.

При визначенні однорідності при притисканні між предметними скельцями у всіх дослідних пробах не було виявлено видимих часток, сторонніх включень і ознак фізичної нестабільності (агрегації, коалесценції часток, коагуляції).

При довготривалому зберіганні ознак фізичної нестабільності (розшарування, агрегації частинок) не спостерігається.

Проведені дослідження вказали, що вміст нелетких речовин становив $(5,04 \pm 0,35)$ %, що вказує на вдале використання ефективних гелеутворювачів (~95 % продукту – вода), здатного структурувати розчин при низькій концентрації (>5 %).

При визначенні колоїдної стабільності після центрифугування не спостерігали в пробірках розшарування зразка чи виділення осаду. Дослідження термостабільності також не вказали на візуальні зміни досліджуваного зразку. Проведені дослідження дозволяють константувати, що дана форма КС є стабільним препаратом.

При визначенні рН виявлено, що цей показник досліджуваного взірця має величину, близь-

ку до нейтральних величин, характерних для людського організму, і становить 6,0.

Важливим фактором для комбінованих факторів, які використовують при лікуванні інфікованих ран, є їх осмотична активність. Її наявність прискорює очищення рани від гнійного та запального ексудату, сприяє появі грануляційної тканини та швидшому загоєнню пошкоджених тканин.

Проведено вивчення та порівняння осмотичної активності гелевого взірця КС та основи, використаної для її виготовлення, застосовуючи метод діалізу через напівпроникну мембрану. Максимальна кількість абсорбованої води характеризує ємність гелю (табл. 1).

Таблиця 1. Осмотична активність гелю

Зразок	Швидкість осмосу, %/год	Швидкість осмосу, %/год \times cm^2	Максимальна кількість абсорбованої води, %
Гелева форма КС	$4,04 \pm 0,33$	$2,62 \pm 0,21$	76
Основа гелю	$3,67 \pm 0,26$	$2,38 \pm 0,17$	71

Як бачимо, досліджувані взірці мають осмотичну активність. Необхідно також зауважити, що осмотичні властивості гелевої форми КС є більш виразними – введення КС незначно підвищує вказані показники.

Важливим фізико-хімічним показником, що визначає зручність використання м'яких лікарсь-

ких форм є їх реологічні властивості. За рекомендаціями Державної фармакопеї України, такі форми повинні завжди мати постійні реологічні характеристики. Проведено дослідження із встановлення динамічної в'язкості досліджуваного гелевого взірця КС. Отримані дані представлені на таблиці 2 та на рисунку 1.

Таблиця 2. Реологічна характеристика гелевої форми КС

В'язкість гелю при мінімальному зусиллі зсуву $\eta_1, \text{Pa}\cdot\text{s}$	В'язкість гелю в точці переходу із в'язкоплинного стану у стан вільної течії $\eta_2, \text{Pa}\cdot\text{s}$	Зусилля зсуву, необхідне для переходу гелю у стан вільної течії τ, Pa	В'язкість гелю при максимальному зусиллі зсуву $\eta_3, \text{Pa}\cdot\text{s}$
20,5	4,20	17740	1,55

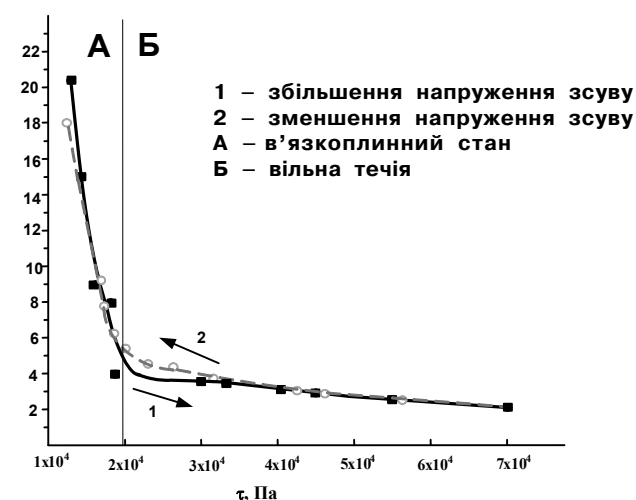


Рис. 1. Залежність динамічної в'язкості з гелю від напруження зсуву τ .

Аналіз даних вказує, що збільшенні напруження зсуву (крива 1) та відновлення структу-

ри при зменшенні напруження зсуву (крива 2) відбувається при однакових значеннях τ (криві 1 і 2 збігаються).

При відсутності зсувальних зусиль продукт структурований (не тече), що дозволяє, наприклад, набирати на шпатель без стікання. Незначні зсуваючі зусилля переводять гелю у стан вільної течії, що дозволяє його наносити (розтирати). Збіг кривих 1 і 2 вказує, що після припинення дії зсувальних зусиль структура гелю відразу відновлюється – під час видавлювання із тюрника здатний текти, але після видавлювання відразу структуровується і не стікає.

При визначенні коефіцієнта рефракції, який залежить від концентрації компонентів гелю і може бути використаним для стандартизації вмісту допоміжних речовин, було отримано показник $n=1,422$.

Одним із вирішальних показників у дії антимікробних речовин є досягнення відповідної ефективної концентрації в рідинах організму. Така

біодоступність визначається швидкістю та повнотою вивільнення діючих речовин із лікарської форми. Розчинність, швидкість вивільнення потрібно враховувати при виборі форми антисеп-

тика і способу його застосування. Вивільнення діючих речовин з 2 % гелевої форми КС визначали за допомогою методу діалізу. Отримані кількісні величини подано в таблиці 3.

Таблиця 3. Результати вивільнення окремих компонентів 2 % гелю КС

Термін спостереження, год	Досліджувані речовини, г x 10 ⁻⁴	
	γ-кротонолактон	Zn-карнозин
1	16,3	4,3
2	28,1	9,6
3	57,4	11,8
4	80,7	16,4
5	94,6	21,8
6	131,2	25,8
7	147,4	30,2
8	161,2	32,1
9	172,5	33,4
10	178,1	33,6
11	181,7	33,6
12	183,2	33,6

Отримані дані дозволили визначити та порівняти швидкість вивільнення основних діючих речовин із 2 % гелю КС у ізотонічний розчин натрію хлорид.

Аналіз отриманих результатів вказує, що основні діючі речовини досить легко переходять із гелю у розчин. Не спостерігається різких стрибків вивільнення, а концентрація поступо-

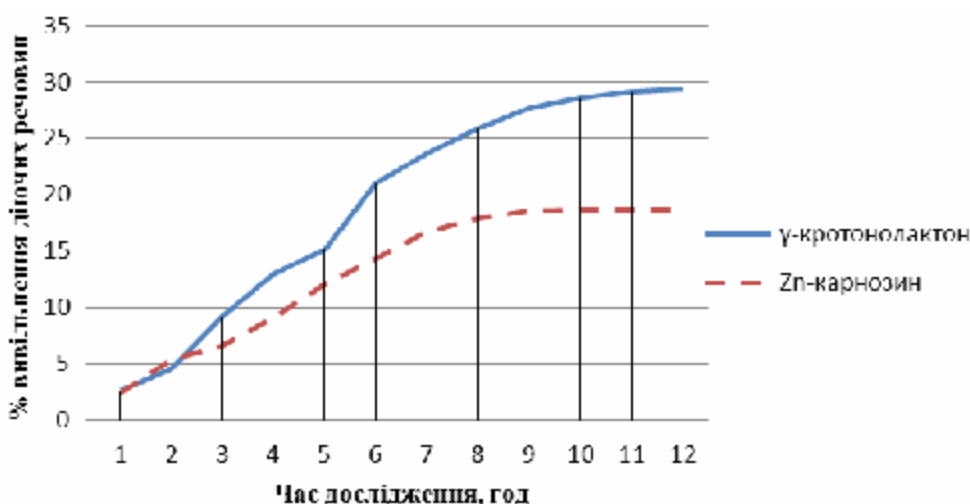


Рис. 2. Швидкість вивільнення γ-кротонолактону та Zn-карнозину із 2 % гелевої форми досліджуваної КС.

во стабільно зростає впродовж усього перебігу експерименту.

У початкові терміни (1–2 год) процентні показники вивільнення практично однакові і становлять, відповідно, 2,61 та 4,50 % у γ-кротонолактону та 2,38 та 5,33 % в Zn-карнозину.

На 3-тю годину відмічається певна відмінність в отриманих даних. Кількість вивільненого γ-кротонолактону, для якого характерна антисептична активність, становить 9,19 %. Цей показник у Zn-карнозину, з яким пов'язана протизапальна активність препарату, дорівнює 6,55 % від загальної його маси.

Вказана тенденція залишалася і надалі впродовж дослідження. Інтенсивність виділення Zn-карнозину із гелевої субстанції повільно наростала до 7 години і складала 16,77 %. Після цього практично наступала стадія врівноваження і максимальна величина виділення для цієї діючої речовини становила 18,66 %.

Схожа динаміка була відмічена і у випадку γ-кротонолактону. Проте постійне збільшення його концентрації у розчині хлориду натрію виявлено до 9 години експерименту, коли показник вивільнення був на рівні 27,64 %. Після цього спостерігалася фаза врівноваження, із не-

значним збільшення концентрації до 29,35 % від його загальної маси в досліджуваному препараті.

Аналізуючи отримані дані, можна вважати, що основні діючі компоненти досліджуваної 2 % гелевої форми КС мають здатність виділятися із поліетиленоксидної основи і проникати через мембрану в ізотонічний розчин натрію хлориду. Необхідно зазначити, що впродовж 12 год виділяється достатня кількість γ -кروتанолактону, яка створює необхідну концентрацію для мікробіцидної активності препарату. І хоча в розчин переходить в 1,57 раза менше Zn-карнозину, для лікування ран, де потрібна не резорбтивна, а місцева дія на ураженій поверхні, дана кількість речовини є достатньою для протиза-

пального засобу. Підтвердження цього висновку було виявлено у подальших експериментальних дослідженнях.

Висновок. Отримані результати досліджень різнобічних фізико-хімічних властивостей 2 % гелю КС похідних γ -кروتанолактону Zn-карнозину як фармакологічного засобу комплексної місцевої дії з антисептичними та протизапальними властивостями свідчать, що вони в основному відповідають вимогам, які висувають до аналогічних препаратів, занесених до переліку Державної фармакопеї України та її рекомендацій. Одержані дані дозволяють продовжувати подальші експериментальні дослідження за умов *in vivo*.

Література

1. Антиоксидантна дія лікарських засобів у модельних системах різної складності / О. І. Хижан, О. П. Книга, О. І. Хижан, Ю. С. Єфремова // Вісник донецького національного університету. – Сер. А : Природничі науки. – 2010. – № 1. – С. 208–212.
 2. Березняков А.В. Експериментальне дослідження репаративної активності мазі «Глітацид» на асептичні та інфіковані рани шкіри / А. В. Березняков, С. Б. Попов, О. А. Рубан // Український біофармацевтичний журнал. – 2010. – № 6 (11). – С. 42–44.
 3. Галимзянов Ф. В. Лечение инфицированных ран и раневой инфекции : учебное пособие / Ф. В. Галимзянов // Екатеринбург: УГМА, 2012. – 88 с.
 4. Коньков Д. Г. Фармакотерапевтична ефективність мазей, що містять відборон, при експериментальних ранах: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец.14.03.05 «Фармакологія» / Д. Г. Коньков. – Одеса, 2009. – 20 с.
 5. Огоновський Р. З. Пофазна швидкість загоєння експериментальної інфікованої рани на тлі адреналінового пошкодження міокарда та її корекції / Р. З. Огоновський, М.С. Регада, Ю. Б. Пастернак // Досягнення біології та медицини. – 2012. – № 3. – С. 16–19.
 6. Цыганенко А. Я. Этиология гнойно-воспалительных заболеваний кожи и мягких тканей и чувствительность к антибиотикам основных возбудителей / А. Я. Цыганенко, Е. В. Гирич, О. А. Головина // Экспериментальна і клінічна медицина. – 2008. – № 1. – С. 66–68.
 7. Шалімов О. О. Сучасне медикаментозне лікування ран : відомча інструкція / О. О. Шалімов. – К., 2002. – 35 с.
 8. Development of a Bayesian model to estimate health care outcomes in the severely wounded / A. Stojadinovic, J. Eberhardt, T. S. Brown [et al.] // J. Multidiscip. Healthc. – 2010. – Vol. 6, № 3. – P. 125–135.
 9. Hindhede A. A clinical case-series evaluation of a superabsorbent dressing on exuding wounds / A. Hindhede, F. Meuleneire // Journal of Wound Care. – 2012. – № 11. – P. 576–580.
 10. Kieser D. C. Leading wound care technology : The ARANZ medical silhouette / D. C. Kieser, C. Hammond // Adv. Skin Wound Care. – 2011. – № 2. – P. 68–70.
 11. Lees P. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and therapeutics of pradofloxacin in the dog and cat / P. Lees // Journal of Veterinary Pharmacological Therapy. – 2012. – № 12. – P. 111–116.
 12. Nanoengineering a biocompatible inorganic scaffold for skin wound healing / G. E. Poinern, D. Fawcett, R. K. Brundavanam [et al.] // J. Biomed. Nanotechnol. – 2010. – Vol. 6, № 5. – P. 497–510.
 13. Micro-RNAs: New Regulators of Wound Healing / I. Pastar, H. Ramirez, O. Stojadinovic [et al.] // Surgical Technology International. – 2011. – №12. – P. 51–60.
 14. Thomson Ch. Yakult: a role in combating multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa*? / Ch. Thomson, I. Hassan, K. Dunn // Journal of Wound Care. – 2012. – №11. – P. 568–569.
- White R. Wound colonization and infection: the role of topical antimicrobials/ R. White, R. Cooper, A. Kingsley // British Journal Nursery. – 2011. – Vol. 10, № 9. – P. 563–578.

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ И БИОФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА 2 % ГЕЛЯ КОМПОЗИЦИОННОЙ СМЕСИ ПРОИЗВОДНЫХ γ -КРОТОНОЛАКТОНА И ZN -КАРНОЗИНА

Р. З. Огоновский

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Резюме: в статье представлено данные исследования физико-химических и биофармакологических свойств геля нового препарата, изготовленного на основе композиционной смеси γ -кроднолактона и Zn-карнозина, который владеет антимикробным и ранозаживляющим действием при локальном лечении асептических и инфицированных раневых процессов.

Полученные результаты свидетельствуют, что исследуемый 2 % гелм композиционной смеси в основном отвечает требованиям, которые относятся к аналогичным препаратам, занесенным к перечню Государственной фармакопеи Украины и ее рекомендаций. Полученные данные разрешают продолжить дальнейшие экспериментальные исследования при условиях in vivo.

Ключевые слова: γ -кроднолактон, Zn-карнозин.

PHYSICO-CHEMICAL AND BIOPHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF COMPOSITION MIXTURE γ - CROTONLAKTONE AND ZN-CARNOZINE DERIVATIVES GEL

R. Z. Ohonovskyi

Lviv National Medical University by Danylo Halytskyi

Summary: these researches of physico-chemical and biopharmacological properties of new preparation gel, made on the basis of composition mixture γ -crotonlactone and Zn-carnozine derivatives are presented in the article, which owns an antimicrobial and wound healing action at local treatment of aseptic and infected wound processes.

The obtained results testify that investigated 2 % gel of composition mixture mainly meet to the requirements, which behave to analogical preparations, brought to the list of State Pharmacopoeia of Ukraine and its recommendations. The obtained data let to continue further experimental researches on conditions of in vivo.

Key words: γ -crotonlactone, Zn-carnozine.

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

УДК 543.42:615.275.074:547.459.5

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ГЛЮКОЗАМІНУ В ПРЕПАРАТІ «ДОНА»

© **К. П. Портна, С. О. Васюк**

Запорізький державний медичний університет

Резюме: розроблено та валідовано нову спектрофотометричну методику кількісного визначення глюкозаміну на основі його взаємодії з натрієвою сіллю 1,2-нафтохінон-4-сульфоїкислоти і вимірюванні абсорбції продукту реакції в видимій ділянці спектра при довжині хвилі 510 нм. Згідно з отриманими експериментальними даними, методика може бути коректно відтворена та придатна для використання в лабораторіях Державної інспекції з контролю якості лікарських засобів, а також ВТК хіміко-фармацевтичних підприємств.

Ключові слова: спектрофотометрія, глюкозамін, натрієва сіль 1,2-нафтохінон-4-сульфоїкислоти, кількісне визначення.

Вступ. Глюкозамін – це хондропротектор, субстрат побудови суглобного хряща, що широко представлений низкою препаратів різних виробників, які користуються великим попитом серед хворих. Зважаючи на те, що препарати цієї групи на фармацевтичному ринку України відносно недавно, забезпечення контролю якості лікарських форм, що містять глюкозамін, є актуальною проблемою сучасного фармацевтичного аналізу [5, 6]. Вирішити це питання можливо шляхом розробки нових доступних та високочутливих методик кількісного визначення даної лікарської речовини.

У джерелах літератури є інформація про досить обмежену кількість методів визначення глюкозаміну. Так, описані способи кількісного визначення, що базуються на використанні високоефективної рідинної хроматографії для аналізу глюкозаміну, але попри високу чутливість вони є дорогими й малодоступними для рутинного контролю [2]. Що стосується дешевших та не менш надійних фізико-хімічних методів кількісного визначення глюкозаміну, то є дані відносно спектрофотометричних методик в ультрафіолетовій ділянці спектра, вагомим недоліком яких слід вважати невисоку чутливість та селективність, і методики кількісного визначення у видимій ділянці спектра, на основі взаємодії глюкозаміну гідрохлориду з ацетилацетоном і реактивом Ерліха (п-диметиламінобензальдегідом) [1, 3]. Стосовно останнього методу, то результати є вірогідними, але ця методика трудомістка, довготривала, отримані забарвлені розчини не є стабільними.

Мета роботи – розробка зручної, економічної, високочутливої методики кількісного визначення глюкозаміну у субстанції та лікарських формах на основі реакції з натрієвою сіллю 1,2-нафтохінон-4-сульфоїкислоти та валідація опрацьованої методики.

Методи дослідження. Для проведення дослідження використано РСЗ глюкозаміну гідрохлориду (серія ЕС № 2000-638-1); лікарські засоби – порошок для приготування розчину для перорального застосування у пакетиках «Дона» 4,0 г/1,5 г глюкозаміну («Rottapharm S.r.l.», Італія), розчин для ін'єкцій «Дона» 2 мл/0,40 г глюкозаміну («Rottapharm S.r.l.», Італія) серії 1103095 та 0112U відповідно.

Як реактив та розчинник використали натрієву сіль 1,2-нафтохінон-4-сульфоїкислоти кваліфікації хч, 0,01 М розчин NaOH, воду дистильовану.

Аналітичне обладнання: спектрофотометр Spectord 200, ваги електронні АВТ-120-5DM, водяна баня Memmert WNB 7-45, мірний посуд класу А.

Загальна методика кількісного визначення глюкозаміну гідрохлориду

Аліквотну частину (0,0015 г) водного розчину глюкозаміну вміщують в мірну колбу ємністю 25,00 мл, обробляють 2,00 мл 0,5% водного розчину натрієвої солі 1,2-нафтохінон-4-сульфоїкислоти, 3,00 мл 0,01 М розчину NaOH, перемішують. Одержаний розчин нагрівають 3 хв на водяній бані при температурі 65 °С, охолоджують та доводять дистильованою водою до позначки. Абсорбцію досліджуваного розчину вимірюють на тлі компенсаційного розчину, що не містить досліджуваної речовини, при 510 нм.

Визначення глюкозаміну в лікарських формах

Визначення глюкозаміну у пакетиках «Дона» 4,0 г/1,5 г глюкозаміну. Весь вміст саше (1,5 г/4,0 г) переносять у мірну колбу на 100,0 мл, доводять дистильованою водою до позначки, перемішують. Одержаний розчин (5,00 мл) вміщують у мірну колбу ємністю 50,00 мл, доводять водою до позначки.

Визначення глюкозаміну в розчині для ін'єкцій «Дона» 2 мл/0,40 г. 1,00 мл ін'єкційного розчину

вміщують у мірну колбу ємністю 25,00 мл та доводять дистильованою водою до позначки. 5,00 мл одержаного розчину переносять в мірну колбу на 50,00 мл, доводять водою до позначки, перемішують.

Надалі аліквотні частини обох отриманих розчинів аналізують за загальною методикою кількісного визначення. Розрахунок проводять за типовою формулою.

Результати й обговорення. На результати проведення аналітичних реакцій впливає багато чинників, тому об'єктивний вибір оптимальних умов кількісного спектрального аналізу можливо здійснити тільки після проведення попередніх досліджень. При виборі розчинника ми враховували розчинність досліджуваних речовин, реагентів та максимальне значення оптичної густини одержаного розчину. Експериментально встановлено, що реагент взаємодіє з глюкозаміном у водному середовищі з утворенням забарвленої сполуки з максимумом світлопоглинання при 510 нм (рис. 1). При цьому оп-

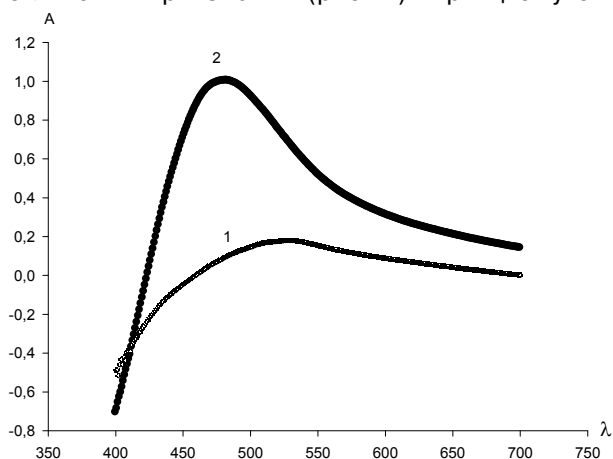


Рис. 1. Спектри поглинання: 1 – натрієвої солі 1,2-нафтохінон-4-сульфоокислоти, 2 – продукту реакції глюкозаміну з натрієвою сіллю 1,2-нафтохінон-4-сульфоокислоти.

тимальна кількість 0,5 % реагента, необхідна для утворення продукту реакції з максимальною оптичною густиною, складає 2,00 мл.

Також для покращення результатів перебігу реакції виникла необхідність створення лужного середовища та нагрівання на водяній бані. Максимальне значення оптичної густини при додаванні 3,00 мл 0,01 М розчину NaOH і нагріванні реакційної суміші протягом 3 хв при температурі 65 °С було встановлено експериментально.

Розраховані значення межі виявлення та молярного коефіцієнта, а саме 9,53 мкг/мл та $1,1 \cdot 10^3$, відповідно, свідчать про високу чутливість реакції.

Валідація аналітичної методики

ДФУ зазначає необхідність проведення процедури валідації для методик, включених в аналітичну нормативну документацію. Такі основні валідаційні характеристики, як лінійність, прецизійність, правильність та робастність встановлено для розробленої методики згідно зі стандартизованою процедурою валідації методом стандарту [4].

Лінійна залежність оптичної густини від концентрації досліджуваних лікарських речовин спостерігається у межах 4,8–8,0 мг/100мл. Основні параметри лінійної залежності наведено в таблиці 1.

Згідно з ДФУ, методика є **точною на рівні збіжності**, якщо однобічний довірчий інтервал не перевищує максимально припустимому невизначеність аналізу. З огляду на дані, наведені у таблиці 2, методика є точною.

Правильність в обох випадках визначали методом модельних сумішей. Для 2 лікарських засобів готували по 3 модельні суміші й тричі проводили визначення з кожною з модельних сумішей (всього 9). Результати визначень можна вважати правильними, тому що систематична похибка статистично не відрізняється від

Таблиця 1. Основні параметри лінійної залежності

Величина	Значення	Критерії	Висновок
«Дона», порошок у пакетиках			
$b \pm (s_b)$	0,0494±(0,0015)	–	–
$a \pm (s_a)$	0,0150±(0,0097)	$a \leq \Delta a = t(95\%;3) \cdot S_a = 0,0228$	відповідає
$s_{x,0}(\%)$	0,850	$\leq \Delta_{As}(\%) / t(95\%;3) = 1,360$	відповідає
r	0,9987	$\geq 0,9959$	відповідає
«Дона», розчин для ін'єкцій			
$b \pm (s_b)$	0,0414±(0,0009)	–	–
$a \pm (s_a)$	0,0061±(0,0060)	$a \leq \Delta a = t(95\%;3) \cdot S_a = 0,0140$	відповідає
$s_{x,0}(\%)$	0,710	$\leq \Delta_{As}(\%) / t(95\%;3) = 1,360$	відповідає
r	0,9992	$\geq 0,9926$	відповідає

Таблиця 2. Визначення збіжності результатів кількісного визначення досліджуваних лікарських речовин (n=9, p=0,95)

Лікарська форма	Вміст	Метрологічні характеристики				
		\bar{X}	S	RSD	$\Delta_{x,r}$	$\Delta_{As} \%$
«Дона», порошок у пакетиках	1,50 г	1,50	$7,24 \cdot 10^{-3}$	0,483	0,903	3,20
«Дона», розчин для ін'єкцій	0,400 г	0,396	$5,04 \cdot 10^{-3}$	1,27	2,37	3,20

Таблиця 3. Визначення правильності методики із застосуванням модельних сумішей

Модельні суміші	\bar{Z}	RSD	$\Delta \bar{Z}$	$ \bar{Z} - 100 $
«Дона», порошок у пакетиках	100,3	1,11	1,01	0,300
«Дона», розчин для ін'єкцій	99,86	1,42	1,09	0,140

нуля, тобто справжнє значення величини не виходить за межі встановленого довірчого інтервалу (табл. 3).

Оцінку **робасності** проводили на стадії розробки методики та визначали стабільність аналітичних розчинів у часі та вплив кількості доданих реагентів на результати визначення. Було встановлено, що досліджувані забарвлені розчини стійкі не менше 30 хв, а коливання кількості доданого реагенту (розчину натрієвої солі 1,2-нафтохінон-4-сульфоїксоїди) в межах $\pm 10 \%$ не впливають на величину оптичної густини.

Висновки. Визначено оптимальні умови перебігу реакції глюкозаміну гідрохлориду з натрієвою сіллю 1,2-нафтохінон-4-сульфоїксоїди та розроблено чутливу, економічну методику аналізу глюкозаміну у складі двох сучасних лікарських препаратів. Доведено, що розроблена методика кількісного визначення досліджуваних лікарських речовин за такими характеристиками, як лінійність, прецизійність, правильність та робасність є валідною вирізняється простотою виконання та доступністю і може застосовуватись у контролі якості лікарських засобів.

Література

1. Spectrophotometric method for determination of glucosamine in tablets / P. Gaonkar, V. Khanvilkar, R. Shettigar [et al.] // Indian J. Pharm Sci. – 2006. – Vol. 68. – P. 83–84.
2. Validation of a high-performance thin-layer chromatography/densitometry method for the quantitative determination of glucosamine in a herbal dietary supplement / V. Esters, L. Angenot, V. Brandt [et al.] // Belgium J. Chromatogr. A. – 2006. – Vol. 2. – P. 64–65.
3. Компанцев Д. В. Разработка методик качественного и количественного определения глюкозамина гидрохлорида / Д. В. Компанцев, А. Э. Дерхо, Е. В. Компанцева // Журнал «Вестник», ВГУ – 2006. – № 2. –

- С. 267–270.
4. Державна Фармакопея України. – 1-ше вид. – Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – Доповнення 2. – 2008. – 620 с.
5. Харкевич Д. А. Фармакологія: ученик для студентів вищих навчальних закладів / Д. А. Харкевич. – 6-е вид., перероб. і доп. – М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1999. – 661 с.
6. Компендиум 2008 – Лекарственные препараты / под ред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторова. – К.: МО-РИОН, 2008. – 2250 с.

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ГЛЮКОЗАМИНА В ПРЕПАРАТЕ «ДОНА»

Е. П. Портная, С. А. Васюк

Запорожский государственный медицинский университет

Резюме: разработана и валидирована новая спектрофотометрическая методика количественного определения глюкозамина на основе его взаимодействия с натриевой солью 1,2-нафтохинон-4-сульфоїксоїди и измерения абсорбции продукта реакции при 510 нм. Согласно полученным экспериментальным данным, методика может быть корректно воспроизведена и пригодна для использования в лабораториях Государственной инспекции по контролю качества лекарственных средств, а также ОТК химико-фармацевтических предприятий.

Ключевые слова: спектрофотометрия, глюкозамин, натриевая соль 1,2-нафтохинон-4-сульфоїксоїди, количественное определение.

SPECTROPHOTOMETRIC DETERMINATION OF GLUCOSAMINE IN THE DRUG «DONA»

K. P. Portna, S. O. Vasiuk

Zaporizhian State Medical University, Zaporizhia

Summary: a new spectrophotometric method for the quantitative determination of glucosamine is proposed. This method is based on the reaction with 1,2-naphthoquinone-4-sulfonic acid sodium salt and the formation of coloured products that exhibit absorption maxima at 510 nm. According to the experimental data, the technique can be correctly reproduced and is suitable for using in laboratories of the State Inspectorate for Quality Control of Medicines and QCD of the chemicopharmaceutical enterprises.

Key words: spectrophotometry, glucosamine, 1,2-naphthoquinone-4-sulfonic acid sodium salt, quantitative determination.

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

УДК 54.016.062:547.93:661.732.9:543.866

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН У КОМПЛЕКСАХ ЖОВЧІ

© О. О. Стремоухов, А. М. Рудник, К. В. Андріанов

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: проведено комплексне спектрофотометричне дослідження комплексів трьох видів жовчі тварин. Для визначення вмісту стероїдів встановлено співвідношення жовчних кислот і холестерину.

Ключові слова: жовч, жовчні кислоти, пігменти жовчі, фосфоліпіди, ліпофільний комплекс (ЛК), глікопротеїновий комплекс (ГПК).

Вступ. Для виготовлення лікарських препаратів використовували і використовують не лише різні органи тварин, а також знайшло практичне застосування і продукти їх життєдіяльності та секреції. Найбільше використовують жовч, котра належить до неїстівних продуктів тваринного походження, але може бути використана для сільськогосподарських, промислових і фармацевтичних потреб.

В існуючих фізіологічних, біохімічних і біофізичних посібниках наведено лише окремі методи дослідження жовчі, нерідко рекомендують методики вікової давнини (проба Гая, емульгування рослинної олії). Вперше ці стандарти було створено у 1979 р. [3], які залишилися незмінними у ДСТУ 4495 [2]. Як видно з таблиці 1, показники якості жовчі не відповідають сучасним досягненням фармакогнозії, фармацевтич-

ної хімії та вимогам ДФУ до аналітичної нормативної документації фармацевтичних субстанцій і препаратів.

Методи дослідження. Проведення порівняльного спектрофотометричного визначення основних БАР жовчі поділяли на три основні групи речовин: пігменти жовчі, фосфоліпіди та жовчні кислоти. Відомі методики аналізу жовчі [6, 8–10] були адаптовані до ліпофільного та глікопротеїнового комплексу (ЛК та ГПК) жовчі великої рогатої худоби (ЖВt), свиней (ЖSs) і курей (ЖGg).

Результати й обговорення. Визначення пігментів проводили за методикою для загального білірубину жовчі, вміст якого визначали колориметричним методом [1]. Використання спектрофотометричного методу дозволяє знімати УФ-спектр в діапазоні хвиль 310–700 нм (рис. 1).

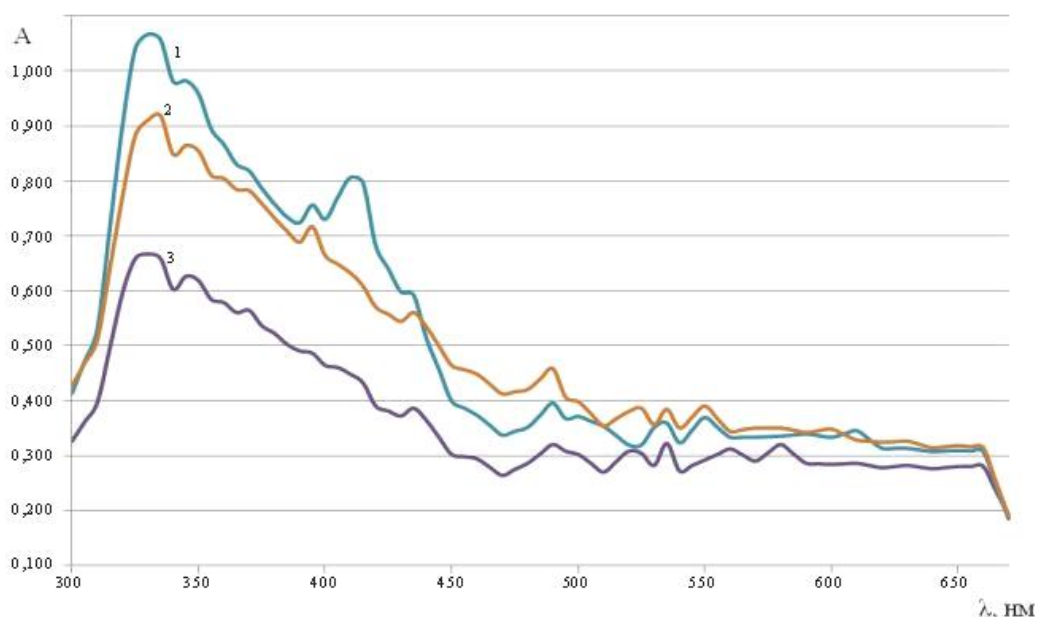


Рис. 1. УФ-спектр пігментів ЛК жовчі з кофейним реактивом: 1 – ЛК ЖВt, 2 – ЛК ЖSs, 3 – ЛК ЖGg.

Встановлено, що максимуми поглинання знаходяться в межах 325–490 нм. При цьому у ЛК ЖВт є максимум поглинання при 435 нм, що відрізняє його від ЛК ЖSs та ЖGg.

Метод визначення фосфоліпідів у комплексах жовчі заснований на визначенні вмісту фосфо-

ру за методом Фіске-Суббароу [5, 7], адаптованого під спектрофотометричне визначення УФ-спектра в діапазоні хвиль 300–550 нм (рис. 2).

Встановлено, що максимум поглинання (рис. 2) знаходиться в межах 330–340 нм. На рисунку 2 наведено спектр лецитину (смуга 3)

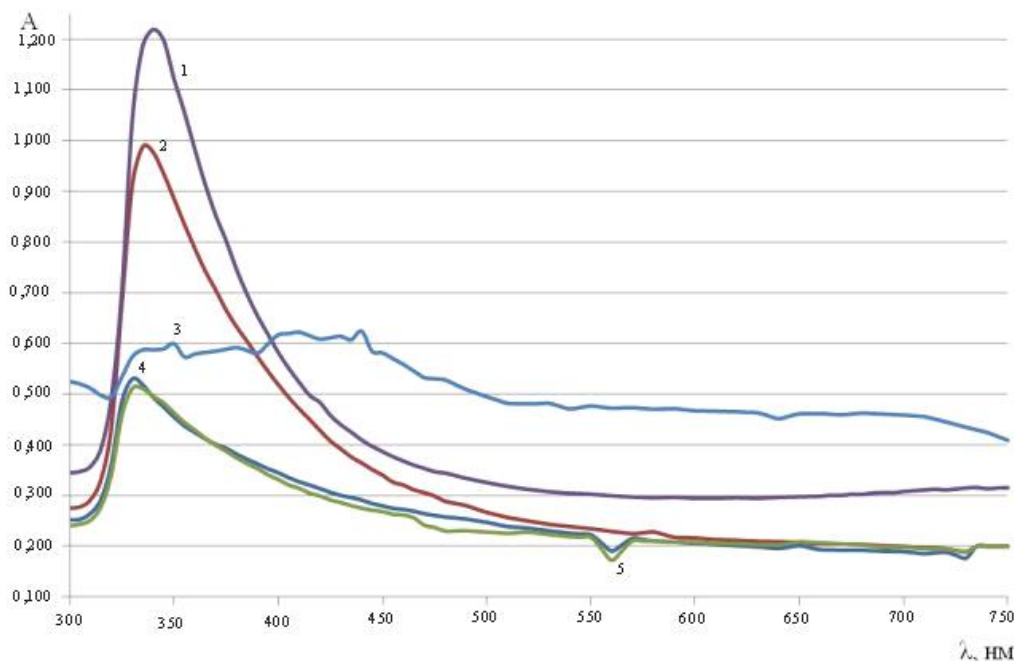


Рис. 2. УФ-спектри продуктів реакції фосфоліпідів жовчі з молібдатомамонію: 1 – лецитин, 2 – ЛК ЖВт, 3 – лецитин, 4 – ЛК ЖGg, 5 – ЛК ЖSs.

за методом визначення жовчних кислот (триглідроксихоланові кислоти з сахарозою), який не дає характерних максимумів поглинання, що суттєво відрізняє його від смуги лецитину за методом Фіске-Суббароу і дає можливість визначити лецитин у комплексах жовчі в присутності жовчних кислот.

Ряд колориметричних методів визначення жовчних кислот, в яких використовують реакцію Пат-

тенкофера та її модифікації, засновані на взаємодії жовчних кислот з сахарозою у присутності сірчаної кислоти. У результаті реакції утворюється фурфурол і розчин забарвлюється у вишнево-червоний. Ця реакція специфічна для холевої і парних (глікохолевої та таурохолевої) кислот, решта жовчних кислот не вступають у дану реакцію [1]. УФ-спектри жовчних кислот в діапазоні хвиль 300–750 нм приведено на рисунках 3 та 4.

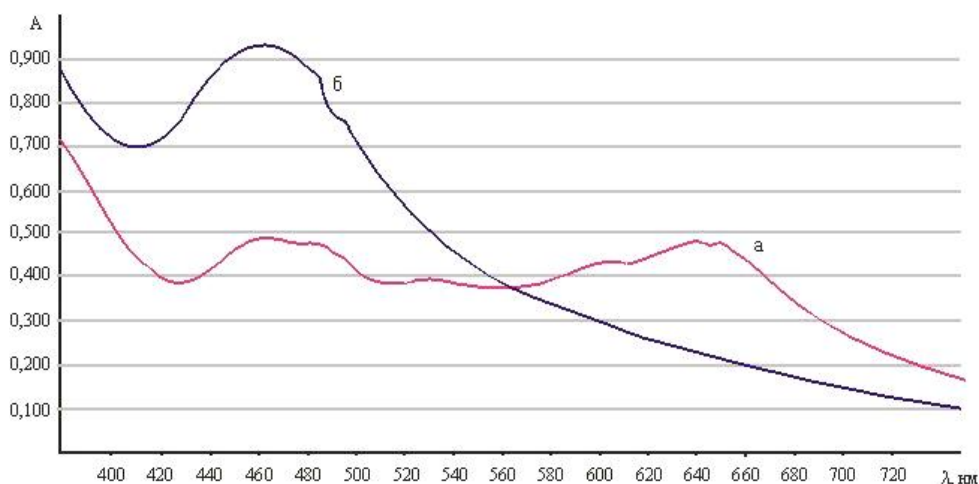


Рис. 3. УФ-спектр (а) холевої і (б) дегідрохолевої кислоти.

Із рисунка 3 видно, що при дегідратуванні холевої кислоти зникає пік у межах 620–660 нм, при чому максимум поглинання знаходиться у межах 440–500 нм для дегідрохолевої кислоти має більшу оптичну густину, ніж у холевої кислоти при однакових концентраціях.

Для встановлення наявності холевої кислоти у ЛК жовчі знято УФ-спектри у діапазоні холевої кислоти (рис. 4).

На рисунку 4 спостерігається зсув максимуму поглинання холевої кислоти для ЛК жовчі, який складав приблизно 30–40 нм у бік більших довжин

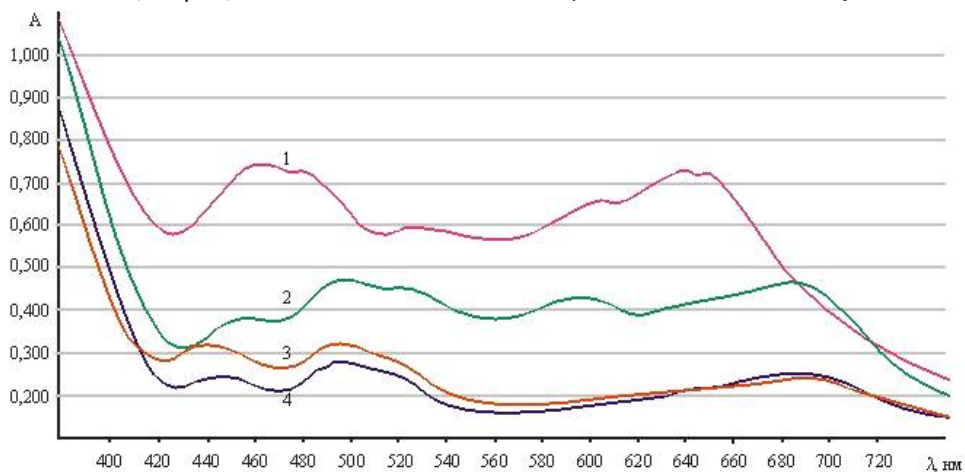


Рис. 4. УФ-спектр холевої кислоти і ЛК жовчі: 1 – холева кислота, 2 – ЛК ЖGg, 3 – ЛК ЖTt, 4 – ЛК ЖSs.

хвиль, що пов'язано з наявністю не лише холевої кислоти у ЛК жовчі, а й інших жовчних кислот.

Визначення вмісту жовчних кислот і холестерину в жовчі проводили з наступним обчисленням холато-холестеринового коефіцієнта, що означає відношення жовчних кислот до холестерину [4]. Метод заснований на здатності попередньо охолодженого 0,1% розчину заліза(III) хлорид ($\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) у суміші рівних за об'ємом концентрованих оцтової та сірчаної кислоти реагувати з холестерином і жовчними кислотами. При цьому утворюються продукти з максимума-

ми поглинання при різних довжинах хвиль, це дозволяє виключити їх взаємний вплив. У даній суміші при кімнатній температурі холестерин дає максимальне поглинання через 15–20 хв при довжині хвилі 480 нм, а жовчні кислоти практично не утворюють забарвлених продуктів. Вони реагують лише після нагрівання протягом 20 хв при 60 °С, максимальне поглинання при 380–390 нм, тобто в іншій частині спектра, де вплив холестерину проявляється при співвідношенні з жовчними кислотами 1:2, чого практично не буває в нативній жовчі (рис. 5 та 6).

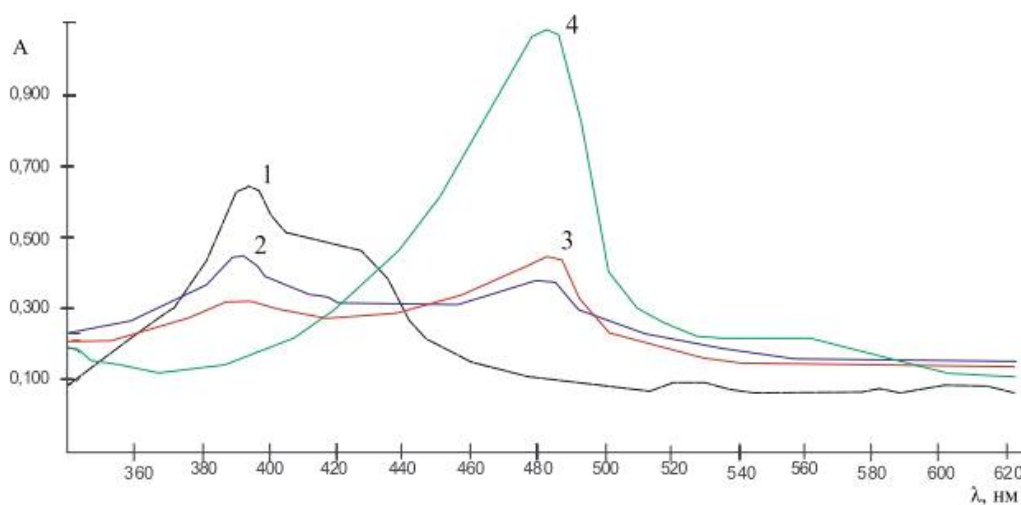


Рис. 5. УФ-спектр продукту взаємодії холестерину і жовчних кислот та ліпофільної фракції до нагрівання з FeCl_3 ; 1 – холева кислота, 2 – ЛК ЖTt, 3 – ЖTt, 4 – холестерин.

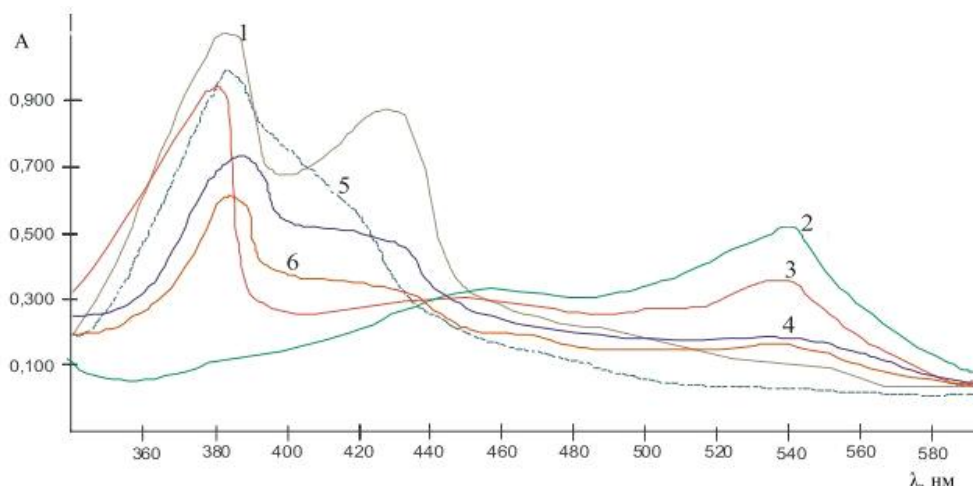


Рис. 6. УФ-спектр продукту взаємодії холестерину і жовчних кислот та ліпофільної фракції після нагрівання з FeCl_3 ; 1 – дезоксихолева кислота; 2 – холестерин; 3 – хенодезоксихолева кислота; 4 – ЛК ЖВt; 5 – холева кислота; 6 – ЖВt.

Найменша різниця величин оптичної густини розчинів вільних жовчних кислот спостерігається при 380 нм, зв'язані жовчні кислоти за цих же довжин хвиль мають менші максимуми поглинання оптичної густини. Сумарний вміст жовчних кислот розраховують за кількістю вільних жовчних кислот – холевої, хенодезоксихолевої або дезоксихолевої. Літохолева кислота, вміст якої в жовчі незначний, даним реактивом не виявляється. Розчини холестерину підпорядковуються закону Бугера–Ламберта–Бера в межах 5–3 мг%, а для жовчних кислот цей інтервал становить від 15 до 150 мг%.

Вміст досліджуваних компонентів визначають за формулами:

$$C_{\text{жк}} = 114A_{385} \cdot P,$$

де $C_{\text{жк}}$ – концентрація жовчних кислот у мг%; A_{385} – величина оптичної густини дослідного розчину при 385 нм; P – розбавлення ЛК жовчі;

$$C_{\text{хст}} = 50 \cdot (A_{480} - 0,04 \cdot A_{385}) \cdot P,$$

де $C_{\text{хст}}$ – концентрація холестерину у мг%; A_{480} – величина оптичної густини дослідного розчину при 480 нм.

Результати вимірювань жовчних кислот та холестерину для ЛК і ГПК трьох видів жовчі наведено в таблиці 1.

Таблиця 1. Концентрація жовчних кислот і холестерину

Найменування	ЖВt	ЖSs	ЖGg
ЛК жовчі			
Концентрація холестерину, мг%	322,40	407,21	300,61
Концентрація жовчних кислот, мг%	901,56	1011,24	783,25
ХХК у ЛК жовчі, %	35,76	40,27	38,38
ГПК жовчі			
Концентрація холестерину, мг%	62,13	97,73	25,05
Концентрація жовчних кислот, мг%	80,60	297,04	106,67
ХХК у ГПК жовчі, %	77,08	32,90	23,48
Нативна жовч			
Концентрація холестерину, мг%	188,80	236,29	120,46
Концентрація жовчних кислот, мг%	963,75	1308,33	890,00
ХХК жовчі, %	19,59	18,06	13,53

Співвідношення жовчних кислот і холестерину у ЛК та ГПК жовчі порівняно з нативною жовчю збільшилось: для ЛК ЖGg у 2,8 раза та ГПК ЖВt у 3,9 раза, тоді як для ЛК ЖВt та ГПК ЖSs і ЖGg були однакові та знаходилися в межах 1,7–1,8 раза. Для ЛК ЖSs це співвідношення було середнім і становило 2,2 раза. Це пов'язано з різноманітним складом жовчі тварин та фізико-

хімічними властивостями жовчних кислот.

Висновки. На підставі проведених досліджень розроблено найбільш оптимальні способи спектрофотометричного визначення жовчних кислот, фосфоліпідів і пігментів у ліпофільному комплексі жовчі. Спектрофотометричним методом визначено вміст жовчних кислот у нативній, ЛК і ГПК жовчі ЖВt, ЖSs та ЖGg.

Література

1. Ганиткевич Я. В. Исследование желчи. Биохимические и биофизические методы / Я. В. Ганиткевич, Я. И. Карбач – К. : Вища школа, 1985. – 136 с.
2. ДСТУ 4495:2005 Сировина ендокринно-ферментна та спеціальна. Технічні умови.
3. Желчь бычьей и других сельскохозяйственных животных (нативная) : Справочные материалы. – ОСТ 49134-79 и ГОСТ 9225-84 – Иростипминилаборатория ТАСИС.
4. Определение содержания желчных кислот и холестерина в желчи / В. П. Мирошниченко, Л. Л. Грошавская, М. Г. Касаткина [и др.] // Лабораторное дело. – 1978. – № 3. – С. 149–153.
5. Миттел К. Мицеллообразование, солюбилизация и микроэмульсия / под ред. К. Миттела; пер. под ред. д.х. н., проф. В. Н. Измайловой. – М. : Мир, 1980. – 597 с.
6. Состав желчи и желчных камней у больных холелитиазом при спектрофотометрии и дериватографии / А. М. Ногаллер, Р. А. Иванченкова, Г. С. Дорджин [и др.] // Клинич. мед. – 1986. – № 1. – С. 17–24.
7. Стремоухов О. О. Спектрофлуориметричний аналіз жовчі тварин / О. О. Стремоухов // Актуальні питання фар мац. та мед. науки та практики : зб. наук. статей. – Запоріжжя, 2009, – Вип. XXII, т. 2. – С. 151–152.
8. Стремоухов О. О. УФ-дослідження речовин жовчі / О. Б. Наріжна, О. О. Стремоухов // Актуальні питання створення нових лікарських засобів : мат. всеукр. наук.-практ. конф. студ. та мол. вчених, 17-18 трав. 2007 р., м. Харків. – Х., – 2007. – С. 63–64.
9. Чупич С. П. Спектроскопические критерии литогенности желчи в ранней диагностике холелитиаза / С. П. Чупич, Г. Л. Грицких – М. : Международ. академия информатизации, 1993. – 69 с.
10. Coca E. A method for quick determination of bile acids in bile of patients with biliary lithiasis. / E. Coca, B. Ribas, G. Trigueros // J. Liquid Chromatogr. – 1994. – Vol. 17. – P. 1349–1363.

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В КОМПЛЕКСЕ ЖЕЛЧИ**А. А. Стремоухов, А. М. Рудник, К. В. Андрианов***Национальный фармацевтический университет, Харьков*

Резюме: проведено комплексное спектрофотометрическое исследование комплексов трех видов желчи животных. Для определения содержания стероидов установлено соотношение желчных кислот и холестерина.

Ключевые слова: желчь, желчные кислоты, пигменты желчи, фосфолипиды, лиофильный комплекс (ЛК), гликопротеиновый комплекс (ГПК).

SPECTROPHOTOMETRIC DETERMINATION OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES IN A COMPLEX BILE**О. О. Stremoukhov, А. М. Rudnyk, К. V. Andrianov***National University of Pharmacy, Kharkiv*

Summary: an integrated spectrophotometric study of complexes of three kinds of animals' bile was conducted. For the determination of steroids was set the ratio of bile acids and cholesterol.

Key words: bile, bile acids, bile pigments, phospholipids, lipophilic complex, glycoprotein complex.

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

УДК 615.014.24:615.322-035:616.22/.616.311

ДОСЛІДЖЕННЯ АСОРТИМЕНТУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА РОСЛИННІЙ ОСНОВІ ДЛЯ МІСЦЕВОГО ЗАСТОСУВАННЯ В СТОМАТОЛОГІЇ ТА ЛОР-ПРАКТИЦІ

© О. І. Лукашів, Л. В. Вронська, І. Л. Бензель¹

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Резюме: досліджено асортимент лікарських засобів для місцевого застосування в стоматології та ЛОР-практиці на фармацевтичному ринку України. Встановлено, що більшість препаратів містять рослинний компонент та виготовленні вітчизняними виробниками. Вивчено лікарські форми українських та імпортованих препаратів і склад активних інгредієнтів у них.

Ключові слова: лікарські засоби, рослинний компонент, країни-виробники, лікарські форми.

Вступ. Останнім часом складно знайти дорослу людину, яка б не хворіла на захворювання слизової оболонки порожнини рота (СОПР) та ротоглотки. На перший погляд, «несерйозні» хвороби можуть призводити в подальшому до ускладнень на інші життєво важливі органи. За статистичними даними, у стоматології хвороби пародонта та СОПР складають близько 98 %. При цьому симптоми гінгівіту спостерігають у 90 % дорослого населення промислово розвинених країн світу [1–3].

Захворювання пародонта та СОПР знаходяться в компетентності не лише стоматологів, але й лікарів інших спеціальностей: гастроентерологів, ендокринологів, терапевтів, педіатрів, інфекціоністів, гематологів, акушерів-гінекологів [7, 8].

Залежно від виникнення, механізму розвитку та клінічного перебігу захворювання тканин пародонта можуть супроводжуватися появою хронічного, гострого або підгострого запалення, інші характеризуються дистрофічними змінами [3, 8]. Причини патологічного процесу в тканинах пародонта – це екзо- і ендогенні фактори впливу.

У патології ротоглотки перше місце посідають хронічні тонзиліти. Вони у більшості випадків завжди супроводжуються явищами фарингіту. Різноманіття етіопатогенетичних механізмів розвитку хронічних тонзилофарингітів викликають труднощі у лікуванні даної патології [9–11].

Оцінюючи місцеві зміни й загальні прояви хвороби, лікування повинно бути комплексним, тобто спрямованим на усунення етіологічного чинника, місцевого впливу на слизову оболонку глотки та поліпшення загальних репаративних та імунобіологічних властивостей організму [11–14]. Важливою складовою фармакотерапії даної патології є ЛЗ для місцевого застосування, а серед них – ЛЗ на рослинній основі. Тому метою нашої роботи було дослідження ринку ЛЗ

на рослинній основі для місцевого застосування в стоматології та ЛОР-практиці.

Методи дослідження. Для дослідження використовували загальноприйняті методи інформаційного пошуку, статистичного і маркетингового аналізу. Об'єктами дослідження обрано лікарські засоби (ЛЗ), зареєстровані на території України. Відповідно до анатомо-терапевтичної хімічної класифікації (АТХ-класифікації) ЛЗ, препарати для місцевого застосування у стоматологічній та ЛОР-практиці належать до декількох груп, а саме: А01АD11 (засоби для застосування в стоматології); А16АХ (інші засоби, що впливають на травну систему і метаболічні процеси); D03АХ (інші препарати, що сприяють загоєнню); D08АХ (інші антисептики та дезінфектанти); D11АХ (інші дерматологічні препарати); R02А (препарати, застосовувані при захворюваннях горла); R02АА20 (різні антисептики); R05Х (інші препарати, що застосовуються при кашлі та застудних захворюваннях) [5, 6].

Результати й обговорення. Згідно з даними Державного реєстру ЛЗ станом на 1 лютого 2013 року встановлено, що на українському фармацевтичному ринку переважають лікарські препарати для місцевого застосування в стоматології та ЛОР практиці, які містять рослинний компонент [4]. Їх кількість становить 174 позиції ЛЗ, тоді як синтетичних – 111 препаратів. Відсоткове співвідношення наведено на рисунку 1.

Для подальших маркетингових досліджень обрано лише групу ЛЗ із наявним рослинним компонентом, більшу частку якої складають препарати вітчизняного виробника, а саме 141 позиція. Значно менша кількість представлена імпортованими ЛЗ – 33 позиції. У відсотковому співвідношенні всі країни-виробники препаратів для місцевого застосування в стоматології та ЛОР-практиці представлені графічно на рисунку 2.

Рис. 1. Співвідношення лікарських препаратів відносно наявності рослинного компонента.



Рис. 2. Розподіл лікарських засобів, що містять рослинний компонент залежно від країни-виробника.



Як видно з діаграми, лідером ринку серед іноземних країн-виробників є Німеччина (9,20 %). Друге місце із однаковою часткою ринку в 1,72 % займають: Чеська Республіка, Нідерланди, Словенія та Польща. Однією позицією препарату досліджуваної групи ЛЗ на українському фармацевтичному ринку представлені виробники

інших країн (Болгарія, Румунія, Республіка Молдова, Австрія та Хорватія).

41 % номенклатури ЛЗ для місцевого застосування в ротовій порожнині забезпечує німецька фармацевтична компанія Др. Тайсс Натурварен ГмбХ. Детальніше про інших виробників даної групи ЛЗ наведено у таблиці 1.

Таблиця 1. Розподіл іноземних фірм-виробників ЛЗ для місцевого застосування у стоматології та ЛОР-практиці

№ за/п	Виробник	Кількість позицій
1	Др. Тайсс Натурварен ГмбХ, Німеччина	14
2	Натур Продукт Європа Б.В., Нідерланди	3
3	Галенік Лабораторі ОРБ, Чеська Республіка	3
4	КРКА, Словенія	3
5	Фітофарм Кленка С. А., Польща	2
6	СТАДА Арцнайміттель АГ, Німеччина	2
7	Квізда Фарма ГмбХ, Австрія	1
8	АТ «Софарма», Болгарія	1
9	Краківський завод лікарських трав "ГЕРБАПОЛЬ", Польща	1
10	К.О. Біофарм С.А., Румунія	1
11	Ядран-Галенська Лабораторія д.д., Хорватія	1
12	ТОВ "Флумед-Фарм", Республіка Молдова	1
Всього		33

ЛЗ для місцевого застосування у стоматології та ЛОР-практиці виготовляють 26 вітчизняних фармацевтичних підприємств. Вони надають споживачеві 141 позицію антибактеріальних пре-

паратів для лікування різних запальних захворювань у ротовій порожнині. У таблиці 2 наведено перелік українських виробників та кількість позицій ЛЗ досліджуваної групи препаратів.

Таблиця 2. Розподіл вітчизняних фірм-виробників ЛЗ для місцевого застосування у стоматології та ЛОР-практиці

№ за/п	Виробник	Кількість позицій
1	ЗАТ «Ліктрави»	26
2	ЗАТ Фармацевтична фабрика «Віола»	17
3	ТОВ «Дослідний завод «ГНЦЛС»	15
4	ВАТ «Лубнифарм»	12
5	КП Київської обласної ради «Фармацевтична фабрика»	12
6	ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я»	10
7	ВАТ «Тернопільська фармацевтична фабрика»	7
8	АТ «Стома»	6
9	ТОВ «Фітолік»	5
10	ТОВ «Панацея»	4
11	ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика»	3
12	КП «Луганська обласна «Фармація», Фармацевтична фабрика	3
13	ПАТ «Фітофарм»	2
14	ПАТ «Ліки Кіровоградщини»	2
15	ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка»	2
16	ТОВ «ЛікФарма «Адоніс»	2
17	ПАТ «Біолік»	2
18	ПрАТ «Біофарма»	2
19	АТ «Галичфарм»	2
20	ТОВ «Мікрофарм»	1
21	ДП «Експериментальний завод медичних препаратів ІБОНХ НАН України»	1
22	Обласне КП «Фармація»	1
23	ТОВ «Славія 2000»	1
24	ДП «Експериментальний завод медичних препаратів Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України»	1
25	ДчП «Агрофірма «Ян» ПП «Ян»	1
26	ТОВ «Флорі Спрей»/АТ «Ефект»	1
Всього		141

У відсотковому значенні результати таблиці 2 підтверджують: 18 % ринку належить ЗАТ «Ліктрави» (м. Житомир), 12 % ? ЗАТ Фармацевтична фабрика «Віола» (м. Запоріжжя) та 11 % – ТОВ «Дослідний завод «ДНЦЛЗ» (м. Харків). По 9 % займають ВАТ «Лубнифарм» (м. Лубни) та КП Київської обласної ради «Фармацевтична фабрика» (м. Київ).

Наступний етап маркетингових досліджень полягав в аналізі лікарських форм (ЛФ) ЛЗ для місцевого застосування в стоматологічній та ЛОР-практиці вітчизняних та іноземних виробників. На рисунку 3 представлено відсоткове співвідношення ЛФ препаратів українського виробництва.

Аналіз результатів досліджень свідчить, що вітчизняні виробники надають перевагу лікарській рослинній сировині (ЛРС) – її частка

становить 51 % (72 позиції). В це число входять: квітки, листя, кора, кореневище, трава та збір. У відсотковому значенні від кількості ЛРС квітки становлять 36 %, листя – 24 %, кора та кореневища по 11 %, збір – 10 % і найменшу частку займає трава – 8 %.

Також дослідження показало наявність серед ЛФ вітчизняного виробника значної кількості настоянок, а саме 18 % ЛЗ (26 позицій). Спреї, в свою чергу, займають третє місце в групі лідерів досліджуваної групи ЛЗ і мають 10 % (14 позицій) українського ринку.

На фармацевтичному ринку також присутні такі ЛФ, як таблетки (8 %), рідкі екстракти (6 %) та аерозолі (3 %). Менше, по 1 %, ринку займають сік, чай, олія та гель.

На рисунку 4 представлено співвідношення ЛФ імпортованих ЛЗ, що містять рослинний компо-

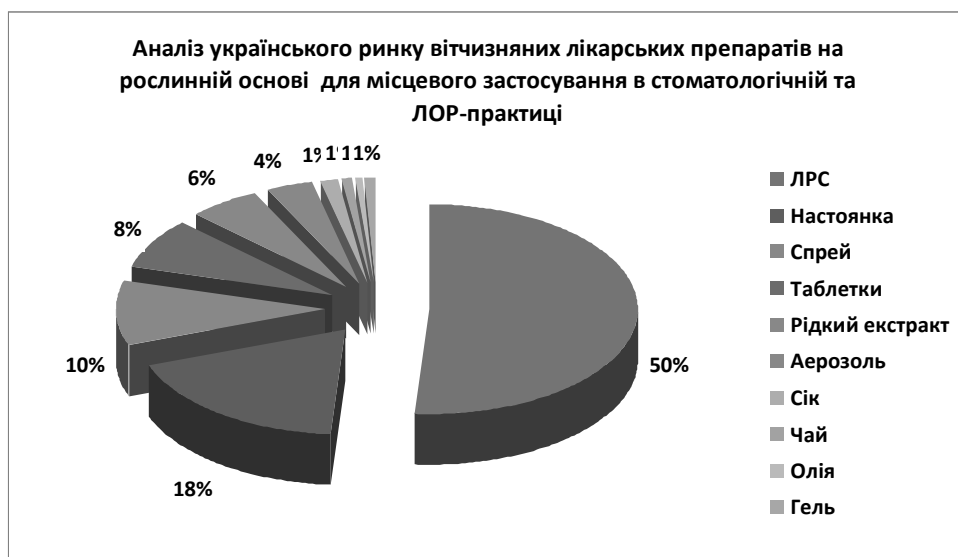


Рис. 3. Співвідношення ЛЗ вітчизняного виробника за лікарською формою.

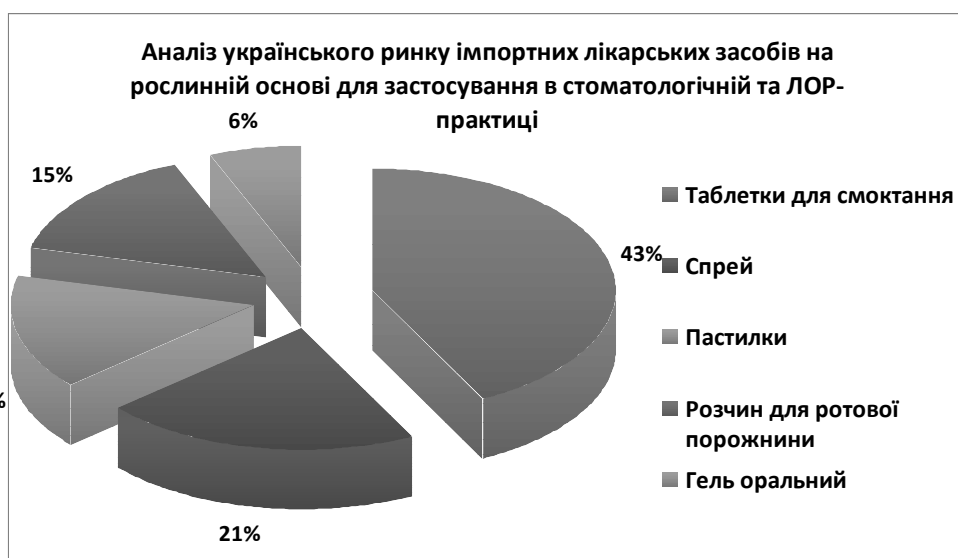


Рис. 4. Співвідношення ЛЗ імпортованого виробника за лікарською формою.

мент для місцевого застосування в стоматології та ЛОР-практиці.

Аналіз діаграми підтверджує, що іноземні виробники надають перевагу твердій лікарській формі, а саме таблеткам для смоктання, вони складають 43 % (14 позицій) відносно інших ЛФ. Спреї займають 21 % (7 позицій) українського фармацевтичного ринку. Порівню, по 15 %, мають пастилки та розчин для ротової порожнини. Гель оральний серед усіх імпортованих ЛФ має найменшу частку ринку, яка становить – 6 %.

Завершальним етапом маркетингових досліджень був аналіз асортименту ЛЗ на рослинній основі для місцевого застосування в стоматології та ЛОР-практиці з позиції кількості активних інгредієнтів у препараті. На рисунку 5 представлено результати досліджень.

У переліку зареєстрованих препаратів із досліджуваної групи на українському ринку меншу кількість становлять комбіновані ЛЗ (67 із 174

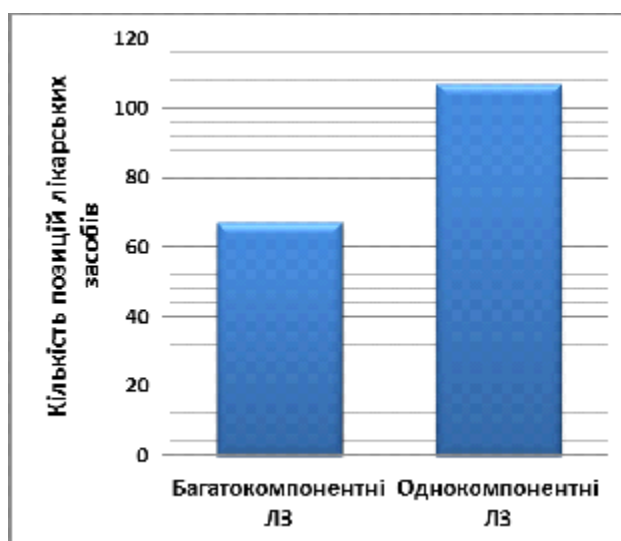


Рис. 5. Співвідношення ЛЗ з позиції кількості активних інгредієнтів.

найменувань), ніж прості однокомпонентні препарати.

Висновки. 1. Ринок ЛЗ на рослинній основі для місцевого застосування в стоматології та ЛОР-практиці серед українських виробників представлений лікарською рослинною сировиною, тоді як серед іноземних – таблетками для смоктання.

Література

1. Аболмасов Н. Г. Стратегия и тактика профилактики заболеваний пародонта / Н. Г. Аболмасов // Стоматология. – 2003. – № 4. – С. 34–39.
2. Безрукова И. В. Новые подходы лечения воспалительных заболеваний пародонта / И. В. Безрукова // Новое в стоматологии. – 2001. – В. 94, № 4. – С. 55–57.
3. Гриновець В. С. Фармакотерапія основних стоматологічних захворювань: метод. рек. / В. С. Гриновець, І. Г. Чабан, Л. С. Шелепетень. – Львів, 2002. – 24 с.
4. Державний реєстр лікарських засобів України. [Електронний ресурс]. – Режим доступу до інформації: <http://www.drlez.kiev.ua>
5. Державний формуляр лікарських засобів / В. Є. Бліхар [та ін.] // Випуск четвертий. – К. – 2012.
6. Довідник лікарських засобів // Випуск шостий. – К. – 2012.
7. Заболевания слизистой оболочки полости рта / под ред. Л. М. Лукиных. – Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2002. – 363 с.
8. Мельничук Г. М. Патогенетическое значение цитокинов крови в развитии генерализованного пародонтита / Г. М. Мельничук // Современная стоматология. – 2006. – № 1. – С. 55–57.
9. Москалев В. А. Микробный пейзаж небных миндалин у больных хроническим тонзиллитом, ассоциированным с хронической описторхозной инфекцией

2. Зважаючи на тривалість дії, зручність застосування, точність дозування, можливість потенціювання дії через комбінування різних активних фармацевтичних інгредієнтів, актуальним є створення вітчизняних таблеток для смоктання на основі рослинної сировини.

- / В. А. Москалев // Российская оториноларингология. – 2006. – № 1. – С. 132–133.
10. Орехова Л. Ю. Основы профессиональной гигиены полости рта: метод. указ. / Л. Ю. Орехова, Е. Д. Кучумова, Я. В. Стюф. – С.-Пб. : Поли Медиа Пресс, 2004. – С. 11–13.
11. Пискунов Г. З. Оториноларингология – основа профилактического направления медицины / Г. З. Пискунов // Пульмонология. – 2005. – № 6. – С. 113–118.
12. Портенко Г. М. Иммунокоррекция в комплексном лечении хронического тонзиллита с целью сохранения небных миндалин как центрального органа муко-назального иммунитета / Г. М. Портенко, Е. Г. Портенко // Российская ринология. – 2004. – № 1. – С. 53–55.
13. Современные представления о токсико-аллергических проявлениях хронической тонзиллярной патологии, его этиологическая и патогенетическая роль в возникновении и течении общих заболеваний / В. Т. Пальчун, А. В. Гуров, А. В. Аксенова [и др.] // Вестник оториноларингологии. – 2012. – № 2. – С. 5–12.
14. Терешин В. А. Иммунокоррекция и иммунореабилитация больных острыми тонзиллитами смешанной вирусно-бактериальной этиологии / В. А. Терешин // Иммунология та алергологія. – 2005. – № 3. – С. 117–118.

ИССЛЕДОВАНИЕ АССОРТИМЕНТА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА РАСТИТЕЛЬНОЙ ОСНОВЕ ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ В СТОМАТОЛОГИИ И ЛОР-ПРАКТИКЕ

О. И. Лукашив, Л. В. Вронска, И. Л. Бензель¹

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

¹Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Резюме: исследован ассортимент лекарственных средств для местного применения в стоматологии и ЛОР-практике на фармацевтическом рынке Украины. Установлено, что большинство лекарственных препаратов содержат растительный компонент, а также изготовлены отечественными производителями. Изучены лекарственные формы импортных и украинских препаратов и состав активных ингредиентов в них.

Ключевые слова: лекарственные средства, растительный компонент, страны-производители, лекарственные формы.

RESEARCH OF THE ASSORTMENT OF MEDICAL PLANT-BASED PRODUCTS FOR LOCAL USE IN DENTISTRY AND ENT PRACTICE

O. I. Lukashiv, L. V. Vronska, I. L. Benzel¹

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

¹Lviv National Medical University by Danylo Halytskyi

Summary: the assortment of medicine products for local use in dentistry and ENT practice in the pharmaceutical market of Ukraine, was researched. It was found out that the most drugs which contain herbal ingredients are produced by home manufacturers. Medicinal forms of Ukrainian and foreign drugs and also the composition of active ingredients in them, were researched.

Key words: medicines, plant component, countries-manufacturers, medicinal forms.

АНАЛІЗ ТОВАРНОЇ ТА ЦІНОВОЇ КОН'ЮНКТУРИ КОСМЕТИЧНИХ ЗАСОБІВ МАРКИ VICHY

© **Н. Л. Ханик, Д. Т. Грушковська**

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Резюме: досліджено асортимент косметичних засобів із догляду за шкірою обличчя марки VICHY у аптеках міста Львова та проведено аналіз їх цінової кон'юнктури.

Ключові слова: косметичні засоби із догляду за шкірою обличчя, марка VICHY, товарна та цінова кон'юнктура.

Вступ. На сьогодні асортимент аптечних закладів розширився за рахунок косметичних засобів. Однією з найпопулярніших марок, яку пропонують в аптеках, є VICHY. Назва французької косметики VICHY фірми походить від назви невеликого французького містечка Віші, що з давніх часів славилася своїми цілющими термальними водами, до складу яких входить сімнадцять різних мінеральних солей і тринадцять мікроелементів. У 1931 р. воду з термальних джерел містечка стали використовувати для виробництва косметичних засобів [1].

Останнім часом інтерес науковців до цього питання відображено в наукових дослідженнях щодо аналізу асортименту лікувальних косметичних засобів, представлених на вітчизняному ринку [2, 3]. Узагальнено положення нормативних актів, що регулюють обіг косметичних і лікувальних косметичних засобів та встановлено тенденції фармацевтичного сегмента ринку даної категорії продуктів [3, 4].

Маркетингове дослідження продукції марки VICHY в аптеках міста Львова не проводили, що і зумовило актуальність наших досліджень. Тому метою нашої роботи був аналіз товарної та цінової кон'юнктури косметичних засобів із догляду за шкірою обличчя марки VICHY.

Методи дослідження. У процесі дослідження використовували такі методи: інформаційний пошук, маркетинговий аналіз та узагальнення даних. Об'єктом дослідження була інформація щодо обсягів реалізації косметики із догляду за шкірою обличчя марки VICHY у шістьох аптеках міста Львова у чотирьох кварталах 2011 р. Обробку даних проводили за допомогою прикладної програми Microsoft Excel.

Результати й обговорення. Марка VICHY пропонує різні серії продукції, серед яких засоби для зволоження шкіри («Oligo 25», «Aqualia Antiox», «Aqualia Thermal», «Thermal Fix», «Thermal S»), очищувальні засоби («Purete Thermale»),

універсальні креми для всіх типів шкіри («Essentielles»), креми для сухої шкіри («Nutrilogie»), креми для проблемної шкіри («Normaderm»), коригуючі засоби («Myokine», «Liftactiv», «Neovadiol Gf», «Cellebionic»), сонцезахисні засоби («Capital Soleil»), тонувальні засоби («Aera Teint Pure», «Normaderm Teint»), серія для чоловіків («Homme») та ін. [1]. Всі продукти із догляду за обличчям чітко сегментовані згідно з біологічним віком і типом шкіри.

Для порівняльного аналізу відібрано лише ті товарні пропозиції, які були присутні у досліджуваних аптеках постійно. Проведений аналіз асортименту продукції марки VICHY у кожній серії (табл. 1) дозволив встановити, що найчастіше реалізовувалися косметичні засоби з серії «Normaderm» (засоби із догляду за проблемною шкірою (42,4 %) та «Aqualia Thermal» (зволожувальні засоби для чутливої шкіри (36,4%)).

Креми марки VICHY представлені в кількості по 30, 40 та 50 мл у банках чи тубиках. Креми-концентрати – по 15 мл. Найчастіше споживачі купували креми в упаковці по 50 мл. Хоча не завжди більша упаковка була економічно вигіднішою.

У результаті ранжування асортименту продукції марки VICHY за кількістю реалізованих упаковок лідерами стали Віши Термальна Вода флакон-спрей 150 мл серії «Aqualia Thermal» (186 упаковок), Віши Нормадерм зволожувальний засіб потрійної дії по 30 і 50 мл (144 та 126 упаковок) та Віши Нормадерм Промат зволожувальний засіб довготривалої дії по 30 мл (118 упаковок). А найбільший обсяг реалізації принесли Віши Нормадерм зволожувальний засіб потрійної дії по 50 мл (17818,4 грн) та Віши Аквалія Термаль легкий зволожувальний засіб із заспокійливою та захисною дією по 50 мл (17618,64 грн).

Результати аналізу цінової кон'юнктури дозволили встановити, що ціни на косметичні за-

Таблиця 1. Результати аналізу асортименту продукції марки VICHY у кожній серії в аптеках м. Львова

Назва серії	К-сть всіх товарних позицій		К-сть косметичних наборів		К-сть окремих косметичних засобів	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Normaderm	14	42,4	8	50	6	35,3
Aqualia Thermal	12	36,4	5	31,3	7	41,2
Aqualia Antiox	2	6,1	0	0	2	11,8
Essentielles	2	6,1	1	6,3	1	5,9
Liftactiv	1	3	1	6,3	0	0
Myokine	1	3	1	6,3	0	0
Nutrilogie	1	3	0	0	1	5,9
Разом	33	100	16 (48,5%)	100	17 (51,5%)	100

соби із догляду за шкірою цієї марки знаходяться в межах від 70 грн до 359,29 грн. Найдорожчими є косметичні засоби з серій «Aqualia Antiox» та «Aqualia Thermal». Найдорожчим засобом, який постійно купували споживачі у всіх аптеках, що досліджували у 2011 р., був Віши Аквалія Термаль зволожувальна сироватка глибокої дії по 30 мл.

Коефіцієнт ліквідності (K_n) характеризує коливання ціни конкретного товару в певний період часу на конкретному сегменті ринку і таким чином відображає стан розвитку конкуренції [5]. Для кожного найменування обчислювали K_n ціни, які групували від 0 до 0,15, від 0,16 до 0,50 та від 0,51 і вище. Більшість засобів увійшли у першу групу. Отже, ціни на них в досліджуваних апте-

ках коливалися незначно, в межах 15 %. Лише 3 косметичні засоби з 33 за аналізований період мали K_n ціни вищий 0,15. Це Віши Нормадерм Промат довготривалий зволожувальний крем по 30 мл (0,28), Віши Есенсіель легка зволожувальна емульсія для обличчя по 50 мл (0,25) та Віши Нормадерм набір, який складався з денного засобу 50 мл та гелю 100 мл (0,25).

Висновки. На підставі проведеного аналізу встановлено, що найпопулярнішими були серії із догляду за проблемною шкірою «Normaderm» та для зволоження чутливої шкіри «Aqualia Thermal». Ціни на косметичні засоби марки VICHY були в межах від 70 грн до 359,29 грн, а коливання цін на дану продукцію в аптеках міста Львова у 2011р. були в межах 15 %.

Література

1. Офіційний сайт косметики марки VICHY. [Електронний ресурс]. – Режим доступу до інформації: <http://www.vichyconsult.ru/>
2. Ольхович А. Б. Маркетингове дослідження вітчизняного ринку лікувальної косметики / А. Б. Ольхович, М. М. Ковель, Л. С. Фелоненко // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2011. – № 3. – С. 63–68.
3. Городецька І. Я. Особливості позиціонування косметичних засобів на вітчизняному фармацевтично-

- му ринку / І. Я. Городецька, А. В. Черняхів // Фармацевтичний часопис. – 2010. – № 3. – С. 79–83.
4. Лоскутова Е. Е. Стратегическая оценка рынка лечебной косметики / Е. Е. Лоскутова, Е. В. Турубара, И. В. Косова // Ремедиум. – 2001. – № 1. – С. 21–24.
5. Громовик Б. П. Менеджмент і маркетинг у фармації: підручник / Б. П. Громовик, Г. Д. Гасюк, О. Р. Левицькі; за ред. д-ра фармац. наук, проф. Б. П. Громовика. – К. : Медицина, 2008. – 752 с.

АНАЛИЗ ТОВАРНОЙ И ЦЕНОВОЙ КОНЬЮНКТУРЫ КОСМЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ МАРКИ VICHY

Н. Л. Ханьк, Д. Т. Грушковская

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Резюме: исследовано асортимент косметических средств по уходу за кожей лица марки VICHY в аптеках города Львова и произведен анализ их ценовой конъюнктуры.

Ключевые слова: косметические средства по уходу за кожей лица, марка VICHY, товарная и ценовая конъюнктура.

ANALYSIS OF GOODS AND PRICE CONJUNCTURE OF VICHY COSMETICS

N. L. Khanyk, D. T. Hrushkovska

Lviv National Medical University by Danylo Halatsky

Summary: research of assortment of VICHY face skincare cosmetics in pharmacies of Lviv was carried out and analysis of their price conjuncture was made.

Key words: face skincare cosmetics, VICHY, goods and price conjuncture.

Рекомендована д. фармац. наук, проф. В. В. Трохимчуком
УДК 615.1:33:615.212.7

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ МОНІТОРИНГ НЕМЕДИЧНОГО ВИКОРИСТАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

©Є. А. Седлярук, І. Я. Городецька, Д. Т. Грушковська

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Резюме: проведено аналіз динаміки включення лікарських засобів до Переліку наркотичних засобів, психотропних речовин та прекурсорів. На основі анкетного опитування працівників аптек встановлено перелік лікарських засобів, які потребують посилення контролю за їх обігом.

Ключові слова: наркотичні засоби, психотропні речовини, прекурсори, немедичне використання лікарських засобів.

Вступ. Перелік наркотичних засобів, психотропних речовин та прекурсорів (*далі – Перелік НПП*) затверджено постановою КМ України від 6 травня 2000 року № 770 з метою упорядкування діяльності та контролю за обігом даної групи речовин. За останні 12 років відбулись значні зміни і доповнення у його складі, внесені рядом постанов КМ України [13]. До даного Переліку входять лікарські засоби, тому моніторинг процесу надання їм статусу контрольованих речовин є актуальним. Викликає занепокоєння те, що лікарські засоби, включені до Переліку НПП в останні роки, довгий час були присутні на вітчизняному фармацевтичному ринку як звичайні рецептурні ліки (обіг яких не вимагає заходів контролю), так і безрецептурні засоби, маркетинг котрих супроводжувався потужною рекламою, акційними заходами та іншими сучасними способами стимулювання продажу. Мета роботи – проаналізувати процес зміни статусу

лікарських засобів та визначити лікарські засоби, які на сьогодні становлять загрозу у разі їх немедикаментозного використання.

Методи дослідження. Бібліографічний аналіз, анкетне опитування.

Результати й обговорення. Перелік НПП складається з 4-х таблиць, кожна з яких (за винятком таблиці I) містить два списки (№ 1 і 2). Ми проаналізували зміни і доповнення у його складі з часу затвердження (2000 р.) (табл. 1). Загальний приріст кількості позицій становить 51 %, більшість – це речовини, обіг яких заборонено і які не використовують в медичній практиці. Значні зміни відбулися у списках психотропних засобів (список № 2 таблиці II і III). У таблиці 1 (табл. IV) дві хімічні речовини (оцтовий ангідрид та фенілоцтову кислоту, які не є лікарськими засобами) переведено із списку № 2 у список 1, тобто відбулось посилення заходів контролю.

Таблиця 1. Зміни, внесені до Переліку НПП протягом 2000–2011 рр.

№ за/п	Назва нормативного документа (Постанова КМ України)	Характер змін (включення +/виключення)								
		таблиця I		таблиця II		таблиця III		таблиця IV		
		Список № 1	Список № 2	Список № 3	Список № 1	Список № 2	Список № 1	Список № 2	Список № 1	Список № 2
1	№ 1890 від 12.12.2002 р.	+1/-1	+2			+1		+3		
2	№ 518 від 4.06.2008 р.				+1					
3	№ 1298 від 2.12.2009 р.	+1				+1				
4	№ 373 від 31.05.2010 р.		+39			+2				
5	№ 4 від 5.01.2011 р.	+3	+29			+1		+7	+2	-2
6	№ 796 від 27.07.2011 р.	-1	+31/-1		-1					
7	№ 408 від 23.05.2012 р.		-13					-2		
<i>Всього</i>		+5/-2	+101/-14		+1/-1	+5		+10/-2	+2	-2

У подальшому ми не брали до уваги таблицю I Переліку НПП, оскільки до неї не входять лікарські засоби. Ми встановили співвідношення кількості

лікарських засобів до загальної кількості позицій в Переліку НПП (станом на 2012 р.). Для ідентифікації речовин, включених до Переліку НПП, як

лікарських засобів ми здійснили пошук за міжнародними непатентованими та торговими назвами, використовуючи довідники «Компендиум. Лекарственные средства» за 1999 – 2010 рр.[1–8] та фармакотерапевтичні довідники лікарських засобів, зокрема, довідник М. Д. Машковського [9–12]. Встановлено, що до таблиці II включено 19 лікарських засобів, що становить 16 % від загального числа позицій, до таблиці III – 32 лікарські засоби (41 %), до таблиці IV – 7 (32 %)

(станом на 2012 р.). Не всі виділені нами препарати на даний час наявні на фармацевтичному ринку України, частину з них не зареєстровано як лікарські засоби або знято з виробництва.

У таблиці 2 наведено лікарські засоби, включені до Переліку НПП протягом 2000–2012 рр. Більшість з них за АТС-класифікацією належать до групи N – засоби, що діють на нервову систему, один – до групи A – засоби, що впливають на травну систему і метаболізм.

Таблиця 2. Лікарські засоби, включені до переліку НПП протягом 2000–2011 рр.

Міжнародна непатентована назва лікарського засобу	Код АТС-класифікації і фармакотерапевтична група	Торгові назви лікарського засобу	Таблиця, список Переліку НПП	Рік віднесення до Переліку НПП
Золпідем	N05C F02 Снодійні і седативні засоби	<i>Гіпноген, Здоровий сон, Івадал, Нітрест, Санвал</i>	таблиця III, список № 2	2002 р.
Трамадол	N02A X02 Опіоїдні анальгетики	<i>Трамадол, Трамалгін, Тралгіт, Трамал, Контрамал, Адамон Лонг</i>	таблиця II, список № 1	2008 р.
Сибутрамін	A08A A10 Засоби, що застосовуються при ожирінні	<i>Мерідіа, Ліндакса</i>	таблиця II, список № 2	2010 р.
Кетамін	N01A X03 Засоби для загальної анестезії	<i>Калінсол, Кетамін</i>	таблиця II, список № 2	2011 р.
Амітриптилін	N06A A09 Антидепресанти	<i>Амітриптилін, Саротен, Елівел</i>	таблиця III, список № 2	2011 р. (виключено 2012 р.)
Апрофен	M,n-холіноблокатори	<i>Амізил, Тарен</i>	таблиця III, список № 2	2011 р.
Левана	N05C D09 Снодійні і седативні засоби	<i>Левана</i>	таблиця III, список № 2	2011 р. (виключено 2012 р.)

Найяскравішими прикладами зміни статусу лікарських засобів можна назвати два – трамадол та сибутрамін. Трамадол до віднесення до наркотичних речовин у 2008 р. був звичайним рецептурним засобом, який не підлягав предметно-кількісному обліку, тобто обіг його здійснювався довгий час безконтрольно. Сибутрамін під торговими назвами «Мерідіа», «Ліндакса» при виході на український ринок був включений до переліку лікарських засобів, які можна відпускати без рецепта; маркетинг цих препаратів супроводжувався агресивною рекламною компанією у засобах масової інформації.

Наступним етапом нашого дослідження було встановлення таких лікарських засобів, обіг яких на даний час не підлягає особливим заходам контролю, але їх можна використовувати з метою досягнення стану наркотичного сп'яніння. Для встановлення проблемних препаратів, які можна використовувати з немединою метою, ми розробили анкету для працівників аптек. Всього

опрацьовано 120 анкет, 18 % респондентів становили провізори, 82 % – фармацевти. Більшість опитаних мала стаж роботи від 1 до 5 років (63,5 %). За характером роботи половина опитаних працювала тільки в денну зміну, 42,5 % – в обидві зміни та незначна кількість – 7,5 % – тільки в нічну зміну. 97,5 % респондентів у своїй роботі вказували на випадки немедикаментозного застосування ліків, але лише 22,5% опитаних могли завжди визначити, що відвідувач аптеки планують застосовувати ліки з немедикаментозною метою, 60 % визначають це не завжди і 17,5% взагалі не можуть це визначити. Загалом оцінюють існуючу ситуацію щодо немедикаментозного використання ліків як загрозову та критичну більшість респондентів, лише 5 % з них вважають, що проблема перебільшена. З проблем, з якими стикались респонденти у своїй роботі, найчастіше була вимога відпустити наркотичні та психотропні засоби, які відсутні у аптеці (85 відповідей) та вимога відпустити велику кількість

препарату (наприклад, 10 і більше упаковок) (43 відповіді), а також погрози (33 відповіді). У такій нештатній ситуації найчастіше респонденти повідомляють, що препарат відсутній (77 відповідей), відмовляють у відпуску (60), викликають міліцію чи охорону (13), намагаються переконати відвідувача, що зловживання препаратами шкідливе для здоров'я (9). Важливо, що жоден з респондентів не вказав, що відпускає таку кількість ліків, яку вимагає відвідувач.

97 % респондентів знають про лікарські засоби, які можна застосовувати з метою досягнення наркотичного сп'яніння, тоді як 3 % опи-

таних не знають про такі препарати. На основі опрацювання анкет складено перелік таких засобів (табл. 3). Лікарські засоби в таблиці 3 розміщені в порядку зменшення кількості згадувань в анкетах. Всього респонденти назвали 56 лікарських засобів, з них – 27 безрецептурних, 23 – рецептурних та 6 таких, що підлягають предметно-кількісному обліку. До таблиці 3 ми не включили 32 лікарські засоби, які були вказані в анкетах лише один раз. Як видно з даних, наведених в таблиці 3, лідером, на якій найчастіше вказують, є таблетки кодтерпіну, очні краплі тропікамід (мідріацил) та кофекс сироп.

Таблиця 3. Перелік лікарських засобів, які можна застосовувати з метою досягнення стану наркотичного сп'яніння

№ за/п	Назва лікарського засобу	Кількість згадувань в анкетах	У відсотках до загальної кількості анкет	Категорія відпуску
1	Кодтерпін табл.	63	52,5	Безрецептурний
2	Тропікамід (мідріацил) очні краплі	63	52,5	Рецептурний
3	Кофекс сироп	50	41,7	Безрецептурний
4	Седалгін Нео табл.	37	30,8	Безрецептурний
5	Трайфед сироп	17	14,2	Рецептурний (підлягає ПКО*)
6	Супрастин амп.	12	10	Рецептурний
7	Димедрол табл.	12	10	Рецептурний
8	Солпадеїн табл.	11	9,2	Безрецептурний
9	Кодесан табл.	11	9,2	Безрецептурний
10	Пенталгін табл.	11	9,2	Безрецептурний
11	Актифед сироп	8	6,7	Рецептурний (підлягає ПКО)
12	Сіган табл.	7	5,8	Рецептурний
13	Комбіспазм, табл.	7	5,8	Безрецептурний
14	Бронхолітин, сироп	6	5	Безрецептурний
15	Тавегіл, амп.	6	5	Безрецептурний
16	Мовеспазм, табл.	5	4,2	Рецептурний
17	Гідазепам, табл.	4	3,3	Рецептурний
18	Глікодин, сироп	4	3,3	Безрецептурний
19	Ефект, капс.	4	3,3	Безрецептурний
20	Кетанов, табл.	4	3,3	Рецептурний
21	Кодетерп, табл.	4	3,3	Безрецептурний
22	Баклофен, табл.	3	2,5	Рецептурний
23	Барбовал, краплі	3	2,5	Безрецептурний
24	Соннат, табл.	3	2,5	Рецептурний (підлягає ПКО)

Примітка. *ПКО – предметно-кількісний облік.

Респонденти вважають, що сьогодні найбільшу загрозу становлять комбіновані препарати з кодеїном. Тривожним аспектом є те, що більшість таких засобів відпускають без рецепта лікаря. На думку опитаних працівників аптек, потребують посилення контролю за їх обігом також такі лікарські засоби, як тропікамід (очні краплі) та супрастин (ампули).

Заходами, що, можливо, дозволять покращити існуючу ситуацію, більшість респондентів пропонує відпускати комбіновані препарати з неви-

соким вмістом контрольованих речовин тільки за рецептом лікаря та запровадити предметно-кількісний облік для ряду лікарських засобів.

Таким чином, у результаті проведеної роботи ми виділили ключові проблеми, що потребують подальшого дослідження та вирішення, а саме:

- необхідність моніторингу немедикаментозного використання ліків;
- застосування ретельнішого підходу до встановлення категорії відпуску лікарських засобів при їх державній реєстрації;

• забезпечення реального контролю за рецептурним відпуском ліків з аптек.

Висновки. 1. Проведений аналіз динаміки включення лікарських засобів до Переліку НПП дозволив встановити ключові проблеми немедикаментозного застосування ліків та напрям-

ки їх подальшого вирішення. 2. Перелік лікарських засобів, які сьогодні становлять загрозу в разі їх немедичного використання, складено на основі анкетного опитування працівників аптек і може бути рекомендований МОЗ України для посилення заходів контролю за їх обігом.

Література

1. Компендиум 1999–2000 – лекарственные препараты / под ред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторова [Текст]. – К. : МОРИОН, 1999. – 1200 с.
2. Компендиум 2004 – лекарственные препараты / под ред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторова [Текст]. – К. : МОРИОН, 2004. – 1664 с.
3. Компендиум 2006 – лекарственные препараты / под ред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторова [Текст]. – К. : МОРИОН, 2006. – 2270 с.
4. Компендиум 2007 – лекарственные препараты / под ред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторова [Текст]. – К. : МОРИОН, 2006. – 2270 с.
5. Компендиум 2008 – лекарственные препараты / под ред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторова [Текст]. – К. : Морион, 2008. – 2270 с.
6. Компендиум 2009 – лекарственные препараты / под ред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторова [Текст]. – К. : Морион, 2009. – 2224 с.
7. Компендиум 2010 – лекарственные препараты /

- под ред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторова [Текст]. – К. : Морион, 2008. – 2240 с.
 8. Компендиум on line [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.compendium.com.ua/>
 9. Машковский М. Д. Лекарственные средства: В 2-х ч.) [Текст]: – 7-е изд., перераб. и доп. – Москва : «Медицина», 1972.
 10. Машковский М. Д. Лекарственные средства [Текст]: – 8-е изд., перераб. и доп. – Москва: «Медицина», 1977. – Т. I, II.
 11. Машковский М. Д. Лекарственные средства: В 2-х томах [Текст]: – 11-е изд. – Москва : «Медицина», 1988.
 12. Машковский М. Д. Лекарственные средства [Текст]. – 15 изд., перераб., испр. и доп. – Москва : Новая волна, 2006. – 1206 с.: ил.
- Постанова КМ України від 6.05.2000 р. № 770 (із змінами і доповненнями) [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon.rada/>

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ НЕМЕДИЦИНСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Е. А. Седлярук, И. Я. Городецкая, Д. Т. Грушковская

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Резюме: проведен анализ динамики включения лекарственных средств в Перечень наркотических средств, психотропных веществ и прекурсоров. На основании анкетного опроса работников аптек определены лекарственные препараты, требующие усиления контроля за их обращением.

Ключевые слова: наркотические средства, психотропные вещества, прекурсоры, немедицинское использование лекарственных средств.

PHARMACEUTICAL MONITORING OF NON-MEDICAL USE OF MEDICINES

Ye. A. Sedlyaruk, I. Ya. Horodetska, D. T. Hrushkovska

Lviv National Medical University by Danylo Halytskyi

Summary: analysis of the dynamic of including the medicines to the list of narcotics, psychotropic substances and precursors was carried out. List of medicines that need special circulation control was determined using survey of pharmacy workers.

Key words: narcotics, psychotropic substances, precursors, nonmedical use of medicines.

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

УДК 339.138:17.022.1]+339.138-058]-021.411-043.865:615.1

СОЦІАЛЬНО-ЕТИЧНИЙ ТА СОЦІАЛЬНИЙ МАРКЕТИНГ: СУТНІСТЬ, РОЗВИТОК, ДОЦІЛЬНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ У ФАРМАЦІЇ

© Н. О. Ткаченко, Н. М. Червоненко

Запорізький державний медичний університет

Резюме: проаналізовано, узагальнено зміст і окреслено основні напрямки розвитку методичних засад соціально-етичного та соціального маркетингу у фармацевтичній галузі, доцільність використання принципів соціально-етичного та інших видів маркетингу при веденні сучасного фармацевтичного бізнесу.

Ключові слова: фармація, соціально-етичний маркетинг, соціальний маркетинг, методичні засади, доцільність.

Вступ. Фармація завжди була однією зі сфер діяльності, що регулюється державою. Це пов'язано з тим, що програми і послуги, які реалізуються, безпосередньо пов'язані зі здоров'ям і життям людини. Жорстке державне регулювання діяльності фармацевтичних закладів, включно питання управління і ціноутворення, зумовили більш пізніше впровадження сучасних методів і способів управління, у тому числі маркетингу.

Сьогодні в суспільстві з існуючими ринковими відносинами різниця між термінами «забезпечення ліками», «фармацевтична допомога» і «торгівля ліками» у суспільній свідомості цілеспрямовано стирається. Провізор прирівнюється до представників торгових та комунально-побутових послуг: продавця, перукаря та ін. Загальносоціальна функція професії провизора поступово зневажається.

Разом з тим багаторічний досвід фармації деяких зарубіжних країн доводить, що фармація не може існувати на принципах альтруїзму і державного благополуччя. Зміни в екології, макроекономічні тенденції, стан суспільного здоров'я, психологія людей не дозволяють державі брати на себе повністю витрати із забезпечення ліками населення та ЛПЗ. Значна частина витрат із придбання ліків лягає на плечі споживачів. При цьому виникає свобода вибору і конкуренція, що зумовлює необхідність використання фармацевтичними закладами методів маркетингу.

Однак майже 20 років тому було доведено неспроможність класичного маркетингу у фармації. Сьогодні актуальності набувають інші концепції маркетингу – соціально-етичний та холістичний маркетинг, які спрямовують роботу фармацевтичних підприємств у русло соціальної відповідальності та виконання етичних норм [12, 21].

Мета роботи – аналіз, узагальнення змісту і окреслення основних напрямків розвитку методичних засад соціально-етичного та соціального маркетингу у фармацевтичній галузі, доцільність використання принципів соціально-етичного та інших видів маркетингу при веденні сучасного фармацевтичного бізнесу.

Методи дослідження. Для дослідження використовували загальноприйняті методи інформаційного пошуку, статистичного й маркетингового аналізу.

Результати й обговорення. Проблемам становлення маркетингу, керування якістю продукції та її конкурентоздатністю присвячені роботи Ф. Котлера, К. Л. Келлера, Ж.-Ж. Ламбена, Дж. Харрінгтона, П. Робіна, А.П. Градова, Р. Рейденбаха, Е. Демінга, А. Тета й багатьох інших вчених [14, 30–33]. Сутність, функції та основні принципи соціального маркетингу розглянуто в працях М. Ауера і М. Герца, М. Бруна і Дж. Тилмеса, С. Ебеля, Д. Берре; соціально-етичного маркетингу – Е. П. Голубкова, В. Е. Гордіна, В. В. Іванова, Ф. Котлера, хоча одноставного розуміння соціального маркетингу немає й досі, більшість дослідників відкидає технологічне розуміння соціального маркетингу, у межах якого соціальність просто тлумачиться як використання технологій маркетингу в соціальних сферах. Соціальний маркетинг не можна звести до відповідних технологій, оскільки він має власну теорію, філософські основи і наділений інтегративною якістю як компонент соціальної системи [1, 5, 6, 9].

Засновником соціально-етичного маркетингу вважають Ф. Котлер. Три важливі поняття лежать в основі концепції соціально-етичного маркетингу: суспільство (благополуччя людей); споживачі (задоволення їх потреб); організації (їх прибуток) [16].

Як вказує Ф. Котлер, «поняття соціального маркетингу згодом отримало ширше застосуван-

ня. Воно, наприклад, використовується щодо «соціально-відповідального маркетингу» бізнес-фірм або щодо будь-якої маркетингової діяльності некомерційних організацій». Автор уперше, окрім понять «соціальний» і «соціально-етичний маркетинг», вживає поняття «соціально-відповідальний маркетинг» [13].

Ф. Котлер один з перших дав визначення соціального маркетингу. У трактуванні терміну він наголошує на принципі споживчої орієнтації. Саме цей принцип дає змогу зрозуміти, чому певні групи людей мають детерміноване ставлення до чого-небудь і які проблеми виникнуть у зв'язку зі зміною цього ставлення, підкреслюється орієнтація на цільові групи. Предметним полем такої концепції є розробка, реалізація й контроль за виконанням програм, мета яких – домогтися сприйняття та зміни в позитивний бік суджень і думок певних цільових груп про соціальні ідеї, завдання або конкретну діяльність [29].

З такої ж точки зору розглядає соціальний маркетинг (маркетинг ідей, маркетингу у соціальній сфері) В. М. Меліховський [17].

Бельгійський вчений Ж.-Ж. Ламбен у своєму тлумаченні маркетингу підкреслює це як явище не економічне, а соціальне: «Маркетинг – соціальний процес, спрямований на задоволення потреб і бажань людей і організацій шляхом забезпечення вільного конкурентного обміну товарами і послугами, що становлять цінність для покупця». Згодом, він розкриваючи еволюцію відповідального маркетингу [15]. Вільний конкурентний обмін не передбачає соціальної відповідальності підприємством і спрямований лише на найповніше задоволення потреб споживачів ефективнішими для бізнесу способами. Як наслідок – споживач не захищений від неетичних дій з боку підприємця.

Вчений В. Е. Гордін трактує соціальний маркетинг як маркетинг ідей. Однак коли дослідник аргументує потребу в маркетингу, то виходить за рамки вузької спрямованості на цільову групу, оскільки серед його характеристик відмічає такі: регулювання суспільством соціальних змін методами переконання, різні види стимулювання, що відповідає маркетинговому інструментарію; посилення ролі неприбуткового сектора у вирішенні більшості соціальних проблем; проникнення ринкових відносин в усі сфери життя суспільства [26]. Саме тут починає формуватися новий напрямок концепції маркетингу – соціально-етичний.

Таким чином, В. Е. Гордін, показуючи відмінності маркетингу в соціальній сфері й їх зв'язок із необхідністю застосування соціально-

го маркетингу як маркетингу ідей, насправді, доводить зворотне: у соціальній сфері можливий увесь комплекс маркетингу, а соціальна спрямованість маркетингу не є більше прерогативою маркетингу послуг організацій соціальної сфери [26].

Номінально В. Е. Гордін розмежовує соціальний маркетинг і соціальні аспекти прибуткового маркетингу. Запропоновану концепцію соціально-етичного маркетингу Ф. Котлером вчений називає окремим випадком соціального маркетингу, причому ця концепція в нього теж має назву «соціально-етичний маркетинг» [4].

Захарова С. визначає соціальний маркетинг як встановлення нужд, потреб, інтересів цільових ринків і забезпечення бажаної задоволеності ефективнішими, ніж у конкурентів способами, з одночасним збереженням і зміцненням благополуччя споживача і суспільства [10]. Таке розуміння соціального маркетингу висловлюють С. Ебель, М. Брун і Дж. Тілмес, М. Ауер та М. Герц, Д. Берре.

Дотримання концепції маркетингу не завжди гарантує етичну поведінку, компанії можуть створювати хибне враження, що вони задовольняють потреби споживачів, але у дійсності ж ігнорують їх. Навіть якщо компанії дійсно задовольняють потреби споживачів, це може порушувати права інших людей. Перша сукупність проблем належить до етичного аспекту відповідальності компанії перед споживачами, інша група питань виходить за рамки взаємин зі споживачами й належить до більш широкого аспекта відповідальності маркетингу перед суспільством у цілому.

Будь-яка організація скорочує свої поточні прибутки, якщо вона здійснює діяльність на користь та очікування суспільства, фінансує соціальні програми. Але такі взаємовідносини з суспільством в довгостроковій перспективі створюють сприятливе соціальне оточення, а в майбутньому – стійкі прибутки.

О. О. Тищенко висловлює думку про розрізнення понять «соціальний маркетинг», «соціально-етичний маркетинг» [23]. Автор дає наступне визначення: «соціально-етичний маркетинг» – це система вдосконалення наявних форм та методів розробки, виробництва та просування продукту з урахуванням впливу соціальних норм, етичних обмежень та ролі інтересів споживачів, виробників та суспільства на основі маркетингового підходу до процесів адаптивного розвитку підприємства.

На нашу думку, крім визначених понять «соціальний маркетинг» та «соціально-етичний маркетинг», потрібно окремо також виділити і поняття «соціально-відповідальний маркетинг».

Вчений Антоніо Тета виходить у своєму аналізі з визначення соціального маркетингу, запропонованого Ф. Котлером, і вводить поняття суспільно-орієнтованого соціального маркетингу. Він зазначає, що тільки таким чином підприємство може виявляти і розділяти інтереси суспільства [32]. Необхідність громадської орієнтації маркетингу, на думку автора, постійно посилюється, оскільки посилюється вплив на організацію і прояв до неї своїх інтересів з боку груп, що не знаходяться на ринку, таких, як уряд або громадські організації. Дослідник позначає два напрямки розвитку сучасного маркетингу: по-перше, це поширення первісної маркетингової концепції на соціальну сферу, а по-друге, це інтеграція в маркетинг суспільно-орієнтованого вимірювання [4].

Класичному маркетингу характерний двоєдиний підхід, який виявляється на всіх рівнях аналізу. У загальній теорії маркетингу це, з одного боку, активний вплив і формування ринку, а з іншого – здатність маркетингу пристосовуватися до вимог ринку. У теорії соціального маркетингу як нового рівня розвитку маркетингової концепції цей підхід трансформується і наповнюється новим змістом з урахуванням змінених завдань маркетингу. З одного боку, це здатність вирішувати різні соціальні проблеми, що виникають в суспільстві, тим активно впливати на різні соціальні процеси, а з іншого – здатність маркетингу пристосовуватися до вимог суспільства.

Під характеристиками адаптивного розвитку розуміють коригування цілей внутрішніх перетворень і оцінювання критеріїв зростання і розвитку підприємства з урахуванням стратегічної орієнтації бізнес-структур. Соціальний маркетинг являє собою, таким чином, механізм узгодження потреб та інтересів споживачів, потреб та інтересів підприємства і потреб та інтересів суспільства. До основних умов адаптації соціально-орієнтованої системи маркетингу до умов і можливостей підприємства належать такі: свобода споживача і виробника; максимальне обмеження потенційного збитку; задоволення базових потреб; економічна ефективність; наявність екологічних інновацій; захист інтересів споживачів. Дотримання перелічених умов у роботі підприємства дає змогу «більш оптимально адаптуватися до зовнішніх умов навколишнього середовища» [8].

Всі визначення даної концепції так чи інакше підкреслюють соціальну суть явища [19].

Охорона здоров'я покликана забезпечувати гарантії прав людини і суспільства на збереження, охорону і відновлення здоров'я, що є не лише умовою існування окремої особи, але і метою суспільного розвитку. Охорона здоров'я тісно

пов'язана з екологією, охороною праці, соціальними програмами тощо. У зв'язку з цим багато учених і практиків однією з найважливіших функцій охорони здоров'я називають підтримку та відновлення рівноваги і гармонії індивідуального і суспільного здоров'я з природним і соціальним довкіллям [12, 21].

Отже, суспільство охорону здоров'я сприймає як невід'ємну складову рівня і якості життя — зокрема, що відіграє найважливішу роль в економічному розвитку держави, забезпечує відтворення і якість трудових ресурсів, створює базу для соціально-економічного зростання. Система охорони здоров'я держави є одним з елементів, що забезпечують національну безпеку країни [2].

Важливою складовою системи охорони здоров'я виступає фармація. Вона покликана своєчасно забезпечити якісними ліками усіх, хто потребує медикаментозної допомоги [18].

У фармацевтичній галузі, на нашу думку, мають місце усі сучасні концепції маркетингу: соціального, соціально-етичного, соціально-відповідального та іншого маркетингу. Це обумовлено специфікою та особливостями розвитку вітчизняного фармацевтичного ринку. Загальним тенденціям, аспектам та специфіці вітчизняного фармацевтичного маркетингу присвячені роботи українських вчених В. М. Толочко, З. М. Мнушко та ін. Науковий підхід щодо розвитку моделі соціальної політики у сфері лікарського забезпечення населення України розробили вітчизняні науковці А. С. Немченко, А. А. Котвицька. Створенню дієвих організаційно-правових механізмів державного регулювання діяльності у сфері обігу лікарських засобів з метою ефективного забезпечення населення якісними та доступними лікарськими засобами присвячені роботи К. Л. Косяченко, В. Назаркіної, А. Зіменковського та ін. [3, 11, 12, 25, 28].

Мета соціального маркетингу (як маркетингу ідей) – сприяти поліпшенню життя окремої людини і, як наслідок, суспільства в цілому. Наприклад, відмова від куріння корисна для здоров'я «колишнього» курця і його сім'ї. Крім того, це призводить до скорочення витрат на охорону здоров'я. Сюди ж можна віднести знижену продуктивність праці у курців. Коли ж людина не отримує прямої вигоди для себе, соціальний маркетинг акцентує увагу на моральному задоволенні від здійснення добрих справ [27].

Соціальний маркетинг також може використовуватися для спонукання людини зменшити споживання жирів, вживати більше овочів, фруктів і злакових, кинути курити, боротися з симптомами підвищеного кров'яного тиску, запобігання поширенню СНІДу, вступати в ряди донорів тощо.

Аналіз міжнародного досвіду свідчить, що ця техніка широко використовувалася в міжнародних програмах охорони здоров'я. Так, в США вона досить часто застосовувалась для таких цілей, як лікування наркотичної залежності, захворювань серця і донорства органів.

Соціальний маркетинг займається вирішенням трьох питань: переконання (наприклад, що самолікування небезпечно для здоров'я), соціальна практика (спонукання звернутися до лікаря) і соціальний продукт (поліпшення здоров'я нації) [20].

Сьогодні аптечні заклади, використовуючи соціальний маркетинг (маркетинг ідей), все більше орієнтуються на доктрину фармацевтичної допомоги, що визначається як забезпечення пацієнтів кваліфікованою, своєчасною і доступною допомогою та отримання поміркованого прибутку, який реінвестується у розвиток аптечних мереж.

Існує декілька видів соціального маркетингу. Можна виділили три основні: фандрайзинг, організація спеціальних акцій брендів-спонсорів, стимулювання продажів [22].

Інша концепція – соціально-етичний маркетинг – обумовлена тим, що фармацевтичний маркетинг має чітко окреслену специфіку завдяки особливостям лікарських засобів як това-

ру та соціально-етичному спрямуванню діяльності аптек і фармацевтичних підприємств. Саме іноземні фірми першими почали застосовувати цю концепцію в Україні. Соціально-етичний маркетинг повинен здійснюватися на основі соціальної відповідальності. Але на сучасному етапі розвитку економіки України кількість підприємств, що є повною мірою соціально відповідальними, незначна [7].

Стосовно фармацевтичного сектора, як показують наші дослідження, соціально відповідальне ведення бізнесу характерне промисловим підприємствам (виробникам лікарських засобів), а оптовий та роздрібний сегмент ринку лише використовує окремі принципи соціально-етичного маркетингу [24].

Висновки. 1. Соціальний маркетинг створює ряд інструментів і концепцій для реалізації програм соціальних змін. Разом з тим глибоко поважається право кожної особистості вирішувати як і яким чином приймати або не приймати участь у змінах.

2. У фармацевтичному секторі мають прояв усі сучасні концепції маркетингу. Однак сьогодні нагальні проблеми фармації надають перевагу у веденні бізнесу принципам соціально-етичного та соціально-відповідального маркетингу.

Література

1. Братаніч Б. В. Теоретико-методологічний аналіз концепції соціально-етичного маркетингу / Б. В. Братаніч // Політологічний вісник. – 2005. – № 18. – С. 296 – 302.
2. Венедиктов Д. Д. Здоровоохранение России: кризис и пути преодоления / Д. Д. Венедиктов. – М. : Медицина, 1999. – 197 с.
3. Вивчення окремих аспектів соціального маркетингу на фармацевтичному ринку України / Н. О. Ткаченко, Н. М. Червоненко, В. О. Демченко, К. А. Волинець // Запорожский медицинский журнал. – 2011. – Т. 13, № 5. – С. 146–148.
4. Голодец Б. М. Современная концепция социального маркетинга [Электронный ресурс] / Б. М. Голодец // Маркетинг в России и за рубежом. – 2001. – № 6. – Режим доступа : <http://www.mavriz.ru/articles/2001/6/321.html>.
5. Голубков Е. П. О некоторых основополагающих понятиях маркетинга / Е. П. Голубков // Маркетинг в России и за рубежом. – 2005. – № 2. – С. 5–16.
6. Голубков Е. П. Основы маркетинга / Е. П. Голубков. – М. : Финпресс, 1999. – 656 с.
7. Дубовик Т. В. Соціально-етичний маркетинг підприємств / Т. В. Дубовик, І. О. Бачуцька // Держава та регіони. Сер. : Економіка та підприємництво. – 2011. – № 3. – С. 131–135.
8. Загорна Т. О. Формування бізнес-моделі підприємства : навч. посіб. / Т. О. Загорна, А. О. Коломицева.

– Донецьк : СПД Купріянов, 2010. – 405 с.

9. Захарова С. Кризис индустриализма и концепция социального маркетинга / С. Захарова // Социологические исследования. – 1995. – № 5. – С. 34–38.
10. Золотова Э. Спокойный сон заказчика. Задачи брендинга на рынке «Бизнес бизнесу» / Э. Золотова // Ваш партнер-консультант. – 2005. – № 15. – С. 28.
11. Косяченко К. Л. Научное обобщение подходов к формированию системы цен на лекарственные средства и реимбурсации их стоимости / К. Л. Косяченко, А. С. Немченко // Фармаком. – 2010. – № 1. – С. 118–123.
12. Котвіцька А. А. Наукові підходи щодо моделювання розвитку соціальної політики у сфері лікарського забезпечення населення // Запорожский медицинский журнал. – 2008. – № 2. – С. 157–161.
13. Котлер Ф. Основы маркетинга / Ф. Котлер, Г. Армстронг. – 9-е изд. – М. : Вильямс, 2003. – 1200 с.
14. Ламбен Жан-Жак. Менеджмент, ориентированный на рынок / Ж. Ж. Ламбен. – СПб. : Питер, 2007. – 800 с. (Сер. «Классика МВА»).
15. Ламбен Ж.-Ж. Менеджмент, ориентированный на рынок / Ж.-Ж. Ламбен ; пер. с англ. ; под ред. В. Б. Колчанова. – СПб. : Питер, 2005. – 453 с.
16. Маркетинг, лизинг, логистика в здравоохранении: монография / [Р. А. Галкин, С. И. Двойников, В. В. Павлов и др.]. – Самара, СПб. : «Перспектива», 1998. – 176 с.
17. Мелиховский В. М. Социальный маркетинг: учеб.-

пособие / В. М. Мелиховский. – Ярославль : Яросл. гос. ун-т им. П. Г. Демидова, 1996. – 47 с.

18. Основи законодавства України про охорону здоров'я [Електронний ресурс] : закон України від 19.11.1992 № 2801-XII. – Режим доступу: <http://zakon1.rada.gov.ua/cgi-bin/laws/main.cgi?nreg=2801-12>.

19. Росситер Дж. Реклама и продвижение товаров / Дж. Росситер, Л. Перси ; пер. с англ. Л. Волкова и др. – СПб. ; М. ; Х. ; Минск: Питер, 2006. – 651 с.

20. Соціальний маркетинг на фармацевтичному ринку / Н. О. Ткаченко, Н. М. Червоненко, В. О. Демченко, Ю. А. Капуста // Матеріали міжнарод. наук.-практ. конф. «Охорона здоров'я: державна політика та розвиток ринку медичних та фармацевтичних послуг», 28 грудня 2011. – Сімферополь : Кримський інститут бізнесу УЕУ, 2011. – С. 66–67.

21. Струпинська Н. В. Сучасні напрямки розвитку маркетингу [Електронний ресурс] / Н. В. Струпинська. – Режим доступу : <http://www.sworld.com.ua/index.php/ru/management-and-marketing/policies-and-practices-of-marketing-in-the-enterprise/3669-strupinska-nv>.

22. Теория маркетинга / под ред. М. Бейкера. – СПб. : Питер, 2002. – 464 с.

23. Тищенко О. О. Соціально-етичний маркетинг: сутність, елементи, чинники розвитку / О. О. Тищенко // Держава та регіони. Сер. : Економіка та підприємство. – 2011. – № 16. – С. 204–208.

24. Ткаченко Н. О. Историчні аспекти становлення соціального маркетингу у фармації / Н. О. Ткаченко,

Н. М. Червоненко // Запорожский медицинский журнал. – 2012. – № 2 (71). – С. 107–110.

25. Толочко В. А. Загальні аспекти та специфіка вітчизняного фармацевтичного маркетингу [Електронний ресурс] / В. А. Толочко, Ю. П. Медведєва, Л. В. Галій // Провізор. – 2008. – № 5. – Режим доступу : http://www.provisor.com.ua/archive/2008/N05/tol_mark58.php.

26. Управление социальной сферой : учебник / под ред. В. Э. Гордина. – СПб. : Изд-во СПбГУЭФ, 1998. – 239 с.

27. Уткин Э. А. Управление связями с общественностью. PR / Э. А. Уткин, В. В. Баяндаев, М. Л. Баяндаева. – М.: ТЕИС, 2005. – 296 с.

28. Формування Національної лікарської політики за умов впровадження медичного страхування: питання освіти, теорії та практики: матеріали 2-ї Всеукраїнської наук.-освітньої інтернет конф., 14 березня 2012. – Х. : МОЗ України, НФаУ. – 254 с.

29. Kotler P. Marketing-Management : Analyse, Planung und Kontrolle / P. Kotler. — Stuttgart, 1982. – 687 p.

30. Kotler P. Marketing-Management : analysis, planning und control / P. Kotler. - London, 1980. – 717 p.

31. Lazer W. Managerial Marketing : Perspectives and Viewpoints / W. Lazer, E. Kelly. – Homewood : Irwin, 1962. – 255 p.

32. Teta A. Gesellschaftsorientiertes Sozialmarketing : ein Loesungskonzept fuer das Drogenproblem / A. Teta. — Bern ; Stuttgart ; Wien, 1994. – 32 p.

33. Fullerton R. A. How modern is modern marketing ? Marketing's evolution and the myth of the production era / R. A. Fullerton // Journal of Marketing . – 1988. – № 52.

СОЦИАЛЬНО-ЭТИЧЕСКИЙ И СОЦИАЛЬНЫЙ МАРКЕТИНГ: СУЩНОСТЬ, РАЗВИТИЕ, ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ В ФАРМАЦИИ

Н. А. Ткаченко, Н. М. Червоненко

Запорожский государственный медицинский университет

Резюме: проанализировано, обобщенно содержание и очерчено основные направления развития методических основ социально-этического и социального маркетинга в фармацевтической отрасли, целесообразность применения принципов социально-этического и других видов маркетинга при ведении современного фармацевтического бизнеса.

Ключевые слова: фармация, социально-этический маркетинг, социальный маркетинг, методические основы, целесообразность.

SOCIAL AND ETHICAL AND SOCIAL MARKETING: THE ESSENCE, DEVELOPMENT, EXPEDIENCY OF USE IN PHARMACY

N. O. Tkachenko, N. M. Chervonenko

Zaporizhian State Medical University

Summary: it was analyzed, generalized the content and outlined the main directions of development of the methodological foundations of social, ethical and social marketing in the pharmaceutical industry, the feasibility of applying the principles of social ethics and other forms of marketing in the conduct of modern pharmaceutical business.

Key words: pharmacy, social and ethical marketing, social marketing, methodological foundations, expediency.

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

УДК 615.012:614.27

ПРОГНОЗ КАДРОВОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ВИРОБНИЧИХ АПТЕЧНИХ ЗАКЛАДІВ НА ПЕРІОД НАДЗВИЧАЙНИХ СИТУАЦІЙ

© **Є. Є. Євстрат'єв**

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Резюме: фармацевтичний персонал Львівської області не має практичних навичок і лише теоретично ознайомлений з організацією роботи аптек у пристосованих приміщеннях та екстемпоральним виготовленням лікарських засобів (ЛЗ) в умовах ліквідації надзвичайних ситуацій (НС). Встановлено, що загальна забезпеченість аптек Львівської області фармацевтичним персоналом на період ліквідації НС, враховуючи можливі санітарні втрати, є недостатньою для розгортання аптек та екстемпорального виготовлення ЛЗ в умовах НС.

Ключові слова: аптечні заклади, екстемпоральне виготовлення, надзвичайні ситуації, лікарські засоби.

Вступ. Фармацевтичний персонал як окрема підсистема входить до складу системи фармацевтичного обслуговування населення (СФОН) і значно впливає на її функціонування в умовах надзвичайних ситуацій (НС) [1, 10, 11, 12]. У науковій літературі опубліковано дані, що екстремальні умови НС виявляють надзвичайно сильний емоційно-стресовий вплив на психічний стан персоналу лікувальних і аптечних закладів, викликають розвиток як гострих, так і затяжних форм психічних розладів [3, 5, 9]. Специфіка роботи фармацевтичного персоналу аптечних закладів в умовах НС вимагає високої моральної, фізичної, психологічної і професійної підготовки.

Методи дослідження. У процесі дослідження використовували методи спостереження і узагальнення, аналізу, синтезу та формалізації. Об'єктами досліджень обрано: аптечні заклади Львова і Львівської області, які мають право на виготовлення екстемпоральних ЛЗ.

Результати й обговорення. З метою визначення забезпеченості аптечних закладів фармацевтичним персоналом та його готовності до роботи в умовах ліквідації наслідків НС, проведено опитування завідувачів і заступників завідувачів аптеками м. Львова і Львівської області, які мають право на виготовлення екстемпоральних лікарських засобів (ЛЗ) про присутність у перспективі фармацевтичного персоналу на робочому місці і причини відсутності окремих працівників на певну, заздалегідь визначену, дату.

У результаті проведених досліджень встановлено, що у 30 аптеках загальна кількість персоналу складає 510 осіб, з них: провізорів 205 осіб, що становить 40%; фармацевтів – 106 осіб, допоміжного персоналу – 199 осіб, що становить

відповідно – 21 та 39 %. Серед провізорів вищу кваліфікаційну категорію мають 52 особи (25 %), першу кваліфікаційну категорію – 75 осіб (37 %), другу кваліфікаційну категорію – 34 особи (17 %) [4]. Оскільки серед осіб, ознайомих з порядком розгортання і організації роботи аптек в умовах НС, переважають провізори, для подальшої обробки даних дослідження брали до уваги саме цю категорію працівників. З досвіду ліквідації наслідків НС [7] відомо, що до організації роботи аптечних закладів насамперед буде залучатись фармацевтичний персонал чоловічої статі і жінки, які не мають малолітніх дітей. Проведені дослідження показують, що в 30 аптечних закладах з правом екстемпорального виготовлення ЛЗ кількість провізорів-чоловіків складає лише 29 осіб або 14 % і жінок-провізорів 176 осіб або 86 %. Майже 48 % (84 особи) жінок-провізорів виховують дітей віком від 1 до 10 років. З них мають дітей віком від 1 до 3 років – 14 осіб (8,0 %); від 3 до 5 років – 22 особи (12,5 %); від 5 до 10 років – 48 осіб (27,3 %).

Відомо, що протягом року значна частина фармацевтичного персоналу перебуває у черговій або декретній відпустці, у відпустці для догляду за дитиною, на лікуванні, у відрядженні або просто відсутня на робочому місці з інших причин, що впливає на ступінь забезпеченості аптечних закладів фармацевтичним персоналом на момент виникнення НС. Відсутність фармацевтичного персоналу на роботі з різних причин у день одномоментного статистичного обстеження сягає 19 %, що складає 39 осіб. Крім того, існує ряд чинників, які можуть завадити залученню певних категорій фармацевтичного персоналу до виконання функціональних обов'язків у період ліквідації наслідків НС. До них належать: вік і стать працівників,

кількість дітей та їх вік, стаж роботи та кваліфікаційна категорія.

За даними Державного комітету статистики України у Львівській області, кількість провізорів та фармацевтів у районах і містах обласного підпорядкування становить 2530 осіб. З них провізорів 1625 осіб, що складає 64,2 % і фармацевтів 905 осіб, або 35,8 % [2]. У закладах, розміщених у сільській місцевості, працює лише 462 (28,4 %) провізорів і 384 (42,4 %) фармацевтів. Відповідно, у містах зосереджена основна кількість провізорів – 1163 особи (71,6 %) і 521 фармацевт (57,6 %). Причому у місті Львові зосереджено 57,1 % усіх провізорів і 38,4 % усіх фармацевтів, що складає 50,4 % усього фармацевтичного персоналу області. Як наслідок такої концентрації фармацевтичного персоналу у м. Львові та містах обласного підпорядкування, існує імовірність втрати його значної частини в числі незворотних і санітарних втрат населення від уражаючих чинників НС.

Організація стійкого функціонування аптечних закладів і виготовлення значної кількості ЛЗ в стислі терміни в екстремальних умовах ліквідації наслідків НС вимагає від фармацевтичного персоналу певної морально-психологічної і професійної підготовки. Досвід ліквідації наслідків НС показує, що від 25 до 30 % медичного персоналу через індивідуальні особливості і стан нервово-психічної сфери не зможе ефективно працювати в екстремальних умовах НС

[6, 7, 9, 13]. Програмою навчання для провізорів на передатестаційних циклах факультетів післядипломної освіти, які проводяться 1 раз на 5 років, передбачено лише 6 годин теоретичної підготовки з навчальної дисципліни «Медицина катастроф» [8]. Згідно з даними ГУОЗ ЛОДА, польові тренування медичної служби Львівської області з розгортання лікувальних закладів і лікарняних аптек у пристосованих приміщеннях замиської зони, із залученням незначної кількості фармацевтичного персоналу Буського і Бродівського районів, проводили останній раз у 1989 році.

Висновки. Як свідчать результати проведених досліджень, загальна забезпеченість аптечних закладів Львівської області фармацевтичним персоналом на період ліквідації наслідків НС може скласти до 70 % від його кількості на момент виникнення НС. Забезпеченість фармацевтичним персоналом аптечних закладів м. Львова та інших міст обласного підпорядкування, враховуючи можливі санітарні втрати, відсутність на роботі жінок з маленькими дітьми та відсутність працівників з інших причин, може скласти до 50 % від його кількості на момент виникнення НС. Фармацевтичний персонал Львівської області не має практичних навичок і лише теоретично ознайомлений з організацією роботи аптек у пристосованих приміщеннях і екстемпоральним виготовленням ЛЗ в умовах ліквідації наслідків НС.

Література

1. Алексанян И. В. Медико-организационные аспекты ликвидации последствий стихийных бедствий / И. В. Алексанян, А. С. Саркисов // Военно-медицинский журнал. – 1991. – № 7. – С. 42–44.
2. Слабий М. В. Аналіз динаміки фармацевтичних кадрів в Україні за 1993–2004 роки / М. В. Слабий, Б. Л. Парновський, О. М. Заліська // Фармацевтичний журнал. – 2005. – № 2.
3. Вахов В. П. Психическое состояние сотрудников правоохранительных органов, перенесших землетрясение / В. П. Вахов, Ю. В. Назаренко, И. В. Колос // Военно-медицинский журнал. – 1991. – № 1. – С. 33–36.
4. Евстратъев Е. Е. Кадровый склад аптечных закладів Львівської області / Е. Е. Евстратъев, М. О. Питусильник // Матеріали VIII міжнародного медичного конгресу студентів і молодих учених – Тернопіль: Укрмедкнига, 2004
5. Колос И. В. Психические нарушения у сотрудников службы обеспечения порядка, работавших в зоне аварии на Чернобыльской АЭС / И. В. Колос, Ю. В. Назаренко, В. П. Вахов // Военно-медицинский журнал. – 1991. – № 9. – С. 34–37.
6. Актуальные задачи анестезиологической и реаниматологической помощи при катастрофах / Левшан-

- ков А. И., Косачев И. Д., Нефедов В. Н. [и др.]. // Военно-медицинский журнал. – 1991. – № 7. – С. 47–52.
7. Мазур А. Ф. Особенности организации снабжения медицинским имуществом в экстремальных ситуациях / А. Ф. Мазур // Военно-медицинский журнал. – 1989. – № 9. – С. 15–17.
8. Програма навчання студентів медичних ВНЗ III-IV рівня акредитації з військово-медичної підготовки // Наказ МОЗ, МО, МОН України № 61/53/68 від 2 лютого 2003 року. – Київ, 2006. – 352 с.
9. Решетников М. М. Психофизиологические аспекты состояния, поведения и деятельности людей в очагах стихийных бедствий и катастроф / М. М. Решетников, Ю. А. Баранов, А. П. Мухин // Военно-медицинский журнал. – 1991. – № 9. – С. 11–16.
10. Смирнов В. К. Психиатрия катастроф / В. К. Смирнов, В. В. Нечипоренко, И. С. Рудой // Военно-медицинский журнал. – 1999. – № 4. – С. 48–56.
11. Becker J. Katastrophen-Gezetz betrifft auch Apotheker / J. Becker // Pharm. Ztg. – 1984. – Bd. 134. – № 40. – S. 12–14.
12. Boer Y. Bereiding op kleine schaal: kwaliteit gewoarbord worden / Y. Boer // Pharm. Wbl. – 1987. – 122, № 5. – P. 112–117.

13. Strambi E. Organization of medical assistance for possible radiation accidents in Itali // E. Strambi 3-rd international sympos. of the soc. for radiological protection. – Inverness. – Scotland. – 1982. – June 6 –11. – P. 124.

ПРОГНОЗ КАДРОВОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ АПТЕЧНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ ЛЬВОВА И ЛЬВОВСКОЙ ОБЛАСТИ НА ПЕРИОД ЧРЕЗВЫЧАЙНЫХ СИТУАЦИЙ

Е. Е. Евстратьев

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Резюме: фармацевтический персонал Львовской области не имеет практических навыков и лишь теоретически ознакомлен с организацией работы аптек в приспособленных помещениях и экстремпоральным изготовлением ЛС в условиях ликвидации последствий ЧС. Установлено, что общая обеспеченность аптечных учреждений Львовской области фармацевтическим персоналом на период ликвидации последствий ЧС, учитывая возможные санитарные потери, отсутствие сотрудников по разным причинам, является недостаточной для экстремпорального изготовления ЛС в условиях ЧС.

Ключевые слова: аптечные учреждения, экстремпоральное изготовление, чрезвычайные ситуации, лекарственные средства.

PREDICTION OF PERSONNEL PROVIDING OF PHARMACY INSTITUTIONS DURING EMERGENCY SITUATIONS

Ye. Ye. Yevstratiev

Lviv Natsional Medical University by Danylo Halytskyi

Summary: pharmaceutical staff of Lviv region does not have practical skills and only in theory is acquainted with organization of pharmacies work in the adjusted apartments and extemporal making of medicines in the conditions of liquidation of emergency situations (ES). It is set that general pharmacy staff supply in Lviv on the period of liquidation of ES, taking into account possible sanitary losses, absence of workers for diverse reasons, are insufficient for the extemporal producing of medicines in the case of ES.

Key words: pharmacy institutions, extemporal producing, emergency situations, medical drugs.

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

УДК 615.457:547.393.594-06.617.7-001-092.9.

ФАРМАКОЛОГІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ЕФЕКТИВНОЇ КОНЦЕНТРАЦІЇ ТАУРИНУ НА МОДЕЛІ ГОСТРОГО ТЕРМІЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ У ТВАРИН

© О. Л. Грищук, І. І. Бердей, Л. В. Соколова

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Резюме: у статті представлено результати фармакологічного обґрунтування ефективної концентрації таурину на моделі гострого термічного запалення у тварин. Шляхом вивчення впливу рецептур гелю таурину в різних концентраціях на перебіг гострого термічного запалення лапи у мишей встановлено ефективну концентрацію таурину в гелі для створення нового препарату.

Ключові слова: таурин, гель, термічне опікове запалення.

Вступ. Однією з задач вітчизняної фармації є розширення асортименту лікарських препаратів на фармацевтичному ринку України і поліпшення терапевтичних властивостей існуючих.

Пролонгація як біофармацевтичний прийом має важливе значення для лікарських препаратів різнобічної фармакологічної дії [4, 10].

Застосування лікарських препаратів пролонгованої дії не тільки сприяє зменшенню за рахунок кращого використання загальної кількості лікарських препаратів, що вводять в організм протягом усього курсу лікування і число прийомів або ін'єкцій, але має і ряд інших суттєвих переваг [11]. Завдяки застосуванню ліків пролонгованої дії зменшуються або усуваються коливання концентрації активної речовини в тканинах, немінучі при періодично повторюваних прийомах звичайних лікарських препаратів; при використанні лікарського засобу пролонгованої дії в тканинах може підтримуватися постійна концентрація активної речовини, яка не перевищує терапевтичної дози, як це часто буває при застосуванні звичайних лікарських препаратів. Застосування лікарських засобів пролонгованої дії забезпечує можливість зниження частоти прояву побічних ефектів, зменшує ймовірність небажаних наслідків у разі, якщо хворий пропустить призначений час прийому ліків [3].

В останні десятиліття поживався розвиток роботи із пролонгації дії лікарських препаратів, оскільки вони є перспективним продуктом фармацевтичної технології [8, 9]. Зокрема, лікарські засоби пролонгованої дії знаходять своє застосування в лікуванні захворювань, які супроводжуються рановими процесами.

Проблема регенерації ран різної етіології продовжує залишатися актуальною. Це пов'язано з травматизмом побутового, спортивного, виробничого характеру, постійним зростанням кількості хворих із порушенням метаболічних функцій, які

виникають на тлі захворювань судин (варикозна хвороба, хронічна артеріальна та венозна недостатність), цукрового діабету. Ці хвороби призводять до виникнення ран, що довго не загоюються, та посідають одне з провідних місць у світі за показниками смертності. Одним із шляхів вирішення даної проблеми є використання препаратів для стимуляції репаративних процесів і наближення репаративної регенерації до фізіологічної. Для лікування ран необхідне місцеве застосування м'яких лікарських засобів, які б мали багатоспрямовану дію та використовувалися залежно від фази ранового процесу. Так, препарати, які використовують у II фазі ранового процесу, повинні мати гідрофільні основи з помірно дегідратуючою активністю, забезпечувати протизапальну, репаративну активність та захищати від суперінфекції [1, 2].

Однак багато сучасних лікарських засобів мають ряд недоліків: вузький спектр специфічної дії, недостатня ефективність, а також побічні ефекти, зокрема алергічні реакції у вигляді набряку, дерматиту, подразнення тканин, шкірний свербіж та заміління. Це достатньо обґрунтовує необхідність пошуку нових нетоксичних репаративних засобів із комплексною дією, без побічних ефектів [6].

Однією з перспективних для дослідження у вказаному аспекті речовин є таурин, характерною особливістю якої є здатність стимулювати репаративні процеси, стабілізувати вуглеводний обмін. Різноманітні біологічні властивості таурину визначають широкий спектр його фармакологічної активності. Таурин має антиоксидантну, осморегуляторну, мембранопротекторну, кардіопротекторну дію та характеризується нейромедіаторною активністю [7, 13, 14]. Наявність у таурину виразних антиоксидантних, осморегуляторних та мембранопротекторних властивостей, репаративного та терапевтичного ефекту є підґрунтям

для створення саме на його основі нового лікарського засобу для місцевого застосування. Тому створення лікарської форми пролонгованої дії на основі таурину є актуальним завданням, оскільки дозволить підтримувати терапевтичну концентрацію діючої речовини в організмі на визначеному постійному рівні протягом тривалого часу і так одержати високоефективний, безпечний і зручний у використанні препарат.

Мета роботи – вивчення впливу рецептур гідрофільних гелів на основі таурину в різних концентраціях на перебіг гострого термічного запалення лапи у мишей для визначення ефективної концентрації таурину в гелі для створення нового препарату.

Методи дослідження. Об'єктами дослідження обрано 6 зразків гідрофільних гелів на основі таурину, виготовлених на карбополовій основі з концентрацією таурину: 1% (ГТ-1), 2% (ГТ-2), 3% (ГТ-3), 4% (ГТ-4), 5% (ГТ-5) та 10% (ГТ-10) та основа гелева гідрофільна на основі карбополу в концентрації 1 % (ОГ).

Вивчення впливу рецептур гідрофільних гелів на основі таурину на перебіг термічного запалення лапи проводили у 48 мишей-самців масою 20,0–25,0 г. Утримання тварин відповідало чинним правилам із влаштування, обладнання та утримання віваріїв. Тварини отримували стандартне харчування відповідно до діючих норм. З тваринами поводитися згідно з правил "Європейської конвенції із захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та наукових цілей". Тварин розподілили на 8 груп по 6 тварин кожній. Перша група – контрольна, у другій групі мишам наносили лише основу гелю, наступним – гелі з вмістом таурину різних концентрацій: 1, 2, 3, 4, 5, 10 %.

Запалення відтворювали шляхом занурення задньої правої лапи мишей у гарячу воду з температурою $(66,5 \pm 0,5)^\circ\text{C}$ на 4 секунди. Нанесення основи та 6-ти зразків рецептур гелів проводили двічі в дозі 30 мг/см². Перше нанесення проводили відразу після опіку, друге – через дві години.

Через 24 год після відтворення термічного опікового запалення мишей під ефірним наркозом виводили з експерименту за допомогою дислокації шийних хребців. У тварин відрізали обидві задні лапки на рівні надступаковогомілкового суглоба, зважували на торсійних вагах марки „BT-500” і визначали різницю в масі між набряклою і здоровою лапами.

Наступним етапом дослідження було вивчення протизапальної активності, що визначали за формулою:

$$ПА = \frac{\Delta M_k - \Delta M_d}{\Delta M_k} \times 100\% ,$$

де ПА – протизапальна активність у %;

M_k – середня різниця в масі між набряклою та не набряклою лапами в групі позитивного контролю;

M_d – середня різниця в масі між набряклою та не набряклою лапами в дослідній групі.

Отримані у експериментах показники ефективності статистично обробляли за допомогою методу варіаційної статистики на рівні значущості $p < 0,05$ (вираховували середнє арифметичне та його стандартну помилку) [5].

Результати й обговорення. Оскільки мета створення гідрофільного гелю на основі таурину як репаративного засібу для лікування травматичних уражень тканин, дистрофічних захворювань та патологічних процесів, що супроводжуються різким порушенням метаболізму тканин, визначення оптимальної концентрації таурину в гідрофільному гелі проводили на моделі термічного опікового запалення лапи мишей, механізм перебігу якої дозволяє оцінити ступінь репаративних процесів. На вплив пошкоджувального агента (гарячої води) організм відповідає розвитком альтеративного та ексудативного запалення, що характеризується пошкодженням порушення цілісності мембран клітин, гемодинаміки та мікроциркуляції, гіпоксією, дистрофією, зниженням енергозабезпечення, вираженими метаболічними зсувами. Як мазеву основу використали карбополовий гель, який не тільки забезпечує реологічні та пластичні властивості, а й позитивно впливає на фармакологічну активність гідрофільних мазей [12]. Вивчення впливу рецептур гідрофільних гелів на основі таурину в різних концентраціях на перебіг опікового запалення лапи у мишей встановило їх здатність відновлювати цілісність мембран клітин, гемодинаміку та мікроциркуляцію крові, трофічні, енергетичні та метаболічні процеси і таким чином чинити репаративну дію. Результати дослідження наведено в таблиці 1 та на рисунку 1.

Результати дослідження свідчать, що найефективнішою в гідрофільному карбополовому гелі є концентрація таурину 4 %. Так, протизапальна активність зразка гелю ГТ-4, що містить карбополову основу та 4 % таурину, становить 45,98 % та переважає решту зразків з концентраціями таурину 1, 2, 3, 5 та 10 %, відповідно, на 16,04, 7,52, 5,88, 5,26 та 6,0 % (рис. 1). Зразки гелю ГТ-3 (вміст таурину 3 %) та ГТ-5 (5 % таурину) проявили значну протизапальну активність, але дещо нижчу порівняно з ГТ-4. Найменший показник активності спостерігали при використанні зразка ГТ-1 (1% таурину). Основа гелю – карбополовий гель 1 % також проявила слабо виражений протизапальний ефект на рівні

Таблиця 1. Дослідження впливу гідрофільних гелів на основі таурину в різних концентраціях на перебіг гострого термічного запалення лапи у мишей

№	Групи тварин	Кількість тварин у групі	Різниця між масами набряклої та не набряклої лап, мг	Протизапальна активність, %
1	Позитивний контроль	6	52,63±2,68	-
2	ОГ	6	43,24±1,24	17,84
3	ГТ-1	6	36,87±1,69*	29,94
4	ГТ-2	6	32,39±1,34*	38,46
5	ГТ-3	6	30,90±1,53*	40,10
6	ГТ-4	6	28,43±2,46*	45,98
7	ГТ-5	6	31,02±1,53*	40,72
8	ГТ-10	6	31,62±0,54*	39,92

Примітка: * – відхилення показника вірогідно порівняно з групою контролю, $p \leq 0,05$.

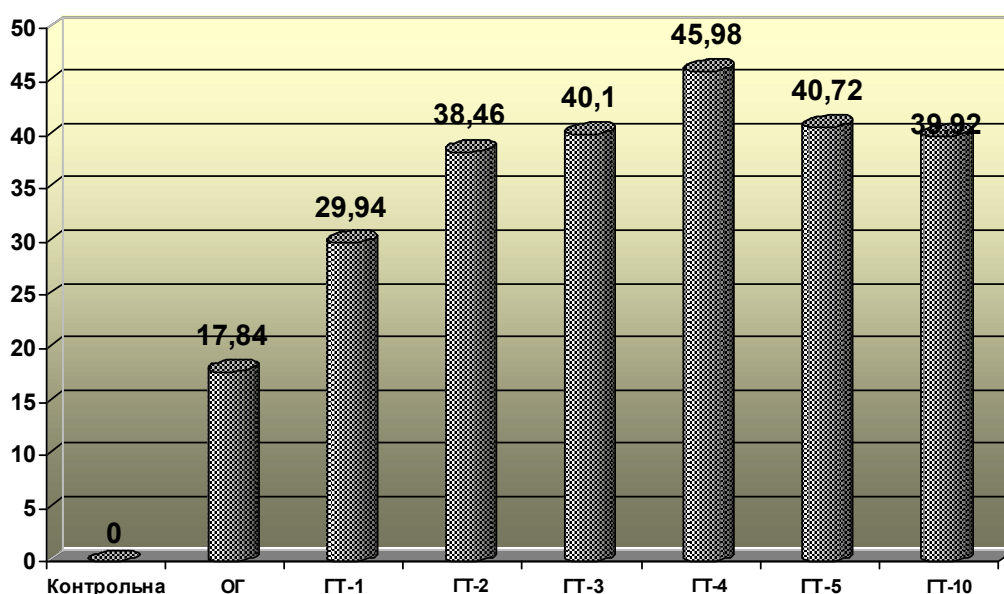


Рис. 1. Порівняння протизапальної активності рецептур у дослідних групах тварин, %.

17,84 %, що вказує на здатність високомолекулярних сполук чинити репаративну дію.

Отримані експериментальні дані буде враховано при розробці оптимальної рецептури гелю на основі таурину.

Висновки. 1. Вивчено вплив рецептур гідрофільних гелів на основі таурину в різних концентраціях на перебіг гострого термічного запалення лапи у мишей та визначено здатність гідрофільних гелів з різною концентрацією таурину відновлювати цілісність мембран клітин,

гемодинаміку та мікроциркуляцію крові, трофічні, енергетичні та метаболічні процеси.

2. У результаті експерименту встановлено, що серед досліджуваних зразків найефективнішим виявився гідрофільний карбополовий гель з концентрацією таурину 4%. Показник протизапальної активності даного гелю перевищив всі інші зразки і становив 45,98 %. Найнижчу ефективність проявив гідрофільний гель з концентрацією таурину 1 %, показник протизапальної активності якого становив 29,94 %.

Література

1. Бездетко П. А. Экспериментальное исследование влияния глюкозамина на течение травматических повреждений роговицы / П. А. Бездетко, И. А. Зупанец, Н. В. Бездетко // Офтальмологический журнал. – 1992. – № 5–6. – С. 308–311.

2. Экспериментальное вивчення взаємозв'язку протизапальних і репаративних властивостей N-фенілантранилових кислот та похідних глюкозаміну / Л. В. Брунь, І. А. Зупанець, С. Г. Ісаєв, О. О. Павлій // Фізіологічно активні речовини. – 2002. – № 2 (34). – С. 65–69.

3. Доклінічні дослідження лікарських засобів / за ред. О. В. Стефанова. – К. : Авіцена, 2001. – С. 74–97.
4. Коржавых Э. Лекарственные формы с модифицированным высвобождением и действием / Э. Коржавых, А. Румянцев // Российские аптеки. – 2003. – № 4. – С. 18–24.
5. Основные методы статистической обработки результатов фармакологических экспериментов // В кн. : Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М. : Ремедиум, 2000. – С. 350–356.
6. Проект розпорядження Кабінету Міністрів України «Про схвалення Концепції розвитку фармацевтичного сектора галузі охорони здоров'я України на 2010-2020 рр.»: електронний ресурс: www.moz.gov.ua.
7. Таурин – <http://ru.wikipedia.org/wiki/Таурин>
8. Шварц Г. Я. Методические указания по изучению новых нестероидных противовоспалительных препаратов / Г. Я. Шварц, Р. Д. Сюбаев // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ: метод. рек. – М. : Медицина, 2005. – С. 695–710.
9. Яковлева Л. В. Оптимізація доклінічного вивчення ефективності та нешкідливості лікарських засобів у формі мазей та гелів: інформ. лист № 101–2008 / Л. В. Яковлева, І. Г. Бутенко, К. П. Бездітко. – Київ: Укрмедпатентінформ, 2008. – 5 с.
10. Nielloud F. Pharmaceutical Emulsions and Suspensions / F. Nielloud, G. Marti-Mestres eds. // Drugs and the Pharmac. Sciences, Marcel Dekker. – 2000. – 437 p.
11. Swabrick J. Encyclopedia of pharmaceutical technology 3rd ed. / J. Swabrick. – New York: Informa Healthcare. – 2007. – Vol. 1. – P. 208 – 228.
12. Unlu N., Formulation of carbopol 940 ophthalmic vehicles, and in vitro evaluation of the influence of simulated lacrimal fluid on their physico-chemical properties / N. Unlu, F. Ludwig, M. van Ooteghem, A. A. Hincal // Pharmazie. – 1991. – Vol. 46. – P. 784–788.
13. <http://www.compendium.com.ua/>
14. <http://www.morion.ua/>

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ ТАУРИНА НА МОДЕЛИ ОСТРОГО ТЕРМИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ У ЖИВОТНЫХ

О. Л. Грищук, И. И. Бердей, Л. В. Соколова

Тернопольський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Резюме: в статье представлены результаты фармакологического обоснования эффективной концентрации таурина на модели острого термического воспаления у животных. Путем изучения влияния рецептур геля таурина в разных концентрациях на течение острого термического воспаления лапы у мышей установлена эффективная концентрация таурина в геле для создания нового препарата.

Ключевые слова: таурин, гель, термическое ожоговое воспаление.

PHARMACOLOGICAL GROUNDING OF EFFECTIVE CONCENTRATION OF TAURINE ON A MODEL OF AN ACUTE THERMAL INFLAMMATION IN ANIMALS

O. L. Hryshchuk, I. I. Berdey, L. V. Sokolova

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Summary: the article presents the results of the pharmacological grounding of the effective concentration of taurine on the model of an acute thermal inflammation in animals. By the studying the influence of recipes for taurine gel in different concentrations on the course of an acute thermal inflammation of a paw in mice it was found out the most effective concentration of taurine in gel to create a new drug.

Key words: taurine, gel, thermal burn inflammation.

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

УДК 616.61+547.564.3]-06:615.322+582.681.81

ВПЛИВ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВІ ЕКСТРАКТУ ЛИСТЯ ТОПОЛІ КИТАЙСЬКОЇ НА ПОКАЗНИКИ ФУНКЦІЇ НИРОК ЗА ВВЕДЕННЯ 2,4-ДИНІТРОФЕНОЛУ

© О. В. Геруш¹, А. І. Денис, І. М. Кліщ, Ю. Є. Роговий¹

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

¹Буковинський державний медичний університет, Чернівці

Резюме: у дослідіах на білих нелінійних щурах-самцях масою 0,16–0,20 кг при гіпонатрієвому раціоні харчування через 2 години моделювання тканинної гіпоксії за введення 2,4-динітрофенолу показано зниження діурезу, швидкості клубочкової фільтрації, відносної реабсорбції води, проксимальної і дистальної реабсорбції іонів натрію, зростання екскреції білка та втрат іонів натрію з сечею. Встановлено захистний вплив таблеток на основі екстракту листя тополі китайської на досліджувані процеси функції нирок.

Ключові слова: 2,4-динітрофенол, таблетки на основі екстракту листя тополі китайської, показники функції нирок.

Вступ. Незважаючи на значний арсенал лікарських препаратів, профілактика та лікування захворювань органів сечовидільної системи є однією з найактуальніших проблем сучасної нефрології та урології. Це пов'язано з високим рівнем поширення даних патологій, схильністю до рецидивів і розвитку ускладнень, що призводять до втрати працездатності.

Відомо, що введення 2,4 - динітрофенолу спричиняє розвиток гострої тканинної гіпоксії [1, 2] через розщеплення процесів окиснення і фосфорилювання, що може призвести до розладів функції нирок та супроводжуватися порушенням головного енергозалежного процесу – реабсорбції іонів натрію [3, 4]. Такі зміни на початкових етапах ушкодження можуть супроводжуватися утворенням вільних радикалів й активацією вільнорадикального окислення біомолекул (білків, ліпідів, нуклеїнових кислот, тощо) [5]. Запобігати розвитку даних реакцій ушкодження можуть засоби з протизапальною, антиоксидантною та діуретичною активністю, серед яких з успіхом застосовують рослинні препарати. Цінність фітотерапії в нефрології полягає в широті терапевтичної дії лікарських рослин, зумовленої їх значним хімічним складом. Окрім того, лікарські засоби на рослинній основі, як правило, можна комбінувати як між собою, так і з хіміопрепаратами [6].

Маркетинговий аналіз вітчизняного ринку рослинних препаратів, які застосовують для лікування та профілактики гострої ниркової недостатності, показав необхідність розширення їх асортименту за рахунок твердих лікарських форм [7].

Перспективною рослиною для створення лікарських засобів є тополя китайська (*Populus*

simonii Carr.). Результати фітохімічного вивчення листя тополі китайської показали наявність широкого спектра біологічно активних речовин [8], які зумовлюють протизапальну, діуретичну та аналгетичну активності [9]. На кафедрі управління та економіки фармації Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, під керівництвом проф. Т. А. Groshovого розроблено склад та технологію таблеток на основі сухого екстракту листя тополі китайської [10].

Мета дослідження – з'ясувати захисну роль таблеток на основі екстракту листя тополі китайської на показники функції нирок у щурів за умов гіпонатрієвого раціону харчування при гострій тканинній гіпоксії, зумовленій введенням 2,4-динітрофенолу.

Методи дослідження. Експерименти проведено на 21 самцях білих нелінійних щурів масою 0,16–0,20 кг, в яких моделювали гостру тканинну гіпоксію шляхом уведення внутрішньочеревинно 0,1% розчину 2,4-динітрофенолу в дозі 3 мг/кг одноразово [11]. Стійкість щурів до гострої гіпоксії оцінювали за часом втрати пози на «висотному плато» гострої гіпобаричної гіпоксії і часом загального перебування тварин від моменту досягнення «висоти» 12000 м до появи другого агонального вдиху (час життя або резервний час), а також за часом відновлення пози з моменту початку спуску. Виділяли 3 групи тварин: високо-, середньо- і низькостійкі [12]. Усі подальші дослідження проводили на середньостійких щурах.

Вплив таблеток на основі екстракту листя тополі китайської на функцію нирок вивчали за умов одноразового введення. Дослідним тва-

ринам за моделювання гострої ниркової недостатності (введення 2, 4-динітрофенолу) внутрішньоочеревинно одноразово вводили 1% крохмальну суспензію з таблеток на основі екстракту листя тополі китайської у дозі 400 мг/кг (вміст сухого екстракту в 1 таблетці становив 100 мг). За 3 дні до початку експерименту тварин переводили на стандартний гіпонатрієвий режим харчування (зерно пшениці) без обмеження доступу до води. Функції нирок вивчали на тлі змодельованої гіпергідратації організму (ентеральне водне навантаження об'ємом 5% від маси тіла), показники оцінювали за 2-годинним інтервалом. Після збору сечі проводили евтаназію тварин шляхом декапітації під анестезією, кров відбирали в охоложені пробірки, використовуючи як стабілізатор гепарин, центрифугували 20 хв при 3000 об./хв, відбирали плазму для визначення концентрації електролітів та креатиніну. Концентрацію креатиніну у плазмі крові визначали за методом Поппера у модифікації А. К. Мерзона [12], у сечі – за методом Фоліна [12]. Концентрацію іонів натрію та калію в сечі оцінювали методом фотометрії полум'я на «ФПЛ-1»; білка в сечі – сульфосалциловим методом [13]. Показники діяльності нирок розраховували за формулами [13]. Утримання та евтаназію дослідних і контрольних тварин здійснювали відповідно до Законодавства України

згідно з методичними рекомендаціями та правил Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовують в експериментальних дослідженнях та інших наукових цілях (Страсбург, 1986). Статистичну обробку результатів проводили за параметричним методом варіаційної статистики. При цьому використовували пакети комп'ютерних програм «Excel-7» та «Statgraphics» (США). Вірогідність різниці оцінювали за критерієм Стьюдента при рівні $p < 0,05$.

Результати й обговорення. За умов введення 2,4-динітрофенолу величина сечовиділення, відносний діурез, швидкість клубочкової фільтрації, відносна реабсорбція води, концентраційний індекс ендogenous креатиніну знижувалися, концентрація іонів калію в сечі та його екскреція змін не зазнавали, зростали концентрації креатиніну в сечі та плазмі крові, концентрація та екскреція білка в сечі стандартизована за швидкістю клубочкової фільтрації. Введення таблеток на основі екстракту листя тополі китайської за даних умов призводило до збільшення сечовиділення, відносного діурезу, швидкості клубочкової фільтрації, знижувалися концентрація іонів калію в сечі, концентрація креатиніну сечі та у плазмі крові, концентрація та екскреція білка в сечі порівняно з групою тварин за введення 2,4-динітрофенолу (табл. 1).

Таблиця 1. Вплив одноразового введення таблеток на основі екстракту листя тополі китайської на показники екскреторної функції нирок у щурів за умов водного навантаження на фоні гострої ниркової недостатності (ГНН), викликаної 2,4-динітрофенолом ($\bar{x} \pm S_x$)

Показники	Контроль (n = 7)	ГНН (n = 7)	ГНН + екстр. тополі (n = 7)
Діурез, мл/2 год • 100 г	4,12 ± 0,18	3,35 ± 0,25 p<0,05	4,04 ± 0,10 p ₁ <0,05
Відносний діурез, %	82,50 ± 3,62	67,01 ± 5,11 p<0,05	80,73 ± 2,07 p ₁ <0,05
Концентрація іонів калію в сечі, ммоль/л	10,93 ± 0,69	11,00 ± 0,83	7,79 ± 0,46 p<0,01; p ₁ <0,02
Екскреція іонів калію, мкмоль/2 год • 100 г	45,17 ± 3,52	36,20 ± 3,08	31,45 ± 2,04 p<0,02
Концентрація креатиніну в сечі, ммоль/л	0,68 ± 0,02	1,00 ± 0,06 p<0,01	0,83 ± 0,03 p<0,01; p ₁ <0,05
Концентрація креатиніну в плазмі крові, мкмоль/л	46,82 ± 2,88	98,34 ± 1,18 p<0,001	80,05 ± 1,85 p<0,001; p ₁ <0,001
Швидкість клубочкової фільтрації, мкл/хв • 100 г	504,63 ± 15,06	279,63 ± 21,78 p<0,001	351,18 ± 20,02 p<0,001; p ₁ <0,05
Реабсорбція води, %	93,16 ± 0,33	89,93 ± 0,65 p<0,01	90,28 ± 0,46 p<0,01
Концентраційний індекс ендogenous креатиніну, од.	14,83 ± 0,74	10,20 ± 0,69 p<0,01	10,44 ± 0,53 p<0,01
Концентрація білка в сечі, мг/мл	0,041 ± 0,003	0,056 ± 0,004 p<0,02	0,034 ± 0,002 p ₁ <0,01
Екскреція білка, мг/2 год • 100 г	0,17 ± 0,011	0,19 ± 0,018	0,14 ± 0,009 p ₁ <0,05
Екскреція білка, мг/100 мкл клубочкового фільтрату	0,034 ± 0,003	0,066 ± 0,003 p<0,001	0,040 ± 0,003 p ₁ <0,001

Примітки: 1) p – достовірні зміни порівняно з контролем, 2) p₁ - достовірні зміни порівняно із тваринами з ГНН, 3) n – кількість щурів.

Оцінка транспорту іонів натрію за умов введення 2,4-динітрофенолу вказувала на зростання концентраційного індексу, концентрації та екскреції іонів натрію сечі стандартизованої за швидкістю клубочкового фільтрату. Фільтраційна фракція, абсолютна, відносна, проксимальна та дистальна реабсорбції іонів натрію зазнавали гальмування. Введення таблеток на основі екстракту листя тополі китайської за даних умов призводило до збільшення фільтраційної фракції, абсолютної, відносної, проксимальної та дистальної реабсорбції іонів натрію та зниження концентрації і екскреції іонів натрію сечі порівняно з групою тварин за введення 2,4-динітрофенолу (табл. 2).

Оцінка кислоторегулювальної функції нирок за умов введення 2,4-динітрофенолу вказувала на зниження рН сечі, зростання екскреції кислот, що

титруються, та аміаку, стандартизованих за швидкістю клубочкового фільтрату. Введення таблеток на основі екстракту листя тополі китайської за даних умов покращувало стан кислоторегулювальної функції нирок порівняно з групою тварин за введення 2,4-динітрофенолу (табл. 3).

Уведення 2,4-динітрофенолу зумовлювало зниження рівня АТФ у ниркових каналцях у середньому у 2 рази [14] за рахунок розщеплення окиснення і фосфорилування. Дефіцит АТФ викликав активацію перекисного окиснення ліпідів та білків, що призводило до порушення головного енергозалежного процесу ниркових каналців – реабсорбції іонів натрію [11]. Ушкодження бар'єрів кишечника та печінки на фоні енергодефіциту призводило до транслокації ендотоксину з просвіту кишечника в кров, який зумовлював додаткові реакції ушкодження нир-

Таблиця 2. Вплив одноразового введення таблеток на основі екстракту листя тополі китайської на показники іонорегулювальної функції нирок у щурів за умов водного навантаження на фоні ГНН, викликаного 2,4- динітрофенолом ($\bar{x} \pm S_x$)

Показники	Контроль (n = 7)	ГНН (n = 7)	ГНН +екстракт тополі (n = 7)
Концентрація іонів натрію в сечі, ммоль/л	0,53 ± 0,03	0,68 ± 0,03; p<0,01	0,29 ± 0,02 p<0,001; p ₁ <0,001
Екскреція іонів натрію, мкмоль/2 год •100 г	2,17 ± 0,13	2,27 ± 0,19	1,18 ± 0,09 p<0,001; p ₁ <0,01
Концентрація іонів натрію у плазмі крові, ммоль/л	130,36 ± 2,07	122,86 ± 4,21	128,21 ± 2,87
Фільтраційний заряд іонів натрію, мкмоль/хв•100 г	65,79 ± 2,30	34,04 ± 2,26; p<0,001	44,82 ± 2,02 p<0,001; p ₁ <0,01
Абсолютна реабсорбція іонів натрію, мкмоль/хв•100 г	65,77 ± 2,30	34,02 ± 2,26; p<0,001	44,81 ± 2,02 p<0,001; p ₁ <0,01
Відносна реабсорбція іонів натрію, %	99,97 ± 0,009	99,94 ± 0,008; p<0,05	99,98 ± 0,004 p ₁ <0,01
Коефіцієнт співвідношення концентрацій Na ⁺ і K ⁺ в сечі, од.	0,049 ± 0,004	0,064 ± 0,005	0,038 ± 0,003; p ₁ <0,01
Концентраційний індекс іонів натрію, од.	0,004 ± 0,0003	0,006 ± 0,0002; p<0,001	0,002 ± 0,0002 p<0,001; p ₁ <0,001
Кліренс іонів натрію, мл/2 год • 100 г	0,017 ± 0,0010	0,019 ± 0,0015	0,009 ± 0,0008; p<0,001; p ₁ <0,001
Кліренс безнатрієвої води, мл/2 год • 100 г	4,11 ± 0,18	3,33 ± 0,25; p<0,05	4,03 ± 0,10 p ₁ <0,05
Екскреція іонів натрію, мкмоль / 100 мкл клубочкового фільтрату	0,43 ± 0,036	0,82 ± 0,066 p<0,01	0,34 ± 0,033 p ₁ <0,001
Проксимальна реабсорбція іонів натрію, мкмоль /2 год•100г	7,36 ± 0,26	3,67 ± 0,25; p<0,001	4,86 ± 0,24 p<0,001; p ₁ <0,02
Дистальна реабсорбція іонів натрію, мкмоль/2 год•100г	537,28 ± 30,71	409,29 ± 34,89; p<0,05	515,55 ± 13,29 p ₁ <0,05
Проксимальна реабсорбція іонів натрію, мкмоль/хв•100мкл клубочкового фільтрату	12,14 ± 0,17	11,04 ± 0,34; p<0,05	11,57 ± 0,24
Дистальна реабсорбція іонів натрію, мкмоль/хв•100 мкл клубочкового фільтрату	0,89 ± 0,05	1,24 ± 0,11; p<0,05	1,25 ± 0,07; p<0,01

Примітки: 1) p – достовірні зміни порівняно з контролем, 2) p₁ – достовірні зміни порівняно із тваринами з ГНН, 3) n – кількість щурів.

Таблиця 3. Вплив одноразового введення таблеток на основі екстракту листя тополі китайської на показники кислоторегулювальної функції нирок у щурів за умов водного навантаження на фоні ГНН, викликаного 2,4-динітрофенолом ($x \pm Sx$)

Показники	Контроль (n = 7)	ГНН (n = 7)	ГНН +екстрактом тополі (n = 7)
рН сечі, од.	7,17 ± 0,13	6,55 ± 0,11; p<0,01	7,42 ± 0,09; p ₁ <0,001
Екскреція кислот, що титруються мкмоль/ 2 год•100 г	25,86 ± 1,52	22,53 ± 1,96	17,10 ± 0,98 p<0,01; p ₁ <0,05
Екскреція аміаку, мкмоль/2год•100 г	15,13 ± 0,96	14,23 ± 1,32	9,67 ± 0,62; p<0,01; p ₁ <0,02
Амонійний коефіцієнт, од.	0,59 ± 0,02	0,63 ± 0,02	0,57 ± 0,03
Екскреція кислот, що титруються мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	5,15 ± 0,32	8,10 ± 0,62; p<0,01	4,89 ± 0,20; p ₁ <0,01
Екскреція аміаку, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	3,02 ± 0,21	5,11 ± 0,39; p<0,01	2,77 ± 0,15; p ₁ <0,001

Примітки: 1) p – достовірні зміни порівняно з контролем, 2) p₁ – достовірні зміни порівняно із тваринами з ГНН, 3) n – кількість щурів.

кових каналців. Ушкодження проксимального відділу нефрона супроводжувалось зростанням втрати іонів натрію та білка з сечею. Збільшення постачання іонів натрію до macula densa дистального відділу нефрона призводило до активації механізму тубуло-гломерулярного зворотного зв'язку з участю вазоконстрикторного впливу ангіотензину II на приносну артеріолу нирок [12, 15]. Останнє призводило до зниження фільтраційної фракції іонів натрію, клубочкової фільтрації та діурезу. Енергодефіцит та реакції ушкодження ниркових каналців за рахунок активації перекисного окиснення ліпідів та білків зумовлювали ряд порушень кислоторегулювальної функції нирок через розлади канальцевого відділу нефрона.

Встановлено позитивний вплив таблеток на основі екстракту листя тополі китайської на дос-

ліджувані процеси функції нирок можна пояснити за рахунок діуретичної та протизапальної дії засобу, що вивчався. Враховуючи істотний захисний вплив досліджуваного засобу на ряд показників функції нирок, можна зробити висновок про наявність у нього нефропротекторних властивостей.

Висновки. 1. У досліджах на білих нелінійних щурах-самцях при гіпонатрієвому раціоні харчування через 2 год моделювання тканинної гіпоксії за введення 2,4-динітрофенолу показано зниження діурезу, швидкості клубочкової фільтрації, відносної реабсорбції води, проксимальної і дистальної реабсорбції іонів натрію, зростання екскреції білка та втрат іонів натрію з сечею. 2. Встановлено захисний вплив таблеток на основі екстракту листя тополі китайської на досліджувані процеси функції нирок за рахунок нефропротекторної дії.

Література

1. Функція нирок і фактор некрозу пухлин-альфа за умов введення 2,4-динітрофенолу / В. В. Белявський, Ю. Є. Роговий, М. В. Дікал [та ін.] // Клінічна та експериментальна патологія. – 2010. – Т. IX, № 4 (34). – С. 5–9.
2. Белявський В. В. Стан клубочково-канальцевого та канальцево-канальцевого балансу за умов введення 2,4-динітрофенолу / В. В. Белявський // Галицький лікарський вісник. – 2011. – Т.18, № 1. – С. 8–11.
3. Гоженко А. І. "Приховане" ушкодження проксимального відділу нефрону / А. І. Гоженко, Ю. Є. Роговий, О. С. Федорук // Одеський медичний журнал. – 2001. – № 5. – С. 16–19.
4. Вплив мелатоніну на функцію нирок та цитокіни крові за умов введення 2,4-динітрофенолу / Т. М. Бойчук, Ю. Є. Роговий, В. В. Белявський [та ін.] // Вісник наукових досліджень. – 2011. – № 2. – С. 122–125.
5. Роговий Ю. Є. Окисномодифіковані білки у нирках

- та печінці при інтоксикації 2,4-динітрофенолом та дії мелатоніну в експерименті / Ю. Є. Роговий, В. В. Белявський, М. В. Дікал // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2011. – Т. 10, № 3. – С. 18–21.
6. Пасечніков С. П. Фітопрепарати в лікуванні урологічних та нефрологічних захворювань / С. П. Пасечніков, В. О. Попов // Клінічні дослідження. Природна медицина. – 2012. – № 2(10). – С. 76–81.
7. Денис А. І. Маркетингові дослідження ринку рослинних лікарських засобів, які проявляють діуретичну і протизапальну дії / А. І. Денис, М. Б. Демчук // Фармацевтичний часопис. – 2012. – № 1. – С. 83–86.
8. Денис А. І. Перспективи використання тополі китайської в медицині та фармації // А. І. Денис, Т. А. Грошовий, А. М. Рудник // Фармацевтичний часопис. – 2011. – № 4. – С. 127–132.
9. Патент № 56038 Україна, МПК А 61 К 36 / 76, А 61 К 127 / 00. Спосіб одержання засобу з протизапаль-

ною, 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. – № u 201006280; заявл. 25.05.2010; опубл. 27.12.2010, Бюл. № 24.

10. 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 та практики. – 2012. – №1 (8). – С. 58–62.

11. Роль інтерлейкіну-6 у розвитку синдрому втрати іонів натрію за умов уведення 2,4-динітрофенолу / В. В. Белявський, Ю. Є. Роговий, М. В. Дікал [та ін.] // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2011. – № 15(1). – С. 24–28.

12. Бойчук Т. М. Патолофізіологія гепаторенального син-

дрому при гемічній гіпоксії / Т. М. Бойчук, Ю. Є. Роговий, Г. Б. Попович // Чернівці: Медичний університет, 2012. – 192 с.

13. Роговий Ю. Є. Патолофізіологія гепаторенального синдрому на поліурічній стадії сулемової нефропатії / Ю. Є. Роговий, О. В. Злотар, Л. О. Філіпова // Чернівці: Медичний університет, 2012. – 200 с.

14. Гістоензімохімічні та гістологічні особливості печінки та нирок при введенні 2,4-динітрофенолу / Ю. Є. Роговий, М. В. Дікал, В. В. Белявський [та ін.] // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2012. – Т. 11. – № 3. – С. 32–35.

15. Basic Pathology / [Robbins, Kumar, Abbas, Fausto, Mitchell]. – [8th ed.]. – Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo: Bsevier Inc. – 2007. – 902 p.

ВЛИЯНИЕ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВЕ ЭКСТРАКТА ЛИСТЬЕВ ТОПОЛЯ КИТАЙСКОГО НА ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИИ ПОЧЕК ПРИ ВВЕДЕНИИ 2,4-ДИНИТРОФЕНОЛА

О. В. Геруш¹, А. И. Денис, И. Н. Клиш, Ю. Е. Роговий¹

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

¹*Буковинский государственный медицинский университет*

Резюме: в исследованиях на белых нелинейных крысах-самцах массой 0,16–0,20 кг при гипонатриевом рационе питания через 2 ч моделирования тканевой гипоксии при введении 2,4-динитрофенола показано снижение диуреза, скорости клубочковой фильтрации, относительной реабсорбции воды, проксимальной и дистальной реабсорбции ионов натрия, увеличение экскреции белка и потери ионов натрия с мочой. Установлено защитное влияние таблеток на основе экстракта листьев тополя китайского на исследуемые процессы функции почек.

Ключевые слова: 2,4-динитрофенол, таблетки на основе экстракта листьев тополя китайского, показатели функции почек.

INFLUENCE OF TABLETS ON THE BASIS OF EXTRACT FROM SIMON'S POPLAR LEAVES ON INDICES OF THE KIDNEYS FUNCTION AFTER THE INTRODUCTION OF 2,4-DINITROPHENOL

O. V. Herush¹, A. I. Denys, I. M. Klishch, Yu. Ye. Rohovyi¹

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

¹*Bukovynian State Medical University, Chernivtsi*

Summary: in the experiments on nonlinear white male rats weighing 0,16-0,20 kg at hyposodium diet after 2 hours of modeling tissue hypoxia by introducing of 2,4-dinitrophenol there was shown the reduction of urine output, glomerular filtration rate, relative water reabsorption, proximal and distal reabsorption of sodium ions, increased urinary protein and loss of sodium in the urine. It was set the protective effect of tablets of extract from Simon's Poplar leaves on the studied processes of renal function.

Key words: 2,4-dinitrophenol, tablets on the basis of Simon's Poplar leaves extract, indicators of kidneys function.

МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ КАРДІОПРОТЕКТОРНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ЕКСТРАКТУ ЕЛЕУТЕРОКОКУ

© О. Я. Міщенко

Національний фармацевтичний університет, ЦНДЛ, Харків

Резюме: проведено морфологічну оцінку кардіопротекторних властивостей класичного адаптогена екстракту елеутерококу порівняно з янтавітом.

Встановлено, що екстракт елеутерококу та янтавіт при профілактично-лікувальному режимі введення щуром з алкогольно-фуразолідоною кардіоміопатією проявляють кардіопротекторну дію, яка характеризується кращою організацією структури міокарда порівняно з міокардом тварин з групи контрольної патології. Під впливом досліджуваних чинників посилюються адаптогенно-компенсаторні можливості міокарда, що проявляється активацією серцевого м'язу та зниженням його гіпоксичних проявів: поліпшенням стану інтрамуральних артерій середнього калібру, зменшенням випадків реактивної клітинної реакції у міокарді.

Ключові слова: експериментальна кардіоміопатія, кардіопротекторна активність, янтавіт, екстракт елеутерококу.

Вступ. Адаптогени використовують для профілактики та комплексної терапії ряду захворювань з метою підвищення неспецифічної резистентності організму, проявляючи значний вплив на всі органи та системи, в тому числі і серцево-судинну систему. Характерною особливістю класичних адаптогенів є стабілізуювально-модулювальний вплив на можливі граничні стани з метою запобігання їх переходу у патологічні [1, 2].

Серцево-судинна система зазнає значних ушкоджень у результаті впливу стресу, що реалізуються через гіперактивацію симпатико-адреналової системи. Це може призводити до розвитку патологічних станів: ішемії, кардіоміопатії, артеріальної гіпертензії, інсультів і смерті [1]. Ефективними засобами для фармакотерапії таких станів є препарати метаболічної дії, зокрема препарати енергетичних субстратів (бурштинової кислоти), антиоксиданти природного походження та інші [1, 3, 4, 5, 6]. Кардіопротекторні властивості адаптогену екстракту елеутерококу описано в наукових дослідженнях [2, 7], проте вплив препарату, зокрема на морфологічний стан міокарда при кардіоміопатії, висвітлено недостатньо.

Мета роботи – встановити морфологічні особливості кардіопротекторних властивостей класичного адаптогена екстракту елеутерококу порівняно з бурштиновмісним засобом «Янтавітом».

Методи дослідження. Досліди проведено на нелінійних білих щурах-самцях з початковою масою 180–220 г. Токсичні речовини – етанол у дозі 5 г/кг у вигляді 25 % розчину внутрішньошлунково, фуразолідон – у дозі 100 мг/кг внут-

рішньоочередово вводили один раз на день протягом 10-ти тижнів, 5 днів на тиждень [8]. Досліджувані препарати тварини отримували внутрішньошлунково за годину до введення токсикантів один раз на день протягом десяти тижнів. Класичний адаптоген екстракт елеутерококу (виробництва ВАТ «Лубнифарм») вводили в дозі 2 мл/кг, яку найчастіше використовують в експериментальних дослідженнях та є ефективною [2]. Біологічно активну добавку з бурштиновою кислотою «Янтавіт» (виробництва ТОВ «ОСОКОР») – у дозі 270 мг/кг, розраховану для щурів відповідно до середньодобової дози для людини з урахуванням коефіцієнта видової стійкості [9]. На 10-му тижні експерименту тварин умертвляли під наркозом та забирали шматочки тканини серця для морфологічного дослідження. Для виготовлення гістологічних препаратів шматочки серця фіксували після повної зупинки скорочення органа в 10 % розчині формаліну. Поперечну пластинку з серця тварин вирізали через весь орган на рівні середини обох шлуночків. Проводили зневоднення матеріалу в спиртах зростаючої міцності з наступною заливкою у целоїдин-парафін. Для світлової мікроскопії зрізи фарбували гематоксиліном та еозином (Г–Е) [10]. Перегляд мікропрепаратів проводили під мікроскопом Mikros 400, мікрофотографування мікроскопічних зображень здійснювали цифровим фотоапаратом Nikon Cool Pix 4500. Фотознімки обробляли на комп'ютері Pentium 2,4GHz за допомогою програми Nikon Viiw 5. На гістологічних зрізах проводили оцінку ступеня ушкоджень структурних компонентів міокарда.

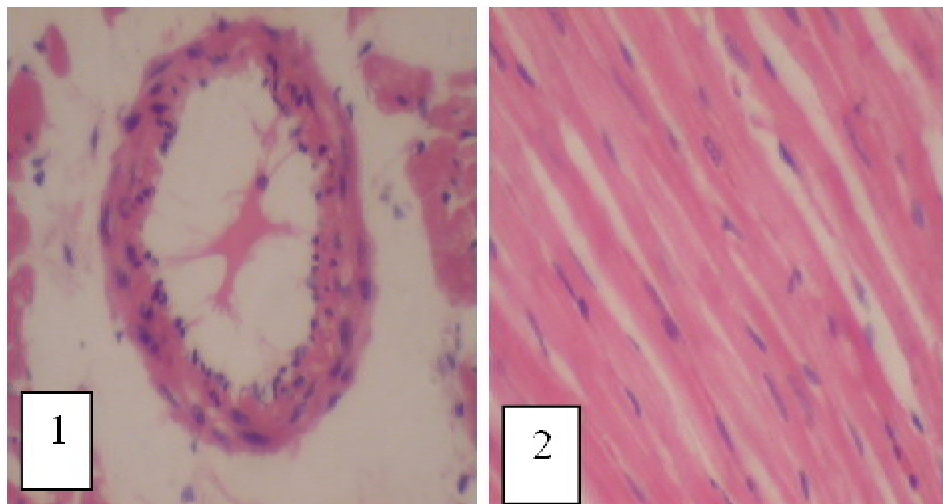
Результати й обговорення. Провідною ланкою патогенезу етанол-фуразолідонової кардіоміопатії виступає надмірна активація процесу вільнорадикального окиснення, зумовлена порушенням метаболізму етанолу, який є сильним прооксидантом [8, 11, 12, 13]. Поєднання етанолу з фуразолідом призводить до посилення токсичної дії алкоголю і швидкого розвитку ішемічного ушкодження міокарда за типом мікронекрозів [7].

Гістологічні дослідження показали, що у інтактних щурів ендокард та епікард тонкі. В них не

чітко розрізняють шари, наявні подовгасті та плоскої форми клітини ендотелію чи мезотелію з прилеглою тонкою смужкою волокнистої сполучної тканини. Міокард складають пучки м'язових волокон, які мають різний напрямок (рис. 1). Вони орієнтовані переважно у двох напрямках: субепікардіальні та субендокардіальні – у подовжному, середні – у циркулярному. В інтактних тварин усі серцеві м'язові волокна безперервні по довжині, помірної товщини, рівномірно забарвлені та анастомозують між собою. Кардіоміоцити у волокнах розташовані послідовно один за

Рис. 1. Гістологічна організація міокарда інтактного щура.

1 – інтрамуральна артерія середнього калібру: товщина стінки помірна, ендотеліальні клітини інтими звичайні, просвіт достатній; 2 – міокард: серцеві м'язові волокна нормальні за товщиною, рівномірно забарвлені, ядра кардіоміоцитів подовгасті форми. Забарвлення гематоксиліном-еозином. x 250.



одним. Ядра клітин подовгасті (переважно) або овальної форми, мають переважно центральне розташування. Крупніших за розміром ядер не багато. У каріоплазмі переважає еухроматин, наявні одне або два ядерця. У м'язових волокнах за великим збільшенням чітко видно поперечну посмугованість міофібрил. В окремих міоцитах помірна «розпушеність» міофібрил, пов'язана, ймовірно, з агональними скороченнями волокон. Сполучнотканинні проміжки помірні, а вміст у них сполучнотканинних клітин невеликий. Інтрамуральні дрібні вени у зовнішніх шарах міокарда повнокровні. Артерії дрібного та середнього калібру мали судинні стінки звичайної товщини, оболонки простежувалися досить чітко, просвіт судин добре виразний. Ядра м'язових клітин середньої оболонки мають базофільну каріоплазму, а ядра ендотелію інтими розміщені ланцюжком, між ними чіткі цитоплазматичні проміжки.

Після довготривалого введення етанолу з фуразолідом у міокарді тварин на тлі основного масиву неушкоджених серцевих м'язових волокон спостерігали різні за розміром ділянки з менш виразною поперечною посмугованістю міофібрил, їх помірним набряком. Крім того, виявлені дрібні осередки ушкодження окремих

волокон: втрата поперечної посмугованості та «розпушеність» міофібрил, просвітлення саркоплазми. Іноді виявлено повне порушення структури фрагмента (міоліз), осередкова гістіолімфоцитарна інфільтрація (рис. 2). Частіше, ніж у тварин інтактного контролю, зустрічалися збільшені за розміром ядра кардіоміоцитів, які були здебільшого неправильної форми і менш інтенсивного забарвлення. Подекуди (переважно поблизу артерій) збільшена чисельність ядер кардіоміоцитів. У міжволокневих проміжках доволі часто збільшена клітинна насиченість. Стінка більшості інтрамуральних артерій середнього калібру нерівномірно потовщена, набрякла, часто просякнута плазмою. Просвіт частини з них звужено, ендотеліальні клітини інтими іноді розміщені у вигляді «частоколу». Ядра м'язового шару гіпсохромні (рис. 2). Все це є морфологічними ознаками деструктивних змін, викликані гіпоксією [13].

Введення щурам адаптогену екстракту елеутерококу сприяло покращенню стану судин та серцевих м'язових волокон міокарда в більшості тварин у групі щодо тварин з моделлю етанол-фуразолідонової кардіоміопатії. Лише в одному випадку як стан судинної стінки більшості артерій середнього калібру, так і сер-

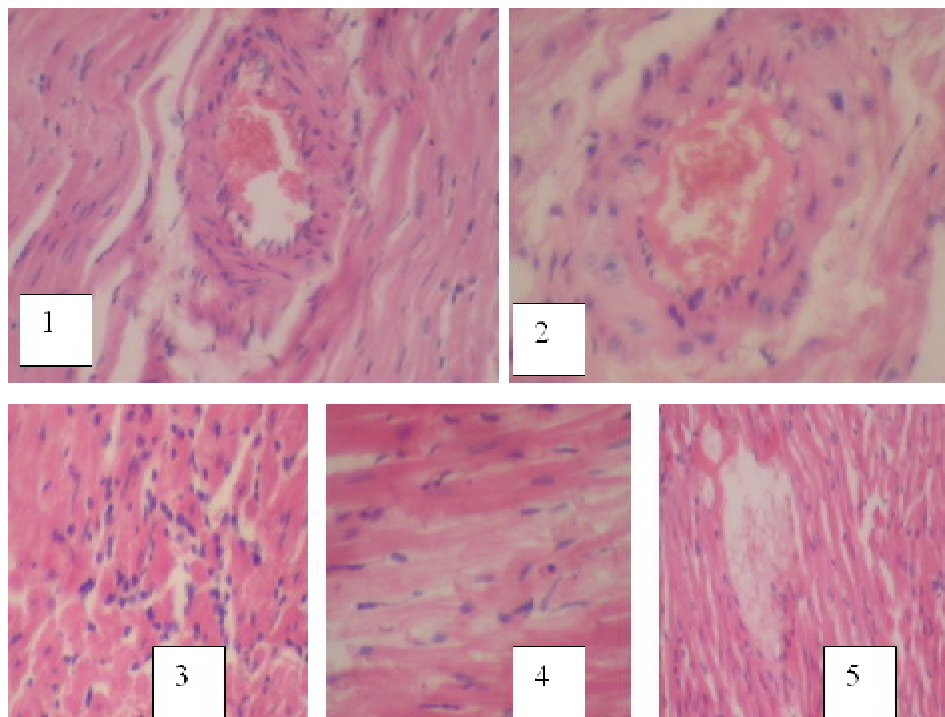


Рис. 2. Гістологічна організація міокарда щура з моделлю етанол-фуразолідонової кардіоміопатії. 1, 2 – варіанти стану інтрамуральної артерії середнього калібру (1 – нерівномірне потовщення судинної стінки; 2 – виразне потовщення, розмитість та плазматичне просякнення судинної стінки, гіпохромія ядер м'язового шару); 3, 4, 5 – стан міокарда щура: 3 – осередкова лейкоцитарна інфільтрація; 4 – осередок виразного просвітлення, «розпушеності», набрякості міофібрил; 5 – ділянка порушення цілісності серцевих м'язових волокон. Забарвлення гематоксиліном-еозином. x 250.

цевих м'язових волокон був наблизений до контрольної патології, мали місце дрібні осеред-

ки лейкоцитарної інфільтрації зовнішніх ділянок міокарда (рис. 3).

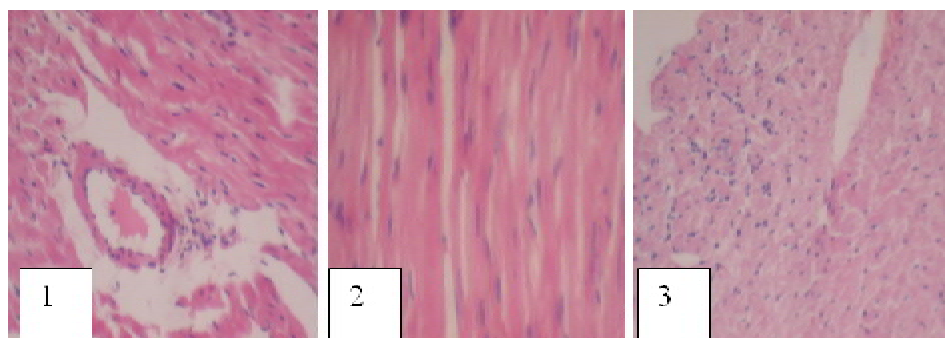


Рис. 3. Гістологічна організація міокарда щура, якому вводили екстракт елеутерококу на тлі кардіоміопатії: 1– нормальний стан судинної стінки інтрамуральної артерії середнього калібру; 2 – невиразне просвітлення міофібрил дрібних фрагментів волокон міокарда; 3 – помірна круглоклітинна інфільтрація периферійних ділянок. Забарвлення гематоксиліном-еозином. x 250.

Введення тваринам препарату порівняння «Янтавіт» помітно покращувало мікроскопічну картину серцевого м'яза. У різних тварин судинна стінка інтрамуральних артерій середнього калібру коливалася за товщиною, чіткістю оболонок у ній, станом ендотелію інтими. Групи серцевих м'язових волокон на тлі доволі великих ділянок міокарда варіювали за інтенсивністю за-

барвлення, «розпушеності», нечіткості поперечної посмугованості міофібрил, набрякості, клітинної інфільтрації. Як правило, розмір ядер кардіоміоцитів мікроскопічно помітно не змінився, а відхилень щільності розташування ядер не спостерігали (рис. 4).

Таким чином, морфологічні зміни, що виникли в серцевому м'язі щурів після довготрива-

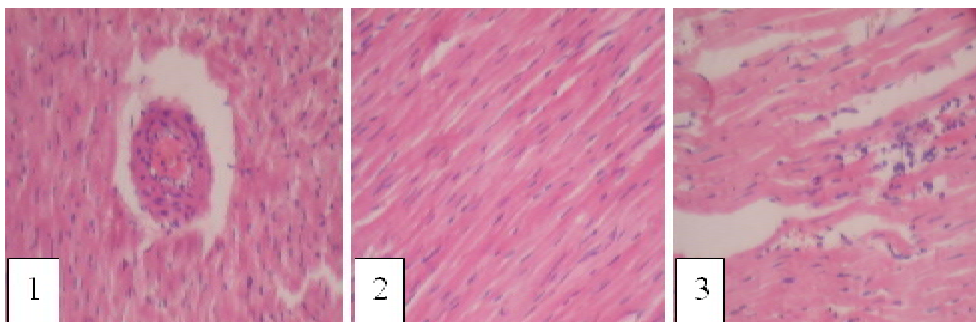


Рис. 4. Гістологічна організація міокарда щура, якому вводили янтавіт на тлі кардіоміопатії:

1 – інтрамуральна артерія середнього калібру (судинна стінка потовщена, просвіт вузький); 2 – помірне просвітлення окремих ділянок серцевих м'язових волокон міокарда; 3 – дрібний осередок набряку та лейкоцитарної інфільтрації фрагментів волокон міокарда. Забарвлення гематоксилином-еозином. x 250.

лого поєданого введення етанолу та фуразолідону, свідчать, що в тканині розвився гіпоксичний стан (характерні зміни судинної стінки, збільшення щільності ядер у волокнах), наявність ознак деструктивних змін як скоротливого апарату (зміни стану міофібрил кардіоміоцитів), так і ядер клітин (поява крупних ядер незвичайної форми). У деяких випадках у серцевому м'язі розвинулись ознаки реактивного неспецифічного вогнищового запалення (проліферативна клітинна реакція). Виявлені гістологічні зміни подібні для міокарда при хронічній алкогольній інтоксикації [7, 10].

Профілактично-лікувальне введення класичного адаптогену екстракту елеутерококу та янтавіту чинить протекторний вплив на серцевий м'яз щурів: наявний незначний набряк інтерстиції, краще збережена цілісність волокон, чітка поперечна посмугованість міофібрил, ядра кардіоміоцитів однорідніші за розміром та інтенсив-

ністю забарвлення, що свідчить про зменшення деструктивних змін. В цілому прояви патологічних змін під впливом препаратів значно зменшені.

Висновки. 1. Екстракт елеутерококу та препарат порівняння «Янтавіт» при профілактично-лікувальному режимі введення щурам з алкогольно-фуразолідоною кардіоміопатією виявляють кардіопротекторну дію, яка характеризується збереженістю структурної організації міокарда порівняно з міокардом тварин з моделлю кардіоміопатії.

2. Під впливом досліджуваних препаратів відбувалось посилення адаптогенно-компенсаторних можливостей міокарда, що проявляється активацією серцевого м'яза та зниженням гіпоксичних проявів у ньому: поліпшенням стану інтрамуральних артерій середнього калібру, зменшенням випадків реактивної клітинної реакції у міокарді.

Література

1. Киричек Л. Т. Стресспротекторы в эксперименте и в клинике : моногр. / Л. Т. Киричек. – Х. : ИПП «Констраст», 2008. – 304 с.
2. Федоров В. Н. Фармакодинамика адаптогенов экспериментальное и клиническое исследование : автореф. дисс. на соискание наук. степени д-ра. мед. наук: спец. 14.00.25 «Фармакология» / В. Н. Федоров. – М., 1999. – 47 с.
3. Pauly D. F. Ischemic Heart Disease: Metabolic Approaches to Management / D. F. Pauly, C. J. Pepine // Clin. Cardiol. – 2004. – Vol. 27. – P. 439–441.
4. Хазанов В. А. Регуляторы энергетического обмена / В. А. Хазанов // Человек и лекарство : материалы симпозиума IX Росс. нац. конгр. – Томск : Изд-во Том. ун-та, 2002. – 78 с.
5. Филин Т. И. Клиническая эффективность янтарной кислоты в комплексной терапии острого инфаркта миокарда с зубцом Q / Т. И. Филин, Н. К. Вознесенский, Е. В. Слободжанинова // Настоящее и будущее

технологичной медицины : материалы конф. – Ленинск-Кузнецкий, 2002. – С. 275.

6. Regulator of energy metabolism protects the myocardium during pathological / V. A. Khazanov, K. Yu. Vasil'ev, O. S. Bryushinina [et al.] // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2007. – Vol. 143, Suppl. 1. – P. 35-40.

7. Panossian A. Evidence-based efficacy of adaptogens in fatigue, and molecular mechanisms related to their stress-protective activity / A. Panossian, G. Wikman // Curr. Clin. Pharmacol. – 2009. – Vol. 4, № 3. – P. 198–219.

8. Сахарова Т. С. Экспериментальное изучение фармакодинамики та механизма дії нової групи природних антиоксидантів на основі елаготанінів : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра фарм. наук: спец. 14.03.05. «Фармакологія» / Т. С. Сахарова. – Харків, 2008. – 36 с.

9. Рыболовлев Ю. Р. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активнос-

ти / Ю. Р. Рыболовлев, Р. С. Рыболовлев // Доклады АН СССР. – 1979. – Т. 247, № 6. – С. 1513–1516.

10. Меркулов Г. А. Курс патологогистологической техники / Г. А. Меркулов. – Л. : Медицина, 1969. – 424 с.

11. Ren J. Influence of chronic alcohol ingestion on acetaldehyde-induced depression of rat cardiac contractile function / J. Ren, R. A. Brown // Alcohol and Alcoholism. – 2000. – Vol. 35. – №6. – P. 554–560.

12. Rui G. Alcohol and Acetaldehyde in Public Health: From Marvel to Menace / G. Rui, J. Ren // Int. J. Environ. Res. Public Health. – 2010. – Vol. 7. – № 1. – P. 1285–1301.

13. Keith Jones W. A Murine Model of Alcoholic Cardiomyopathy. A Role for Zinc and Metallothionein in Fibrosis / Jones W. Keith // American Journal of Pathology. – 2005. – № 167. – P. 301–304.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КАРДИОПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ ЭКСТРАКТА ЭЛЕУТЕРОКОККА

О. Я. Мищенко

Национальный фармацевтический университет, ЦНИЛ, Харьков

Резюме: проведена морфологическая оценка кардиопротекторных свойств классического адаптогена экстракта элеутерококка по сравнению с янтаритом. Установлено, что экстракт элеутерококка и янтарит при профилактическо-лечебном режиме введения крысам с алкогольно-фуразолидоновой кардиомиопатией проявляют кардиопротекторное действие, которое характеризуется лучшей организацией структуры миокарда по сравнению с миокардом животных из группы контрольной патологии. Под влиянием исследуемых препаратов происходит усиление адаптогенно-компенсаторных возможностей миокарда, проявляющееся активацией сердечной мышцы и снижением гипоксических проявлений в нем: улучшением состояния интрамуральных артерий среднего калибра, уменьшением случаев реактивной клеточной реакции в миокарде.

Ключевые слова: экспериментальная кардиомиопатия, кардиопротекторная активность, янтарит, экстракт элеутерококка.

MORPHOLOGICAL PECULIARITIES OF CARDIOPROTECTIVE PROPERTIES OF EXTRACT OF ELEUTHEROCOCCUS

O. Ya. Mishchenko

National University of Pharmacy, CSRL, Kharkiv

Summary: the morphological evaluation of cardioprotective properties of classic adaptogen extract of eleutherococcus compared to yantavit was performed. It was found out that an extract of eleutherococcus and yantavit for preventive and therapeutic regimen of rats with alcohol-furazolidon cardiomyopathy exhibit cardioprotective effect, which is characterized by better organization of myocardium structure compared with myocardium of control animals with pathology. Under the influence of drugs increased adaptogenic compensatory opportunities of myocardium occurs. It is shown the activation of the heart muscle and decrease symptoms of hypoxia in it: improving intramural arteries of medium caliber, reduced incidence of reactive cell response in the myocardium.

Key words: experimental cardiomyopathy, cardioprotective activity, yantavit, eleutherococcus extract.

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

УДК 616-005.1 : 615

ВПЛИВ 2-ЕТИЛ-6-МЕТИЛ-3-ОКСИПІРИДИНУ СУКЦИНАТУ НА РЕГЕНЕРАТОРНУ РЕАКЦІЮ ЕРИТРОНУ ПРИ ГОСТРІЙ КРОВОВТРАТІ

© Н. О. Власенко, О. М. Важнича

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», Полтава

Резюме: у досліджах на білих щурах-самцях моделювали гостру втрату 25 % циркулюючої крові. З метою профілактики порушень у системі еритронон тваринам вводили 2-етил-6-метил-3-оксипіридину сукцинат (мексидол) у дозі 100 мг/кг внутрішньоочеревинно за 30 хв до втрати крові. У динаміці відновного періоду визначали клітинні показники кісткового мозку та вміст ретикулоцитів у крові. Показано, що вплив мексидолу характеризується вищими значеннями загальної кількості каріоцитів та представництва еритроїдних клітин різного ступеня зрілості через 24 та 72 год після вилучення крові порівняно з контрольною патологією. Під дією препарату відбувається збільшення вмісту ретикулоцитів у циркуляції через 24 год та 5 діб після крововтрати. Результати свідчать, що 2-етил-6-метил-3-оксипіридину сукцинат посилює регенераторну активність кісткового мозку при гострій крововтраті.

Ключові слова: 3-оксипіридин, мексидол, крововтрата, кістковий мозок, ретикулоцити.

Вступ. Одним із значних досягнень фармакології країн пострадянського простору стало вивчення й впровадження в клінічну практику антиоксидантів із числа похідних 3-оксипіридину. Найвдалішим препаратом цього ряду вважають 2-етил-6-метил-3-оксипіридину сукцинат, або мексидол [1]. Він має широкий спектр фармакологічних ефектів (анксиолітичний, ноотропний, церебропротективний, антигіпоксичний та ін.), причому антиоксидантна та антигіпоксична дія проявляються не тільки в центральній нервовій системі, а й в периферичних органах [1]. Це зумовило впровадження мексидолу в клініку у вигляді різних медичних форм для загального й місцевого застосування – від ампульованого розчину до перев'язувального матеріалу з іммобілізованим на ньому препаратом [1, 2]. Водночас вплив мексидолу на систему крові досліджено недостатньо. Відомі лише окремі факти, що свідчать про можливість його застосування при ушкодженні кісткового мозку радіаційного та токсичного генезу [3]. Системне вивчення дії мексидолу на еритрон та його регенераторну активність при дії на організм надзвичайних подразників, зокрема втрати крові, раніше не проводили.

Мета роботи – вивчити вплив мексидолу (2-етил-6-метил-3-оксипіридину сукцинату) на клітинний склад кісткового мозку та вміст ретикулоцитів у крові експериментальних тварин при гострій крововтраті.

Відповідно до мети визначено завдання дослідження:

1. Вивчити в динаміці клітинний склад кісткового мозку білих щурів після гострої крововтрати та її корекції мексидолом.

2. Порівняти вміст ретикулоцитів у крові білих щурів після гострої крововтрати на фоні введення препарату та без нього.

Методи дослідження. Експерименти виконано на 47 білих щурах-самцях лінії Вістар масою 180–200 г, що відповідали біоетичним вимогам і були дозволені комісією з питань біоетики ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія». Гостру крововтрату моделювали шляхом пункції серця й вилучення 25 % об'єму циркулюючої крові під неінгаляційним наркозом [4]. З метою профілактики тваринам вводили мексидол (2-етил-6-метил-3-оксипіридину сукцинат) у вигляді комерційного препарату, який являє собою 5 % розчин в ампулах по 2 або 5 мл (ООО Медицинский центр «Эллара», РФ). Мексидол застосовували в ефективній дозі 100 мг/кг, яка узгоджується з його терапевтичною дозою (10–300 мг/кг) і значно нижча від LD_{50} (625–1025 мг/кг) [5]. Препарат вводили інтраперитонеально в профілактичному режимі (за 30 хв перед вилученням крові).

Через 3, 24, 72 год та 5 діб після крововтрати тварин піддавали евтаназії під неінгаляційним наркозом, забираючи кров із серця до його зупинки. Контролем слугували інтактні щури на початку експерименту. Крововтрату без фармакологічної корекції використовували як контрольну патологію.

Загальну кількість каріоцитів (цитоз) у кістковому мозку стегнової кістки щурів досліджували за методом П. Д. Горизонтова и соавт. (1983), використовуючи весь орган, гомогенізований в 5 % розчині оцтової кислоти, і підраховуючи каріоцити в камері Горяєва [6]. Мазки кісткового

мозку фіксували і фарбували за Паппенгеймом [7], після чого вивчали мієлограму, звертаючи основну увагу на вміст клітин еритроїдного ряду, які ідентифікували за їх морфологічними ознаками [8]. Проводили визначення кількості ретикулоцитів у крові, використовуючи суправітальне фарбування метиленовим синім [7]. Одержаний цифровий матеріал статистично обробляли за допомогою стандартних комп'ютерних програм Microsoft Excel.

Результати й обговорення. У ході відтворення контрольної патології було встановлено, що через 3 год від втрати крові загальна кількість каріоцитів у кістковому мозку стегнової кістки білих щурів не відрізняється від контролю (табл. 1). На рівні показників інтактних тварин

знаходиться кількість еритробластів, пронормобластів та нормобластів. Пул всіх еритроїдних клітин разом істотно не змінюється. Через 24 год від вилучення крові загальна кількість мієлокаріоцитів зменшується в 1,2 раза ($p < 0,001$) порівняно з вихідними показниками. Це відбувається в основному за рахунок нееритроїдних клітинних елементів, сумарна кількість яких падає в 1,4 раза ($p < 0,001$) порівняно з такою в інтактних щурів на початку спостережень, хоча водночас у мієлограмах реєструється й збільшення кількості пронормобластів ($p < 0,001$). Через 72 год після крововтрати загальна кількість мієлокаріоцитів підвищена в 1,2 раза ($p < 0,001$) порівняно з початковими показниками. Як і в попередньому терміні експерименту, у

Таблиця 1. Дія мексидолу на клітинний склад кісткового мозку стегнової кістки щурів при гострій крововтраті ($M \pm m$)

Термін спостережень	Характер впливу	Кількість каріоцитів, 10^6 клітин					
		мієлокаріоцити (всього)	еритробласти	пронормобласти	нормобласти	еритроїдні клітини	інші клітини
Початок	Інтактні (7)	132,9±2,9	0,4±0,04	1,6±0,2	25,9±1,1	27,8±1,1	105,1±2,7
3 год	Крововтрата (5)	131,8±2,7	0,5±0,05	1,9±0,1	23,4±1,2	25,9±1,4	105,9±8,5
	Крововтрата + мексидол (5)	137,8±2,0	0,5±0,04	1,9±0,1	20,8±1,6*	23,2±1,7	114,6±2,9*
24 год	Крововтрата (5)	106,4±2,1*	0,3±0,03	3,1±0,2*	27,6±1,8	31,0±1,9	75,4±1,8*
	Крововтрата + мексидол (5)	154,0,6±3,0***	0,5±0,05**	4,4±0,3***	35,2±2,4***	40,2±2,7**	114,4±4,3***
72 год	Крововтрата (5)	153±3,6*	0,5±0,04	3,3±0,2*	40,4±2,3*	44,2±2,3*	108,8±3,8
	Крововтрата + мексидол (5)	162,8±2,5***	0,7±0,05***	4,0±0,2***	50,4±2,3***	55,1±2,5**	107,7±1,4
5 діб	Крововтрата (5)	154,0±2,3*	0,5±0,04	3,0±0,2*	43,6±1,7*	47,1±1,8*	106,9±1,5
	Крововтрата + мексидол (5)	152,4±2,1*	0,6±0,03*	3,1±0,1*	42±2,1*	45,7±2,0*	106,7±2,6

Примітки: 1) * – $p < 0,05$ порівняно з контролем (інтактні тварини); 2) ** – $p < 0,05$ порівняно з контрольною патологією.

кістковому мозку спостерігається високий рівень пронормобластів і нормобластів ($p < 0,001$), а також усіх еритроїдних елементів разом ($p < 0,001$). Через 5 діб цитоз кісткового мозку щурів не відрізняється від такого в попередньому терміні спостережень і перевищує початковий рівень у 1,2 раза ($p < 0,001$). Має місце істотне зростання як сукупної кількості еритроїдних клітин у 1,7 раза ($p < 0,001$), так і окремих їх видів. Кількість пронормобластів збільшується в 1,9 раза ($p < 0,001$), нормобластів – у 1,7 раза ($p < 0,001$) порівняно з контролем. Чисельність клітин інших ростків перебуває на рівні вихідних показників.

На тлі введення мексидолу через 3 год від моменту крововтрати цитоз кісткового мозку, кількість еритробластів, пронормобластів, нормобластів та загальна кількість еритроїдних елементів не змінюється порівняно з крововтратою без введення препарату (див. табл. 1). Через 24 год мексидол викликає зростання цитозу кісткового мозку в 1,5 раза ($p < 0,001$) порівняно з контрольною патологією, що супроводжується збільшенням кількості еритробластів ($p < 0,01$), пронормобластів ($p < 0,05$), нормобластів ($p < 0,05$) та їх сукупної кількості ($p < 0,05$). Ці зрушення супроводжуються також

збільшенням числа каріоцитів інших ростків кровотворення. Під впливом препарату в терміні 72 год від крововтрати зміни цитозу й клітинного складу еритроїдного ростка кісткового мозку аналогічні таким у попередньому терміні спостережень, але набувають ще більшої виразності. Зокрема кількість еритробластів зростає в 1,4 раза ($p < 0,02$), кількість пронормобластів – у 1,2 раза ($p < 0,05$), нормобластів – у 1,2 раза ($p < 0,02$), що викликає відповідне збільшення сумарної кількості еритроїдних клітин різного ступеня зрілості. Через

5 діб після введення мексидолу і крововтрати стан кісткового мозку тварин істотно не відрізняється від такого при контрольній патології (див. табл. 1). При цьому цитоз, загальна кількість еритроїдних елементів та їх окремих видів лишаються вищими за показники інтактних щурів на початку експерименту.

Наведені вище зміни клітинного складу кісткового мозку узгоджуються зі змінами вмісту ретикулоцитів у крові тварин експериментальних і контрольних груп. Динаміку зазначених змін наведено на рисунку 1.

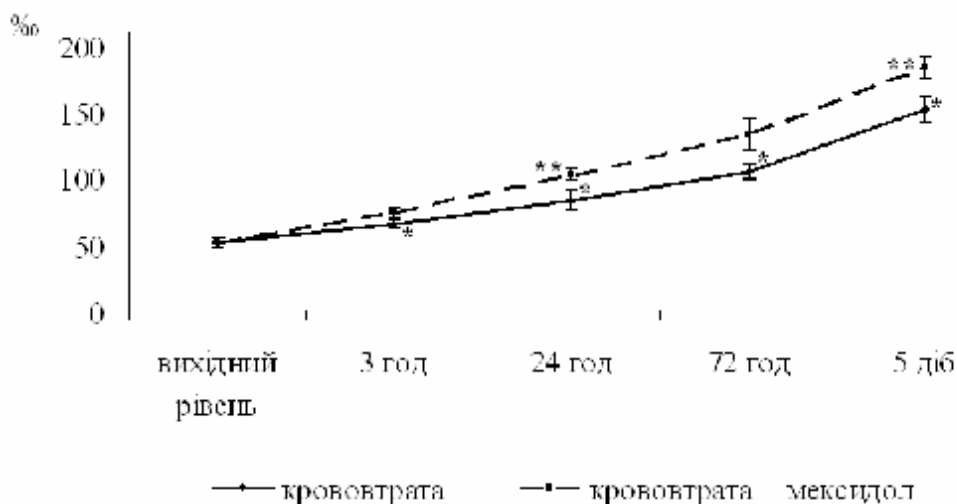


Рис. 1. Вплив мексидолу на вміст ретикулоцитів у крові тварин при гострій крововтраті.

Примітки: * – $p < 0,05$ порівняно з контролем (вихідний рівень); ** – $p < 0,05$ порівняно з контрольною патологією.

Якщо цей показник в інтактних білих щурів становить $(51,2 \pm 3,9)\%$, то через 3 год після вилучення крові він дорівнює $(65,4 \pm 3,1)\%$, що вірогідно вище за вихідний рівень ($p < 0,05$). У наступні терміни після крововтрати без фармакокорекції спостерігається прогресивне зростання кількості ретикулоцитів у крові від $(82,8 \pm 7,2)\%$ через 24 год ($p < 0,005$) до $(105,0 \pm 6,2)\%$ ($p < 0,001$) через 72 год та до $(151,4 \pm 9,7)\%$ через 5 діб ($p < 0,001$).

На тлі застосування мексидолу через 3 год після крововтрати вміст ретикулоцитів дорівнює $(73,4 \pm 3,9)\%$, але не має вірогідної різниці від контрольної патології. Через 24 год під впливом мексидолу вміст ретикулоцитів збільшується в 1,2 раза ($p < 0,05$) порівняно з крововтратою без фармакокорекції й становить $(102,0 \pm 4,5)\%$. Ця спрямованість процесів також простежується через 72 год, коли під дією препарату кількість ретикулоцитів зростає в 1,3 раза ($p < 0,1$) і складає $(133,0 \pm 11,8)\%$. При уведенні мексидолу через 5 діб в 1,2 раза ($p < 0,05$) зростає кількість ретикулоцитів у крові порівняно з крововтратою без фармакологічної корекції, що становить $(182,2 \pm 7,4)\%$.

Як бачимо, мексидол активує регенерацію еритроїдного ростка кісткового мозку, про що свідчить збільшення цитозу та кількості еритроїдних клітин у кістковому мозку тварин, а також зростання числа ретикулоцитів у крові. Особливо виражений ефект спостерігався через 72 год після вилучення крові, що припадає на кінець стадії гідремічної компенсації та її перехід у стадію кістково-мозкової компенсації [9]. Це пояснює раніше описані нами дані, що профілактичне введення мексидолу сприяє підтриманню нормальної кількості еритроцитів, гемоглобіну та гематокриту після вилучення крові [10]. Збільшення цитозу й кількості еритроїдних клітин у кістковому мозку тварин, а також зростання числа ретикулоцитів у крові вказують на те, що мексидол здійснює свій протективний вплив на еритроцити при гострій крововтраті, активуючи регенерацію еритроїдного ростка кісткового мозку порівняно з патологічним тлом. З огляду на сучасні уявлення про регуляцію стрес-еритропоєзу [11], можна припустити, що досліджений препарат посилює продукцію еритропоєтину, що може бути наслідком його дії на рівень фактора, що індукується гіпоксією (HIF-1 α). Адже відомо, що

цей шлях трансдукції еритропоетину пов'язаний з генерацією вільних радикалів кисню та пероксиду водню в еритропоетин-синтезуючих клітинах нирок [12], рівнем гіпоксії в організмі та хелатуванням заліза [13], тобто тими процесами, в які здатний втручатися мексидол [14, 15].

Висновки. Профілактично введення 2-етил-6-метил-3-оксипіридину сукцинату (мексидолу) (100 мг/кг) при гострій крововтраті сприяє по-

силенні медулярного еритропоезу, що підтверджується вищими значеннями загальної кількості каріоцитів та пулу еритроїдних клітин різного ступеня зрілості через 24 та 72 год після вилучення крові порівняно з контрольною патологією. Препарат посилює вихід у кров ретикулоцитів, про що свідчить збільшення вмісту цих форм у циркуляції через 24 год та 5 діб після крововтрати на тлі застосування препарату.

Література

1. Воронина Т. А. Мексидол. Основные эффекты, механизм действия, применение / Т. А. Воронина. – М., 2005. – 20 с.
2. Клебанов Г. И. Антиоксидантная активность ингибиторов свободно-радикальных реакций, используемых в перевязочном материале для лечения ран / Г. И. Клебанов, О. Б. Любицкий, С. Е. Ильина // Биомедицинская химия. – 2006. – Т. 52, № 1. – С. 69–82.
3. Влияние мексидола на пострадиационное восстановление кроветворной системы / Б. Б. Мороз, Ю. Б. Дешевой, Г. В. Сукоян [и др.] // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2009. – Т. 49, № 1. – С. 90–96.
4. Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації / [наук. ред. О. В. Стефанов]. – К.: Авіцена, 2001. – 527 с.
5. Воронина Т. А. Антиоксидант мексидол. Основные нейрорепродуктивные эффекты и механизм действия / Т. А. Воронина // Психофармакология и биологическая наркология. – 2001. – № 1. – С. 2–12.
6. Горизонтов П. Д. Стресс и система крови / П. Д. Горизонтов, О. И. Белоусова, М. И. Федотова. – М.: Медицина, 1983. – 240 с.
7. Руководство к практическим занятиям по клинической лабораторной диагностике / [М. А. Базарнова, В. Т. Морозова, И. Н. Заика и др.]; под ред. М. А. Базарновой, В. Т. Морозовой. – К.: Выш. шк., 1988. – 318 с.
8. Гаврилов О. К. Клетки костного мозга и периферической крови / О. К. Гаврилов, Г. И. Козинец, Н. Б. Чер-

няк. – М.: Медицина, 1985. – 286 с.

9. Патологическая физиология: учебник: в 2 т. / под ред. В. В. Новицкого, Е. Д. Гольдберга, О. И. Уразовой. – 4-е изд., перераб. и доп. – ГЭОТАР-Медиа, 2009. – Т. 2. – 640 с.

10. Профілактична дія мексидолу при гострій крововтраті / Є. В. Мокляк, Н. О. Олійник, О. М. Важничка [та ін.] // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2008. – № 1–2. – С. 18–21.

11. Paulson R. F. Stress erythropoiesis: new signals and new stress progenitor cells / R. F. Paulson, L. Shi, D. C. Wu // Curr. Opin. Hematol. – 2011. – Vol. 18, № 3. – P. 139–145.

12. Franklin Bunn H. New agents that stimulate erythropoiesis / H. Franklin Bunn // Blood. – 2007. – Vol. 109, № 3. – P. 868–873.

13. Regulation of iron homeostasis by the hypoxia-inducible transcription factors (HIFs) / C. Peyssonnaud, A. S. Zinkernagel, R. A. Schuepbach [et al.] // J. Clin. Invest. – 2007. – Vol. 117, № 7. – P. 1926–1932.

14. Антиоксидантные свойства производных 3-оксипиридина: мексидола, эмоксипина и проксипина / Г. И. Клебанов, О. Б. Любицкий, О. В. Васильева [и др.] // Вопросы медицинской химии. – 2001. – Т. 47, № 3. – С. 288–300.

15. Яснецов В. В. Исследование противогипоксических и антиамнестических свойств мексидола и семакса / В. В. Яснецов, Т. А. Воронина // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2010. – Т. 73, № 4. – С. 2–7.

ВЛИЯНИЕ 2-ЭТИЛ-6-МЕТИЛ-3-ОКСИПИРИДИНА СУКЦИНАТА НА РЕГЕНЕРАТОРНУЮ РЕАКЦИЮ ЭРИТРОНА ПРИ ОСТРОЙ КРОВОПОТЕРЕ

Н. А. Власенко, Е. М. Важничая

ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия», Полтава

Резюме: в экспериментах на белых крысах-самцах моделировали острую потерю 25 % циркулирующей крови. С целью профилактики нарушений в системе эритрона животным вводили 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат (мексидол) в дозе 100 мг/кг, внутривенно за 30 мин до потери крови. В динамике восстановительного периода определяли клеточные показатели костного мозга и содержание ретикулоцитов в крови. Показано, что влияние мексидола характеризуется более высокими значениями общего числа кардиоцитов и количества эритроидных клеток различной степени зрелости через 24 и 72 часа после забора крови по сравнению с контрольной патологией. Под действием препарата происходит увеличение содержания ретикулоцитов в циркуляции через 24 часа и 5 суток после кровопотери. Полученные результаты свидетельствуют,

что 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат усиливает регенераторную активность костного мозга при острой кровопотере.

Ключевые слова: 3-оксипиридин, мексидол, кровопотеря, костный мозг, ретикулоциты.

THE INFLUENCE OF 2-ETHYL-6-METHYL-3-OXYPYRIDINE SUCCINATE ON REGENERATIVE REACTION OF ERYTHRON AT AN ACUTE BLOOD LOSS

N. O. Vlasenko, O. M. Vazhnycha

HSEIU "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Poltava

Summary: acute loss of 25 % of circulated blood was designed in experiments in albino male rats. 2-ethyl-6-methyl-3-oxypyridine succinate (mexidol) was administered to animals in a dose of 100 mg/kg intraperitoneally 30 min before the blood loss for prevention of disorders in erythron system. During the restoration period cell parameters of bone marrow and reticulocytes count in blood were studied. It was shown that mexidol's influence is characterized by higher means of common caryocytes count as well as amount of erythroid cells of different maturity in 24 and 72 hours after the blood extraction as compared with control pathology. Under the influence of preparation reticulocytes count in blood circulation increases in 24 hours and 5 days after blood loss. The obtained data testify that 2-ethyl-6-methyl-3-oxypyridine succinate stimulates regenerative activity of bone marrow at an acute blood loss.

Key words: 3-oxypyridine, mexidol, blood loss, bone marrow, reticulocytes.

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ПРЕПАРАТУ «ФЛАРОСУКЦИН» НА ЕЛЕКТРОЛІТНИЙ ОБМІН СТАТЕВОНЕЗРІЛИХ ЩУРІВ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ НИРКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

©Т. І. Єрмоленко, І. А. Зупанець, О. О. Андрєєва

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: вивчено вплив препаратів «Фларосукцин» і «Канефрон Н» на вміст кальцію та фосфору в крові та сечі статевонезрілих щурів з експериментальною нирковою недостатністю. Встановлено, що «Фларосукцину» притаманний найбільш виражений ефект з нормалізації вмісту кальцію та фосфору, особливо в дозі 2,0 мл/кг порівняно з референтним препаратом.

Доведені фармакологічні переваги препарату «Фларосукцин» на моделі ниркової недостатності у статевонезрілих щурів створюють передумови для його перспективного використання як фармакологічного коректора нефропротекторної та уролітолітичної дії. Отриманні результати стали підставою для обґрунтування доцільності подальшого поглибленого вивчення особливостей фармакодинаміки досліджуваного засобу та можливості його застосування при різних варіантах перебігу ниркової патології з елементами каменеутворення у педіатричній практиці.

Ключові слова: «Фларосукцин», «Канефрон Н», експериментальна ниркова недостатність, електролітний обмін, статевонезрілі щури.

Вступ. Останнім часом все більшої актуальності набувають питання діагностики і лікування ниркової недостатності у дітей. За даними різних досліджень, частота хвороб нирок і сечовивідних шляхів серед дітей України і країн СНД складає в середньому 29 випадків на 1000 дитячого населення [11].

Серед хвороб нирок провідне місце (92 %) належить інфекційно-запальним захворюванням (гострий і хронічний пієлонефрит, інфекції сечових шляхів, цистит), далі за частотою поширеності йдуть обмінні нефропатії, що займають близько 13 %, нефрит і гломерулонефрити (близько 3 %), ниркова недостатність та ін. [14].

Ураження нирок, зумовлені важкими порушеннями обміну речовин: первинні і вторинні гіпероксалатурія і гіперуратурія, цукровий діабет, гіпермагніємія, гіпокаліємія, гіперкальціємія різного генезу об'єднуються в групу дисметаболических нефропатій [12].

Підвищене виділення нирками продуктів порушеного обміну – оксалатів, уратів та ін. у розчиненому вигляді або у вигляді кристалів, конгломератів кристалів пошкоджує, перш за все, епітелій ниркових каналців [1, 2, 5, 6, 9].

Хронічна ниркова недостатність (ХНН) є одним із найобтяжливіших захворювань. До 5-річного віку найчастіше причинами, які викликають ХНН, є природжені структурні та обструктивні аномалії, а після 5 років – набуті хвороби, оскільки хронічний гломерулонефрит, гемоліти-

ко-уремічний синдром, пієлонефрит, інтерстиціальний нефрит, дисметаболическі нефропатії, включно уролітіаз та ін. [10].

Досить часто сечокам'яна хвороба (СКХ) призводить до розвитку ниркової недостатності. Тому до комплексу лікувальних заходів включають препарати з різних фармакотерапевтичних груп. Так, консервативна терапія СКХ включає препарати, що сприяють нормалізації рН сечі, розчиненню каменів, купіруванню спазму, а також протизапальні, антимікробні і знеболювальні препарати [13, 14]. Для досягнення успіху така терапія повинна проводитися плановірно і тривало [11].

Вказані види дії притаманні препарату «Фларосукцин», виробництва ПАТ «НВЦ «Борщагівський ХФЗ». До складу препарату входить буферна суміш сукцинатів натрію, калію і магнію з рослинними компонентами, які зумовлюють його уролітолітичну, нефропротекторну, спазмолітичну та діуретичну дію. Буферна суміш препарату підтримує рН сечі в межах 6,8–7,3, що сприяє значному підвищенню розчинності кислих солей.

Оскільки «Фларосукцин» проявляє виражену дію, нормалізуючи функціональний стан нирок, що встановлено в експерименті на статевозрілих щурах, є доцільним дослідження його впливу на перебіг експериментальної ниркової недостатності (ЕНН) у статевонезрілих тварин.

Методи дослідження. Об'єкт фармакологічного дослідження – «Фларосукцин», у формі сиропу, виробництва ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ».

Як препарат порівняння обрано препарат «Канефрон Н» виробництва фірми Bionorica, Німеччина.

Експерименти виконано згідно з правилами «Європейської конвенції захисту хребетних тварин, що використовують в експериментальних та інших наукових цілях» [3].

Дослідження виконано на статевонезрілих білих щурах обох статей, віком від 0,5 до 1 місяця, що відповідає віку дітей 2–7 років. Усього в експерименті використано 80 щурів масою 40–50 г.

Як пошкоджувальний агент при моделюванні експериментальної патології використовували 50 % розчин гліцерину, який вводили одноразово внутрішньом'язово в дозі 10 мл/кг маси тіла щура [7]. Дані літератури свідчать, що одноразове внутрішньом'язове введення тваринам гліцерину у вказаній дозі викликає олігурію, зниження швидкості клубочкової фільтрації і реабсорбції, розвиток азотемії. Ці порушення пов'язані з розвитком ішемії кіркового шару нирок, набуханням епітелію звивистих каналців, порушенням їх функції [16, 18].

Досліджуваний препарат вводили тваринам щодня внутрішньошлунково в дозах 2,0 мл/кг (ефективна доза, встановлена в попередньому експерименті на статевозрілих тваринах) і 3,2 мл/кг (доза з урахуванням дозис-фактора, відповідного віку дитини) за допомогою металевого зонда протягом 14 діб. Зазначений термін обрано на підставі даних літератури, згідно з яким максимальні зміни функціонального стану нирок при експериментальній нир-

ковій патології розвиваються до 14–16 діб, потім до 21–24 діб вираженість змін зменшується, а до 28–30 доби – показники функції нирок практично повністю нормалізуються [15, 17].

Тварини були розподілені на групи (по 8 осіб у кожній): 1 – інтактний контроль; 2 – контрольна патологія (внутрішньом'язове введення гліцерину); 3 – патологія + «Фларосукцин» у дозі 2,0 мл/кг; 4 – патологія + «Фларосукцин» у дозі 3,2 мл/кг; 5 – патологія + препарат порівняння «Канефрон Н» у добовій дозі 14,0 крапель/кг (1,0 мл/кг). Доза препарату порівняння визначено згідно з інструкцією для його медичного застосування з перерахунком з урахуванням коефіцієнта видової чутливості [3].

Вплив препарату на кальцієво-фосфорний гомеостаз досліджували за наявності в крові і добовій сечі кальцію і фосфору за допомогою біохімічних наборів [8].

Отримані результати обробляли методами варіаційної статистики з використанням критеріїв Фішера–Стьюдента за допомогою комп'ютерних програм [4].

Результати й обговорення. У результаті проведеного дослідження (табл. 1) виявлено, що одноразове внутрішньом'язове введення 50 % розчину гліцерину супроводжується тенденцією до зниження вмісту кальцію в крові в групі контрольної патології, що знаходиться в межах фізіологічної норми.

Разом з тим, відмічається зниження добової екскреції кальцію. Вміст кальцію в сечі статевонезрілих щурів у даній групі знижується порівняно з інтактним контролем в 1,8 раза.

Таблиця 1. Вплив препаратів «Фларосукцин» і «Канефрон Н» на вміст кальцію в крові і сечі статевонезрілих щурів з ЕНН (n=40)

Група тварин	Доза, мл/кг	Вміст кальцію в крові, ммоль/л	Вміст кальцію в сечі, ммоль/доба
Інтактний контроль	–	2,70 ± 0,24	77,44 ± 9,55
Контрольна патологія	–	2,31 ± 0,14	42,96 ± 10,80 *
«Фларосукцин»	2,0	2,56 ± 0,15	76,28 ± 9,39 **/***
«Фларосукцин»	3,2	2,50 ± 0,07	94,23 ± 14,02 **/***
«Канефрон Н»	1,0	2,50 ± 0,15	43,92 ± 8,10 *

Примітки: 1)* – вірогідність відмінностей щодо інтактного контролю ($p \leq 0,05$);

2)** – вірогідність відмінностей щодо контролю патології ($p \leq 0,05$);

3)*** – вірогідність відмінностей щодо препарату порівняння ($p \leq 0,05$).

Застосування «Фларосукцину» в дозі 2,0 мл/кг на тлі розвитку патології сприяє підтримці концентрації кальцію в крові на рівні значень інтактних тварин, і, одночасно, призводить до підвищення екскреції кальцію нирками. У добовій сечі вміст кальцію підвищується до рівня інтактного контролю.

Уведення препарату в дозі 3,2 мл/кг також підтримує вміст кальцію в крові на рівні інтакт-

них значень, але інтенсивніше виводить кальцій з організму тварин з сечею. Вміст кальцію в добовій сечі статевонезрілих щурів даної групи був вищим, ніж у групі інтактного контролю, проте без вірогідних розбіжностей.

«Канефрон Н», на відміну від «Фларосукцину», не підвищує вміст кальцію в добовій сечі статевонезрілих щурів, що знизився на тлі розвитку ЕНН. На 14-ту добу експерименту рівень

кальцію в сечі даної групи щурів у 1,8 раза нижче, ніж у інтактного контролю.

Таким чином, розвиток ЕНН призводить до гіпокальціурії. Досліджуваний препарат в обох досліджуваних дозах сприяє підвищенню екскреції кальцію. При цьому в дозі 3,2 мл/кг препарат дещо інтенсивніше виводить кальцій, ніж в

дозі 2,0 мл/кг. Уведення препарату порівняння не призводить до відновлення добової екскреції кальцію.

Під час вивчення впливу препарату «Фларосукцин» на рівень фосфору в крові і сечі щурів з ЕНН отримано результати, наведені в таблиці 2.

Таблиця 2. Вплив препаратів «Фларосукцин» і «Канефрон Н» на вміст фосфору в крові і сечі статевонезрілих щурів з ЕНН (n=40)

Група тварин	Доза, мл/кг	Вміст фосфору в крові, ммоль/л	Вміст фосфору в сечі, ммоль/доба
Інтактний контроль	-	2,48 ± 0,10	142,10 ± 19,20
Контрольна патологія	-	2,60 ± 0,06	64,45 ± 20,30 *
«Фларосукцин»	2,0	2,43 ± 0,08	147,24 ± 11,10 **/***
«Фларосукцин»	3,2	2,40 ± 0,07	176,36 ± 18,67 **/***
«Канефрон Н»	1,0	2,47 ± 0,07	59,27 ± 12,10*

Примітки: 1)* – вірогідність відмінностей щодо інтактного контролю ($p \leq 0,05$);

2)** – вірогідність відмінностей щодо контролю патології ($p \leq 0,05$);

3)*** – вірогідність відмінностей щодо препарату порівняння ($p \leq 0,05$).

Дані таблиці 2 свідчать, що в результаті однократової внутрішньом'язової ін'єкції 50 % розчину гліцерину в дозі 10 мл/кг вміст фосфору в крові тварин групи контрольної патології практично не змінюється, знаходячись в межах фізіологічної норми. Проте його добове виведення з сечею знижується в 2,2 раза порівняно з інтактним контролем, тобто розвиток ЕНН супроводжується гіпофосфатурією.

Уведення препарату «Фларосукцин» у дозі 2,0 мл/кг на тлі розвитку патології утримує вміст фосфору в крові тварин на рівні інтактних значень, а його добова екскреція підвищується порівняно з контрольною патологією в 2,3 раза і досягає рівня інтактних значень. Застосування «Фларосукцину» в дозі 3,2 мл/кг також не впливає на рівень фосфору в крові тварин, але його виведення з сечею збільшується порівняно з групою контрольної патології в 2,7 раза. Введення препарату в даній дозі дещо інтенсивніше, проте не достовірно, виводить фосфор з сечею порівняно з даними інтактного контролю (24 %).

Препарат порівняння «Канефрон Н», який вводять на тлі розвитку ниркової недостатності, проявляє аналогічну дію, утримуючи вміст фосфору в крові на рівні значень інтактного контролю протягом 14 діб. Проте виведення фосфору з сечею не відновлюється, що корелює з даними, отриманими при вивченні впливу препарату на виведення кальцію з сечею.

Можливо, більш виражений вплив досліджуваного препарату, спрямований на відновлення рівнів кальцію і фосфору в сечі тварин при

ЕНН реалізується за рахунок діуретичної дії «Фларосукцину», що значно перевершує дію препарату «Канефрон Н».

Таким чином, на підставі проведеного вивчення впливу препарату «Фларосукцин» на вміст фосфору в крові і сечі статевонезрілих тварин з ЕНН відмічено, що в результаті розвитку патології спостерігається гіпофосфатурія. Дія препарату спрямована на відновлення виведення фосфору з сечею. При цьому повна нормалізація рівня фосфору в сечі спостерігається при введенні препарату в дозі 2,0 мл/кг. Застосування його у вищій дозі (3,2 мл/кг) призводить до інтенсивнішого виведення фосфору.

Висновки. 1. Експериментально доведено, що препарат «Фларосукцин» в дозі 2,0 мл/кг сприяє підвищенню екскреції кальцію. При цьому дослідний препарат в дозі 3,2 мл/кг інтенсивніше, ніж в дозі 2,0 мл/кг, виводить кальцій.

2. При введенні препарату «Фларосукцин» в дозах 2,0 мл/кг і 3,2 мл/кг на тлі експериментальної ниркової недостатності відмічено нормалізацію рівня фосфору в сечі.

3. Застосування препарату «Канефрон Н» не підвищує рівень кальцію та фосфору в сечі статевонезрілих тварин на відміну від «Фларосукцину».

4. Результати досліджень зумовлюють доцільність подальшого поглибленого вивчення особливостей фармакодинаміки досліджуваного препарату «Фларосукцин» та можливості його застосування при різних варіантах перебігу ниркової патології з елементами каменеутворення у педіатричній практиці.

Література

1. Аляев Ю. Г. Современные аспекты медикаментозного лечения больных мочекаменной болезнью / Ю. Г. Аляев, В. И. Руденко, Е. В. Философова // РМЖ. – 2006. – № 2. – С. 18–22.
2. Дисметаболические нефропатии у детей: диагностика и лечение (руководство для врачей) / [Коровина Н. А., Захарова И. Н., Гаврюшова Л. П., Мумладзе Э. Б.]. – М. : ИД «Медпрактика-М», 2007. – 80 с.
3. Доклинические исследования лекарственных средств: методические рекомендации / под ред. А. В. Стефанова. – К. : Авиценна, 2002. – 528 с.
4. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К. : Морион, 2000. – 320 с.
5. Малкоч А. В. Дисметаболические нефропатии и мочекаменная болезнь // Нефрология детского возраста. Практическое руководство по детским болезням / А. В. Малкоч. – М. : Медпрактика. – 2005. – Т. 6. – С. 472–516.
6. Малкоч А. В. Мочекаменная болезнь у детей / А. В. Малкоч, С. В. Бельмер // Лечащий врач. – 2005. – № 7. – С. 1–16.
7. Методи експериментального моделювання ураження нирок для фармакологічних досліджень / [Штриголь С. Ю., Лісовий В. М., Зупанець І. А. та ін.]. – Київ, 2009. – 47 с.
8. Методы клинических лабораторных исследований / под ред. В.С. Камышникова. – 4-е изд. – Москва : МЕДпресс-информ, 2011. – 752 с.
9. Некоторые аспекты регуляции фосфорно-кальциевого обмена: роль почек. (Обзор литературы) / О. В. Чумакова, Н. Н. Картамышева, Г. В. Кузнецова [и др.] // Медицинский научный и учебно-методический журнал. – 2002. – № 11. – С. 157–173.
10. Никула Д. Т. Пропедевтическая нефрология / Никула Д. Т., Синяченко О. В., Семидоцкая Ж. Д. – Харьков: «Торнадо», 2004. – 135 с.
11. Оксалатно-кальциевый нефролитиаз в детском возрасте / Е. И. Прахин, М. Ю. Реушев, С. В. Бороздун [и др.] // Педиатрия. – 2004. – № 2. – С. 67–70.
12. Основы нефрологии детского возраста / [Возианов А. Ф., Майданник В. Г., Видный В. Г., Богдасарова И. В.]. – Киев : Книга плюс, 2002. – С. 22–91, 214–225.
13. Сукало А. В. Применение препарата «Канефрон» в комплексной терапии инфекций мочевой системы у детей / А. В. Сукало, С. А. Крохина, Н. И. Тур // Медицинские новости. – 2004. – № 11. – С. 84–86.
14. Фармакотерапия инфекций мочевой системы у детей. Руководство для врачей-педиатров / [Коровина Н. А., Захарова И. Н., Заплатников А. Л. и др.]. – М. : Медпрактика-М, 2006. – 99 с.
15. Action d'un sulfamide diuretique (clopamide) chez rats en insuffisance renale chronique experimentale / J. R. Boissier, P. Simon, J. M. Lwoff [et al.] // Therapie. – 1965. – 20, № 2. – P. 393–399.
16. Ahmed H. M. S. Prophylaxis against hemolytic and nephrotoxic effect of glycerol in rabbits / H. M. S. Ahmed, M. E. Sayed // J. Egypt. Med. Assoc. – 1980. – Vol. 63, № 1–6. – P. 95–106.
17. Milne M. D. Renal pharmacology / M. D. Milne // Annual. Rev. Pharmacol. – 1965. – Vol. 5. – P. 119–136.

Tubular function in glycerol-induced acute renal failure in rats: effect of saline loading and prior acute renal failure / C. Westenfelder, P. A. Crawford, R. K. Hamburger [et al.] // Clin. Sci. – 1982. – Vol. 62, № 6. – P. 667–676.

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ПРЕПАРАТА «ФЛАРОСУКЦИН» НА ЭЛЕКТРОЛИТНЫЙ ОБМЕН ПОЛОВОНЕЗРЕЛЫХ КРЫС ПРИ УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Т. И. Ермоленко, И. А. Зупанец, Е. А. Андреева

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: в ходе исследования изучено влияние препаратов «Фларосукцин» и «Канефрон Н» на содержание кальция и фосфора в крови и моче половозрелых крыс с экспериментальной почечной недостаточностью. Установлено, что «Фларосукцину» присущ наиболее выраженный эффект по нормализации содержания кальция и фосфора, особенно в дозе 2,0 мл/кг в сравнении с референтным препаратом.

Доказанные фармакологические преимущества препарата «Фларосукцин» на модели почечной недостаточности у половозрелых крыс, создают предпосылки для его перспективного использования в качестве фармакологического корректора нефропротекторного и уролитолитического действия. Полученные результаты стали основанием для обоснования целесообразности дальнейшего углубленного изучения особенностей фармакодинамики исследуемого средства и возможности его применения при различных вариантах течения почечной патологии с элементами камнеобразования в педиатрической практике.

Ключевые слова: «Фларосукцин», «Канефрон Н», экспериментальная почечная недостаточность, электролитный обмен, половозрелые крысы.

STUDY OF THE DRUG “FLAROSUKTSIN” INFLUENCE ON THE ELECTROLYTIC EXCHANGE IN NONVIRIPOTENT RATS WITH EXPERIMENTAL RENAL FAILURE

T. I. Yermolenko, I. A. Zupanets, O. O. Andriyeva

National University of Pharmacy, Kharkiv

Summary: the study examined the influence of drugs “Flarosuktin” and “Kanephron H” on the content of calcium and phosphorus in the blood and urine of infancy rats with experimental renal failure. It was established that “Flarosuktin” inherent in the most pronounced effect on the reduction of the content of the calcium and phosphorus, especially in dose 2,0 ml/kg as compared to the reference drug.

There were proved the benefits of drug “Flarosuktin” on the model of renal failure in infancy rats create preconditions for its future use as pharmacological corrector of nephroprotective and urolithic action. These results give rise to the possibility of further research, which will focus on an in-depth study of the pharmacodynamic characteristics of the test remedy and its application in different types of renal disease course with elements of stone formation in pediatric practice.

Key words: “Flarosuktin”, “Kanephron H”, experimental renal failure, electrolyte metabolism, infancy rats.

Рекомендована д. фармац. наук, проф. О. М. Заліською

УДК 615.12(472):615.15:614:6.09

ОСОБЛИВОСТІ ФОРМУВАННЯ ПРОФЕСІЙНОЇ КОМПЕТЕНТНОСТІ МАЙБУТНІХ ПРОВІЗОРІВ

© Н. В. Гончарук

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Резюме: у статті висвітлено проблеми формування професійної компетентності провізорів на етапі навчання у ВНЗі. Професійна компетентність це – здатність виконувати професійні обов'язки, ґрунтуючись на сукупності набутих знань, навичок та умінь.

Ключові слова: компетентність, професійні навички, фахівець, провізор.

Вступ. У сучасних умовах, коли вимоги до підготовки фахівців стали більш жорсткими, необхідно особливу увагу приділяти формуванню комунікативної компетентності у фахівців фармацевтичної галузі як складової їх професійної компетентності [1]. При цьому значну роль відіграють професійні навички і компетенція особи. Освіта сьогодні не може обмежуватися роками базового навчання, а вимагає постійного самовдосконалення та навчання [2]. Майбутні провізори мають володіти не лише професійними знаннями, а й бути компетентними під час виконання своїх професійних обов'язків. Комунікативна компетентність майбутніх провізорів є основою їх професійної діяльності, містить у собі цілий ряд властивостей та визначається готовністю майбутніх провізорів до уміння спілкування з відвідувачами аптеки [3–5].

Керівники аптечних організацій часто дуже скептично ставляться до професійної компетентності молодого фахівця, посилаючись при цьому на недосконалість існуючої системи освіти. Насправді, вони праві, але є й інший важливий чинник, який відіграє не останню роль на етапі професійного становлення фахівців фармацевтичної галузі – престиж професії. І тут вже є про що міркувати саме тим, від кого це залежить, тобто роботодавцям [6, 7].

Мета роботи – визначити та проаналізувати низку чинників, які впливають на професійну та комунікативну компетенцію майбутніх провізорів.

Методи дослідження. Дана стаття присвячена дослідженню проблеми формування професійної компетентності провізорів на етапі навчання у ВНЗі.

У низці чинників, від яких вирішальною мірою залежить розв'язання комплексної проблеми професійної підготовки майбутнього провізора, є проблема формування в нього однієї із домінуючих професійних якостей – комунікативної компетентності. Здатність людини встановлюва-

ти і підтримувати необхідні контакти з іншими індивідами визначається як комунікативна компетентність. Під професійною компетентністю фахівця розуміють здатність виконувати професійні обов'язки, які ґрунтуються на сукупності знань, навичок та умінь. Безумовно, її передумови і окремі сторони формуються вже в період навчання через уявлення студентів про свою майбутню роботу. Тому необхідно акцентувати процес навчання на формуванні ключових компетенцій майбутніх провізорів, що відповідають вимогам сучасного фармацевтичного ринку. Однак керівникам слід враховувати, що в будь-якому випадку до них прийде фахівець, у якого ще йде процес формування професійної компетентності: інтерес до професійної роботи формується в повній мірі тільки в працюючого фахівця. Важливу роль у первинному інтересі до професії відіграє і ступінь її престижності, поняття, яке, якщо задуматися, залежить від кожного роботодавця в цій сфері діяльності.

Результати й обговорення. Дослідження проводили методом анкетування серед студентів 1–5 курсів фармацевтичного факультету Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського. Уявлення про майбутню професію вивчали через їхнє ставлення до обраної спеціальності, мотиваційну сферу, знання умов праці, можливостей працевлаштування, а також розуміння необхідності безперервного розвитку фахівця фармацевтичної галузі. У ході дослідження виявлено 3 групи студентів у міру ставлення до професійного вибору (рис. 1).

Необхідно зазначити, що тільки 61 % студентів задоволені вибором майбутньої професії, а більше третини респондентів не впевнені в правильності свого вибору або негативно ставляться до обраного фаху.

Результати дослідження мотивів вибору професії показали (рис. 2), що у 65 % студентів при-

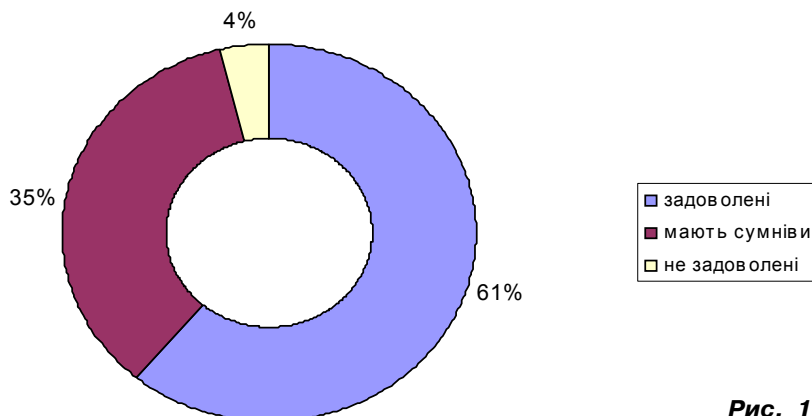
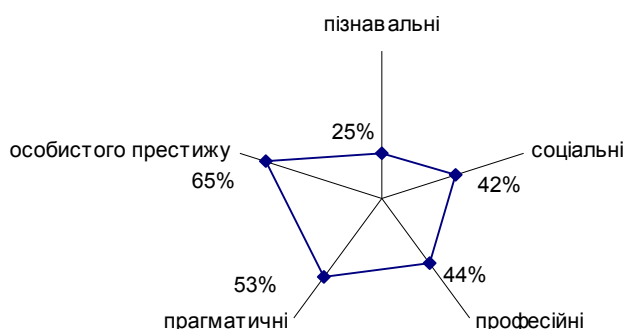


Рис. 1. Задоволеність вибором професії.



2. Мотиви вибору професії.

сутні мотиви престижності спеціальності, тому розвиток сучасної фармацевтичної галузі зробив професію провізора популярною.

Прагматичні мотиви відзначили 53 % студентів, фармацевтичну освіту вони вважають швидким і ефективним методом досягнення матеріального благополуччя. При цьому професійні, соціальні і пізнавальні мотиви, які спри-

ють швидкому оволодінню необхідними компетенціями, присутні меншою мірою.

За роки навчання студенти здобувають знання, навички та вміння насамперед у сфері своєї професії. Нами були ранжовані знання окремих аспектів професійної діяльності серед студентів 5 курсу, які вже скоро будуть дипломованими фахівцями (табл.1).

Таблиця 1. Ранжовані знання окремих аспектів професійної діяльності

Аспекти професійної діяльності	Ранг
Уміння та навички	1
Характер роботи	2
Умови праці	3
Особливості колективу	4
Потреба в кадрах	5
Можливості працевлаштування	6
Система та рівень оплати праці	7

Дані таблиці 1 показують, що студенти більш обізнані про уміння та навички, необхідні для професійної діяльності, характер роботи та умови праці, також про особливості колективу, в якому будуть працювати. Це пов'язано з тим, що закріплення, розширення і вдосконалення теоретичних знань відбувається під час навчальних та виробничих практик, які студенти проходять у фармацевтичних організаціях. Однак знань про потребу в кадрах, можливості працевлаштування, систему і рівень оплати праці у майбутніх фахівців, на їхню думку, недостатньо. Наше дос-

лідження показало, що працювати за обраною спеціальністю хочуть 75 % майбутніх провізорів. Нами була вивчена залежність професійних планів від задоволеності вибором професії (рис. 3). Більшість студентів (82 %), задоволених вибором професії, мають намір працювати за фахом, третина (28 %) бажають отримати другу освіту, лише 7 % не мають певних планів, і 1 % опитаних не бажають працювати у фармацевтичній сфері. У групах респондентів, що мають сумніви і не задоволені вибором, істотно зменшується частка охочих працювати за фахом.

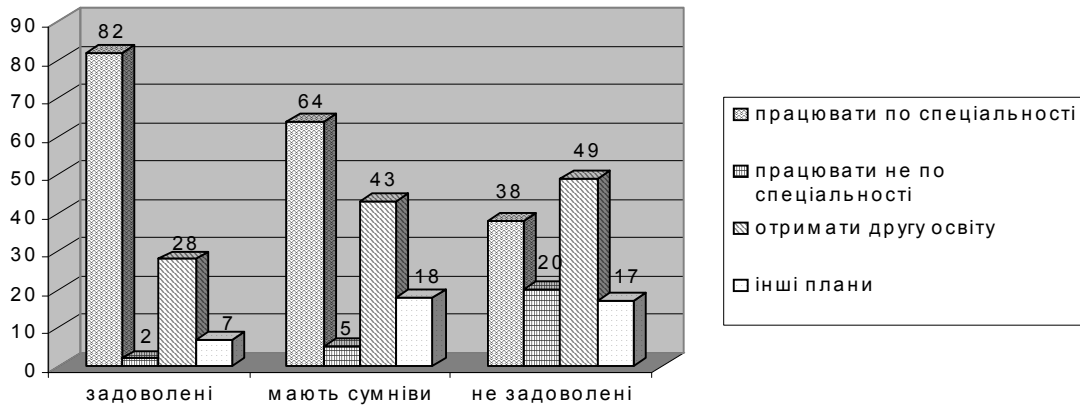


Рис. 3. Аналіз професійних планів.

Розвиток фармацевтичного ринку останнім часом розширив можливості працевлаштування для випускників фармацевтичних факультетів. Як показує практика, найбільша потреба на ринку праці фахівців в роздрібній торгівлі. Однак опитування показало, що тільки 48 % студентів бачать себе в аптечному бізнесі, 28 % хочуть бути медичними представниками, для 20 % привабливі регіональні і державні органи управління, 18 % мріють працювати в оптовій ланці, а 9 % опитаних планують присвятити себе науковим дослідженням та викладацькій діяльності.

У ході опитування було виявлено, що не всі майбутні фахівці розуміють необхідність постійного розвитку і розширення знань для підтримки професійної компетентності, з урахуванням ви-

мог сучасного фармацевтичного ринку. Тільки 67 % респондентів вважають, що неперервна освіта не повинна припинятися, близько третини студентів (28 %) вказали, що досить один раз отримати сертифікат фахівця, а 5 % респондентів хотіли б завершити освіту після отримання диплома спеціаліста.

Висновки. Виявлені в ході вивчення особливості: невпевненість студентів у правильності вибору або незадоволеність вибором професії, недостатність пізнавальних і соціальних мотивів, а також низька мотивація до безперервної освіти можуть перешкоджати формуванню фахівців фармгалузі, що відповідають сучасним вимогам. І тільки спільні зусилля освітньої спільноти і практичної фармації дадуть нам професійно компетентного фахівця у фармацевтичній галузі.

Література

1. Приходько В. М. Методи формування комунікативної компетентності фахівців / В. М. Приходько // Проблеми безперервної освіти в сучасних умовах соціально-економічного розвитку України: зб. наук. праць, 2004. – С. 142–146.
2. Слабий М. В. Оцінка тенденцій студентів деяких фармацевтичних навчальних закладів України III-IV рівнів акредитації щодо позиціонування на фармацевтичному ринку праці // М. В. Слабий // Фармацевтичний журнал. – 2007. – № 3. – С. 22–25.
3. Концептуальні питання безперервної фармацевтичної освіти // Б. П. Громовик, Б. Л. Парновський, О. М. Заліська, М. В. Слабий // Фармацевтичний журнал. – 2010. – № 3. – С. 29–37.
4. Пляка Л. В. Психологічні особливості формування комунікативних здібностей у майбутніх провізорів / Л. В. Пляка // Вісник Харківського національного уні-

- верситету ім. В. Н. Каразіна. Серія Психологія. – Х., 2008. – Вип. 39, № 793. – С. 351–354.
5. Пляка Л. В. Конфліктологічна компетентність як складова комунікативної компетентності майбутнього провізора / Л. В. Пляка, В. О. Тюріна // Вісник Харківського національного університету ім. В. Н. Каразіна. Серія Психологія. – Х., 2008. – Вип. 40, № 807. – С. 376–379.
6. Солонина А. В. Проблема підтвердження професійної компетентності / А. В. Солонина, Н. Ф. Арефова, Л. И. Смирнова // Фармацевтические ведомости. – 2009. – № 12. – С. 39–42.
7. Кайдалова Л. Г. Педагогічні технології формування професійних умінь і навичок студентів вищого фармацевтичного закладу: дис. ... канд. пед. наук: / Л. Г. Кайдалова. – Х., 2003. – 151 с.

ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ КОМПЕТЕНТНОСТИ БУДУЩИХ ПРОВИЗОРОВ

Н. В. Гончарук

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

Резюме: данная статья посвящена исследованию проблемы формирования профессиональной компетентности провизоров на этапе учебы в вузе. Профессиональная компетентность является интегрированным, комплексным явлением, под которым понимают способность выполнять профессиональные обязательства, которые основываются на совокупности знаний, навыков и умений.

Ключевые слова: компетентность, профессиональные навыки, специалист, провизор.

PECULIARITIES OF FORMING OF PROFESSIONAL COMPETENCE OF FUTURE PHARMACISTS

N. V. Honcharuk

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Summary: this article adduces the problem of forming of professional competence of pharmacists on the stage of studies in the higher educational institution. Professional competence is an ability to execute professional duties, which are based on the set of acquired knowledge, skills and abilities.

Key words: competence, professional skills, specialist, pharmacist.

Рекомендована д. фармац. наук, проф. В. В. Трохимчуком
УДК 615:614.2:378.14

ЕВОЛЮЦІЯ ВИКЛАДАННЯ ПРОБЛЕМАТИКИ УПРАВЛІННЯ У ФАРМАЦІЇ НА БАЗІ СУЧАСНИХ НАУКОВИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

© М. В. Слабий

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Резюме: проведено аналіз досліджень з організації та економіки фармації з багатоаспектної проблематики управлінського характеру за останні 25 років. Акцентовано увагу на питаннях, які повинні розглядатися у лекційному курсі та на семінарських заняттях з дисципліни «Організація та економіка фармації».

Ключові слова: управління, фармацевтична система, організація та економіка фармації, фармацевтична дидактика.

Вступ. Розвиток викладання дисципліни «Організація та економіка фармації» (ОЕФ) пов'язаний з появою у 1986 році навчального посібника Р. М. Піняжка та співавторів «Основы и методы управления в фармации», де вперше у вітчизняній фармацевтичній науці розглянуто загальні кібернетичні принципи управління на основі системного аналізу та синтезу [22]. Подано класифікацію методів управління, цікаво, що до таких віднесено методи визначення потреби в лікарських засобах як оригінальні для фармацевтичної складової системи охорони здоров'я. При цьому з позиції теорії управління практичну фармацію розглянуто як підсистему охорони здоров'я. Зазначимо, що аналогічний концептуальний підхід висвітлено у докторській дисертації В. І. Прокопишина «Теоретические основы и методические принципы интеграции медицинской и лекарственной помощи населению» [25].

У свою чергу, практичну фармацію можна розглядати як окрему систему, підсистемами якої є аптечна, промислова, аналітично-контрольна фармація тощо, а також кадрова складова, організація фармацевтичної допомоги в єдності з медичною допомогою, організація роботи аптечних закладів.

За останні 25 років в ОЕФ проведено низку наукових досліджень, опрацьовано науково-методичні матеріали з управлінської проблематики. Завданням вищої фармацевтичної школи є оперативне впровадження в навчальний процес інформації про результати таких досліджень з особливою увагою до глобальних проблем переходу фармацевтичного ринку України до ринкових відносин, а стандартів належної аптечної практики – до міжнародних вимог та критеріїв. Іншим актуальним завданням вищої фармацевтичної школи є відтворення у навчально-

му процесі ідеології та шляхів сучасного реформування охорони здоров'я в Україні та її фармацевтичної складової.

Методи дослідження. Використано наукометричний аналіз сукупності близько 40 авторефератів дисертацій з проблематики ОЕФ для аналізу та узагальнень актуальних напрямків та пропозицій впровадження результатів наукових досліджень в практику фармацевтичних закладів, пошуки нових форм діяльності з оптимізації лікарського забезпечення населення.

Результати й обговорення. Першим об'єктом нашого дослідження закономірно обрано напрям оптимізації кадрового забезпечення фармацевтичної галузі.

У широкому аспекті у 1983–1986 роках принципи розвитку аптечної служби відповідно до розвитку охорони здоров'я та народного господарства загалом розвинуті Д. С. Волохом [10,11,12], зокрема, за рахунок залучення фармацевтичного кадрового наукового потенціалу. Автор у 1986 році [10] обґрунтував ідею, методичні принципи та правові основи створення в Україні Республіканського науково-виробничого об'єднання «Фармація», ефективність діяльності якого вважається доведеною [9].

Борисенко Л. В. у 1987 році опрацювала принципи прогнозування кадрових ресурсів, а саме фармацевтичного та нефармацевтичного профілю, на основі прогнозу економічних параметрів аптечного господарства [5], де врахувала необхідність індивідуалізованого підходу до планування потреби у фармацевтичних кадрах кожної окремої спеціальності.

Мобільність фармацевтичних кадрів (у той самий період часу, що і дослідження Д. С. Волоха, Л. В. Борисенко) вивчав В. Л. Базарний, який у 1989 році захистив докторську дисертацію на тему «Теоретичні основи організації та управлі-

ння системою стійкості фармацевтичних кадрів» [2]. Автор розрахував, що у кінці 80-х років в Україні щорічний показник оновлення провізорських кадрів складав 7,2 %. Базарний В. Л. та співавт. [30] вивчав також проблеми соціально-психологічної адаптації випускників до умов аптечного виробництва.

Ярко Н. Б. провела статистичний аналіз структури фармацевтичних кадрів у розрізі областей України за 1983 та 1987 роки та їх динаміки за 1975–1985 роки [39]. Гром О. Л. і Ярко Н. Б. запропонували методiku аналізу та планування показників продуктивності праці персоналу аптек [14, 15] та зробили суттєвий внесок у розробку автоматизованої інформаційно-пошукової системи «Фармацевтичні кадри» з реляційною структурою інформаційного фонду, що інтегрально покладено в основу кандидатської дисертації Н. Б. Ярко [39].

Перехід аптечної системи до ринкової економіки відтворився і у проблематиці фармацевтичних кадрів. Відповідні вимоги до спеціалістів з вищою освітою опрацьовано Р. С. Скулковою [28]. Методологію вивчення потреби у спеціалістах аптечних закладів наведено у численних дослідженнях [3, 4, 6, 7]. У контексті кадрового потенціалу забезпечення фармацевтичного ринку в нових економічних умовах дослідив М. Л. Сятиня в 1997 році у кандидатській дисертації, де розглянув елементи мотивації студентів щодо вибору місця праці [31]. У 1990 році М. С. Пономаренко у докторській дисертації зазначив увагу на принципах, методичних основах та формах удосконалення системи післядипломного навчання провізорів [23]. Питання професійного самовизначення випускників фармацевтичних факультетів ВНЗ в умовах функціонування ринку праці як елемент обґрунтування аспектів управління соціально-трудовами відносинами висвітлено у кандидатській дисертації В. М. Назаркіної у 2002 році [20].

У докторській дисертації М. Л. Сятині [33] у 2004 році проведено аналіз напрямків розвитку фармацевтичної галузі України, що безпосередньо дотично до проблем становлення історичного розвитку підсистеми фармацевтичних кадрів [18, 32, 34, 35, 36]. Автор у співпраці з В. М. Толочком, М. С. Пономаренком та іншими науковцями зробив суттєвий внесок у розвиток системи підготовки та перепідготовки фармацевтичних кадрів.

Комплекс досліджень з управління трудовим потенціалом промислових фармацевтичних підприємств проведено Ю. С. Братішко [8], Л. Ю. Бабінцевою [1]. Кадровий потенціал таких виробничих підприємств за фахом, принципами підготовки, за виробничими функціями сут-

тєво відрізняється від персоналу аптечних закладів, проблематика його використання потребує окремих спеціальних досліджень, які, зокрема, враховують умови впровадження міжнародних стандартів якості, дотичні до питань інформатизації виробництва тощо.

Удосконаленню управління аптечними закладами в умовах перехідної економіки присвячено дослідження фактора ціноутворення на лікарські засоби [21], загальних аспектів управління [27], теорії логістичного управління [16], удосконалення організації контролю якості лікарських засобів [37, 38]. Управлінню якістю, в тому числі раціональної фармакотерапії в охороні здоров'я України, присвячено дослідження А. Б. Зіменковського [17] і Т. Б. Ривак [26].

Результати усіх вказаних досліджень доцільно використовувати у лекціях, семінарських заняттях зі студентами, слухачами у системі післядипломної підготовки провізорів з питань кадрового фармацевтичного менеджменту.

Розглянемо також дослідження, які базуються на засадах програмно-цільового планування та управління. Таку концепцію використано при організації спеціалізованих аптек В. П. Кузем у 1985 р. (геріатрична аптека), Я. О. Гриньків у 2012 р. (спеціалізована аптека для хворих на епілепсію), Н. А. Прилипко у 2012 р. (спеціалізована аптека з екстемпоральним виготовленням протитуберкульозних лікарських засобів) [19, 13, 24].

За допомогою комп'ютерної програми «Фармацевтичні кадри – соціальні аспекти (мотивація, ставлення до фаху)» та відповідної комп'ютерної бази даних вивчено потребу в інформації управлінського характеру провізорів різних спеціальностей [29].

Для реалізації ідеї неперервної професійної освіти опрацьовано концепцію, програму та навчально-методичне забезпечення такого навчання провізорів, зокрема, з фармакоeкономіки, інтегрованого із системою їх післядипломної підготовки. Для дистанційного навчання використано інтернет-сайт www.uspor.org.ua Фармакоeкономіка Українського відділу Міжнародного товариства фармакоeкономічних досліджень.

З урахуванням Концепції ВООЗ «Фокус на пацієнта», орієнтацію охорони здоров'я України на впровадження принципів та засад сімейної медицини опрацьовано напрямки, дидактичне забезпечення викладання майбутньої нової дисципліни – сімейна фармація на до- та післядипломному етапах підготовки провізорів. Для дотримання одного з базових принципів Конституції України – забезпечення пріоритету загальнолюдських цінностей над іншими інтересами (ст. 4) в правових та медико-соціальних аспектах охорони здоров'я на засадах біоети-

ки за нашою рекомендацією розроблено робочі навчальні програми з дисциплін «Сучасні проблеми біоетики» та «Біомедична етика» для студентів II курсу фармацевтичного факультету.

Висновки. На основі аналізу досліджень в галузі управління фармацевтичною службою

України систематизовано результати, які можна використовувати у навчальному процесі вищих навчальних закладів III–IV рівнів акредитації України на до-, післядипломному етапах та в неперервній підготовці провізорів впродовж професійного життя.

Література

1. Бабінцева Л. Ю. Науково-методичне обґрунтування управління персоналом на фармацевтичних промислових підприємствах в умовах інформатизації фармацевтичного ринку : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармац. наук : спец. 15.00.01 «Технологія ліків та організація фармацевтичної справи» / Л. Ю. Бабінцева. – Київ, 2004. – 19 с.
2. Базарный В. Л. Теоретические основы организации и управления системой устойчивости фармацевтических кадров : автореф. дисс. на соискание ученой степени д-ра фармац. наук : спец. 15.00.01 «Технология лекарств и организация фармацевтического дела» / В. Л. Базарный. – Х., 1989. – 48 с.
3. Батюнина Е. В. Кадры нефармацевтических специалистов в аптечных учреждениях / Е. В. Батюнина, Л. В. Борисенко // Фармация. – 1985. – № 2. – С. 65-67.
4. Борисенко Л. В. Аспекты методологии планирования потребности в фармацевтических кадрах / Л. В. Борисенко, Л. В. Перекотий, А. А. Каширина // Фармация. – 1985. – № 2. – С. 33-36.
5. Борисенко Л. В. О разработке нормативов потребности в провизорских кадрах с учетом специализации / Л. В. Борисенко, Г. Г. Бронникова, З. Н. Коробова // Советское здравоохранение. – 1981. – № 10. – С. 15-18.
6. Борисенко Л. В. О разработке нормативов потребности в провизорских кадрах с учетом специализации / Л. В. Борисенко, Г. Г. Бронникова, З. Н. Коробова // Советское здравоохранение. – 1981. – № 10. – С. 15-18.
7. Борисенко Л. В. Определение потребности в фармацевтических кадрах и планирование их подготовки / Л. В. Борисенко, Г. Г. Бронникова, З. Н. Коробова // Фармация. – 1980. – № 2. – С. 19-23.
8. Братішко Ю. С. Методика оцінки ефективності використання трудового потенціалу фармацевтичних підприємств / Ю. С. Братішко // Вісник фармації. – 2008. – № 2. – С. 43-45.
9. Волох Д. С. Ефективність управління науково-технічним прогресом в умовах роботи об'єднання «Фармація» / Д. С. Волох, В. М. Толочко // Фармацевтичний журнал. – 1985. – № 5. – С. 68-70.
10. Волох Д. С. Исследования по повышению эффективности управления лекарственным обеспечением населения на региональной основе : автореф. дисс. на соискание ученой степени канд. фармац. наук : спец. 15.00.01 «Технология лекарств и организация фармацевтического дела» / Д. С. Волох. – Х., 1986. – 15 с.
11. Волох Д. С. Новые формы и методы работы аптечных учреждений / Д. С. Волох // Социальная гигиена, организация здравоохранения и история медицины : респ. междувед. сб. – К. : Здоров'я, 1983. – Вып. 14. – С. 71-76.
12. Волох Д. С. Управление лекарственным обеспечением на основе организации объединений / Д. С. Волох // Фармация. – 1985. – № 3. – С. 5-8.
13. Гриньків Я. О. Інформаційне забезпечення фармацевтичної допомоги при епілепсії : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармац. наук : спец. 15.00.01 «Організація фармацевтичної справи, технологія ліків та судова фармація» / Я. О. Гриньків. – Л., 2012. – 36 с.
14. Гром О. Л. Експертна оцінка факторів, які впливають на продуктивність праці аптечних працівників / О. Л. Гром, Н. Б. Ярко // Фармацевтичний журнал. – 1987. – № 6. – С. 68-70.
15. Гром О. Л. Изучение влияния квалификационной структуры кадров на эффективность работы аптечных управлений в рамках научно-производственного объединения «Фармация» / О. Л. Гром, Н. Б. Ярко // Фармация. – 1987. – Т. 36, № 6. – С. 7-10.
16. Громовик Б. П. Теоретико-методологічні та прикладні засади логістичного управління фармацевтичними підприємствами : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра фармац. наук : спец. 15.00.01 «Технологія ліків та організація фармацевтичної справи» / Б. П. Громовик. – К., 2005. – 41 с.
17. Зіменковський А. Б. Наукове обґрунтування концептуальної моделі управління якістю в охороні здоров'я України шляхом системного розвитку медичної стандартизації : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук : спец. 14.02.03 «Соціальна медицина» / А. Б. Зіменковський. – К., 2007. – 34 с.
18. Історія фармації України / [Р. В. Богатирьова, Ю. П. Спіженко, В. П. Черних та ін.]. – Х. : Прапор, Вид-во УкрФА, 1999. – 799 с.
19. Кузь В. П. Программно-целевое планирование организации гериатрических аптек : автореф. дисс. на соискание ученой степени канд. фармац. наук : спец. 15.00.01 «Технология лекарств и организация фармацевтического дела» / В. П. Кузь. – Х., 1985. – 21 с.
20. Назаркіна В. М. Наукове обґрунтування аспектів управління соціально-трудовими відносинами у фармацевтичній галузі : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармац. наук : спец. 15.00.01 «Технологія ліків та організація фармацевтичної справи» / В. М. Назаркіна. – К., 2002. – 21 с.
21. Немченко А. С. Основные направления совершенствования

- шенствования ценообразования и организационно-экономической деятельности торгово-производственных структур фармацевтического рынка : автореф. дисс. на соискание ученой степени д-ра фармацев. наук : спец. 15.00.01 «Технология лекарств и организация фармацевтического дела» / А. С. Немченко. – Х., 1992. – 45 с.
22. Основы и методы управления в фармации : уч. пос. для студ. фарм. инст-тов и фак-тов / Р. М. Пинякко, Б. Л. Парновский, О. Л. Гром, А. Й. Дацко. – К. : Вища школа, 1986. – 345 с.
23. Пономаренко Н. С. Организационные принципы, методические основы и формы совершенствования системы последипломного обучения провизоров : автореф. дисс. на соискание ученой степени д-ра фармацев. наук : спец. 15.00.01 «Технология лекарств и организация фармацевтического дела» / Н. С. Пономаренко. – Х., 1990. – 46 с.
24. Прилипко Н. А. Системный підхід до вивчення інтеграції регіональної медичної та фармацевтичної допомоги хворим на туберкульоз : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармацев. наук : спец. 15.00.01 «Технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація» / Н. А. Прилипко. – Л., 2012. – 26 с.
25. Прокопишин В. И. Теоретические основы и методические принципы интеграции медицинской и лекарственной помощи населению : автореф. дисс. на соискание ученой степени д-ра фармацев. наук : спец. 15.00.01 «Технология лекарств и организация фармацевтического дела» / В. И. Прокопишин. – Х., 1987. – 32 с.
26. Ривак Т. Б. Клініко-фармацевтична складова концептуальної моделі раціональної фармакотерапії в охороні здоров'я України : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармацев. наук : спец. 15.00.01 «Технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація» / Т. Б. Ривак. – Л., 2012. – 23 с.
27. Скрильова Н. М. Удосконалення управління аптечними закладами в умовах перехідної економіки : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармацев. наук : спец. 08.06.02 «Підприємство, менеджмент та маркетинг» / Н. М. Скрильова. – Л., 1998. – 19 с.
28. Скулкова Р. С. Сучасні професійно-посадові вимоги до спеціалістів з вищою фармацевтичною освітою / Р. С. Скулкова // Фармацевтичний журнал. – 1996. – № 5–6. – С. 54–57.
29. Слабий М. В. Аналіз стану та шляхи оптимізації системи фармацевтичних кадрів в Україні : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра фармацев. наук : спец. 15.00.01 «Технологія ліків та організація фармацевтичної справи» / М. В. Слабий. – Л., 2010. – 46 с.
30. Социально-психологические проблемы адаптации выпускников к условиям аптечного производства / В. Л. Базарный, И. М. Раздорская, Н. С. Степашев, Г. Н. Лозутова // Проблемы организации и управления аптечной службой : научн. тр. / под ред. А. И. Тенцовой. – М., 1981. – Т.19. – С. 186–192.
31. Сятиня М. Л. Оптимізація медикаментозного забезпечення населення України в нових економічних умовах : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармацев. наук : спец. 15.00.04 «Організація та економіка фармації» / М. Л. Сятиня. – Львів, 1997. – 24 с.
32. Сятиня М. Л. Розвиток аптечної справи у середньовічній та новочасній Україні / М. Л. Сятиня // Фармацевтичний журнал. – 1998. – № 4. – С. 45–57.
33. Сятиня М. Л. Теоретичні та організаційно-технологічні основи лікарського забезпечення населення за умов реформування фармацевтичної галузі : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра фармацев. наук : спец. 15.00.01 «Технологія ліків та організація фармацевтичної справи» / М. Л. Сятиня. – К., 2004. – 38 с.
34. Сятиня М. Л. Фармацевтична справа в Україні : Минуле. Сьогодні. День прийдешній / М. Л. Сятиня. – К. : Ін-т історії України НАН України, 1998. – 334 с.
35. Сятиня М. Л. Фармація в Радянській Україні 30-х років / М. Л. Сятиня // Фармацевтичний журнал. – 1998. – № 5. – С. 10–15.
36. Сятиня М. Л. Аптечное дело в Украине в 20-х годах / М. Л. Сятиня // Провизор. – 1998. – № 10. – С. 32–33.
37. Хмельницька О. А. Удосконалення організації контролю якості лікарських засобів на регіональному рівні : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармацев. наук : спец. 15.00.01 «Технологія ліків та організація фармацевтичної справи» / О. А. Хмельницька. – Х., 2007. – 21 с.
38. Шишкіна І. В. Науково-практичні засади з оптимізації діяльності територіальних органів контролю якості лікарських засобів : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармацев. наук : спец. 15.00.01 «Технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація» / І. В. Шишкіна. – Х., 2011. – 24 с.
39. Ярмо Н. Б. Организационно-экономическое совершенствование управления фармацевтическими кадрами на примере Украинской ССР : автореф. дисс. на соискание ученой степени канд. фармацев. наук : спец. 15.00.01 «Технология лекарств и организация фармацевтического дела» / Н. Б. Ярмо. – Львов, 1990. – 23 с.

ЭВОЛЮЦИЯ ПРЕПОДАВАНИЯ ПРОБЛЕМАТИКИ УПРАВЛЕНИЯ В ФАРМАЦИИ НА БАЗЕ СОВРЕМЕННЫХ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

М. В. Слабый

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Резюме: проведен анализ исследований по организации и экономике фармации с многоаспектной проблематики управленческого характера за последние 25 лет. Акцентировано внимание на вопросах, которые должны рассматриваться в лекционном курсе и на семинарских занятиях с дисциплины «Организация и экономика фармации».

Ключевые слова: управление, фармацевтическая система, организация и экономика фармации, фармацевтическая дидактика.

TRAINING EVOLUTION PROBLEMS MANAGEMENT IN PHARMACY BASED ON THE BASIS OF CURRENT SCIENTIFIC RESEARCH

M. V. Slabyi

Lviv National Medical University by Danylo Halytskyi

Summary: the analysis of research on the organization and economics of pharmacy with multidimensional managerial issues for the last 25 years was conducted. The attention is focused on the issues that should be considered in lecture courses and seminars on the discipline "Management and Economics of Pharmacy."

Key words: management, pharmaceutical system, management and economics of pharmacy, pharmaceutical didactics.

РОЛЬ КЛІНІЧНОГО ПРОВІЗОРА НА СУЧАСНОМУ ЕТАПІ ВПРОВАДЖЕННЯ ТА ПІДТРИМКИ ФОРМУЛЯРНОЇ СИСТЕМИ В СТАЦІОНАРНОМУ ЗАКЛАДІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

©Ю. С. Настюха

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Резюме: за участі клінічного провізора опрацьовано проект локального формуляра лікарських засобів закладу охорони здоров'я, що надає медичну допомогу пацієнтам на етапі відновного лікування, змодельовано діяльність клінічного провізора на етапі підтримки дієвості формулярної системи, зокрема шляхом застосування методів фармакоекономіки, клінічної фармації та фармаконагляду.

Ключові слова: клінічний провізор, формулярна система, локальний формуляр лікарських засобів, VEN-аналіз, заклад охорони здоров'я стаціонарного типу.

Вступ. Упровадження формулярної системи (ФС) безпосередньо в закладі охорони здоров'я (ЗОЗ) передбачає опрацювання та затвердження локального формуляра (ЛФ), згідно з яким надалі здійснюватиметься державна закупівля та раціональне застосування лікарських засобів (ЛЗ). Завдання створення формулярного переліку, який би забезпечував потреби ЗОЗ в ефективних та безпечних ЛЗ в умовах обмеженого фінансування, із наступним підтриманням дієвості ФС, стоїть, зокрема, перед членами фармакотерапевтичної комісії (ФТК) [13, 15]. Належне кадрове забезпечення є однією із важливих організаційних передумов ефектної діяльності ФТК комісії. Необхідно зазначити, що наявність клінічного провізора (КП) в її складі є одним із критеріїв оцінки якості процесу впровадження ФС на локальному рівні [11].

Мета дослідження – обґрунтування ролі КП у впровадженні та підтриманні дієвості ФС у ЗОЗ.

Методи дослідження. Предмет дослідження: діяльність КП ЗОЗ на етапах впровадження та підтримки ФС. Об'єкт дослідження: впровадження та розвиток ФС на прикладі ЗОЗ, що надає медичну допомогу пацієнтам на етапі відновного лікування. Використано методи системного підходу, моделювання та формального VEN-аналізу: індекс V (vital – життєво важливі) присвоювали ЛЗ, які включені у Національний перелік основних ЛЗ і виробів медичного призначення [6], індекс E (essential – необхідні) – лікам, що увійшли до Переліку ЛЗ вітчизняного та іноземного виробництва, які можуть закупувати ЗОЗ, що повністю або частково фінансуються з державного та місцевих бюджетів [10] та індекс N (non-essential – другорядні) – усім іншим ЛЗ.

Результати й обговорення. Після затвердження складу ФТК першим кроком впровадження ФС у ЗОЗ стало опрацювання проекту ЛФ ЛЗ. Враховуючи рівень та напрямки надання медичної допомоги ЗОЗ, проаналізовано державні соціальні нормативи у сфері реабілітації інвалідів за 6-ма лікарськими спеціальностями: гастроентерологія, ендокринологія, неврологія, нефрологія, ортопедія і травматологія та ревматологія [2]. За участі КП сформовано переліки ЛЗ, необхідних кожному з відділень ЗОЗ, які згодом були об'єднані у єдиний зведений перелік ЗОЗ. Алгоритм створення ЛФ на основі протоколів надання медичної допомоги (88 нозологічних форм з 6-ти стандартів надання медичної допомоги) та IV випуску Державного формуляра ЛЗ [3], що був застосований [5], відповідає вимогам чинної нормативно-правової бази [13].

Результатом поетапного виконання визначених завдань стало опрацювання проекту ЛФ, до якого увійшли 252 найменування ЛЗ за міжнародною непатентованою назвою (МНН), що за АТС-кодом складає 255 ЛЗ 13 фармакотерапевтичних (ФТ) груп. Засоби, що впливають на травну систему та метаболізм, серцево-судинну, нервову систему, та протимікробні ліки склали 71 % усієї номенклатури ЛЗ ЛФ (табл. 1).

З метою оцінки отриманого проекту ЛФ КП застосовано методологію формального VEN-аналізу. Принцип класифікації ліків при укладенні ЛФ визначають члени ФТК (згідно з класифікацією Державного формуляра, за нозологічною формою, фармакологічною дією ЛЗ, хімічною структурою тощо), проте, незалежно від обраної класифікації, зазначення у ЛФ АТС-коду ЛЗ спрощує наступне проведення формального VEN-

Таблиця 1. Розподіл ЛЗ ЛФ за ФТ групами згідно з АТС класифікацією

Група ЛЗ за АТС класифікацією	Кількість ЛЗ	%	Група ЛЗ за АТС класифікацією	Кількість ЛЗ	%
А – засоби, що впливають на травну систему та метаболізм	55	21,6	Л – антинеопластичні та імунomodуючі засоби	9	3,5
С – засоби, що впливають на серцево-судинну систему	52	20,4	Д – дерматологічні засоби	8	3,1
Н – засоби, що впливають на нервову систему	46	18,0	Н – ЛЗ гормонів для системного застосування (окрім статевих гормонів та інсулінів)	7	2,8
J – протимікробні засоби для системного застосування	28	11,0	Р – протипаразитарні засоби, інсектициди та репеленти	3	1,2
В – засоби, що впливають на систему крові та гемопоєз	21	8,2	Г – засоби, що впливають на сечостатеву систему та статеві гормони	1	0,4
М – засоби, що впливають на опорно-руховий апарат	14	5,5	В – інші засоби	1	0,4
Р – засоби, що впливають на респіраторну систему	10	3,9	Всього	255	100

аналізу. Однакові за МНН ЛЗ, яким внаслідок відмінності у показаннях та способі застосування присвоєно різні АТС-коди, можуть бути віднесені до різних груп за результатами VEN-аналізу. Наприклад, включена у проект ЛФ глюкоза 5 % (B05BA03 – кровозамінники та перфузійні розчини) належить до життєво важливих ЛЗ (V),

натомість глюкоза 40 % (B05CX01 – розчини для парентерального харчування, вуглеводи, перфузійні розчини) – до групи необхідних ЛЗ (E).

Відповідно до отриманих результатів частка життєво важливих ЛЗ (V) у проекті ЛФ складала 33,3 %, необхідних (E) – 62,0 %, а другорядних (N) – 4,7 % (рис. 1).

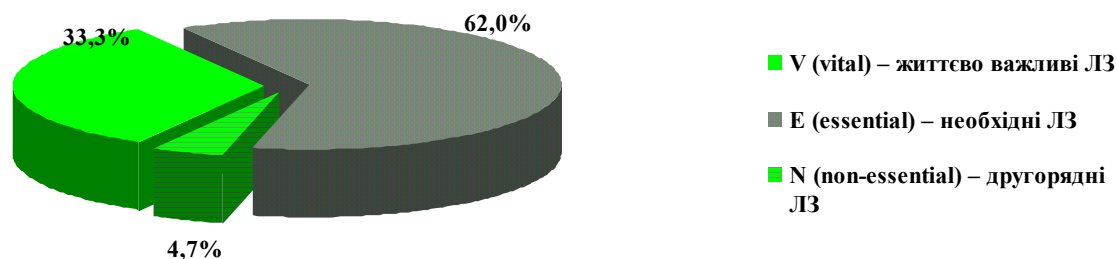


Рис. 1. Результати VEN-аналізу проекту ЛФ ЛЗ ЗОЗ.

Наявність другорядних ЛЗ (N) у формулярному переліку не суперечить принципам ФС, проте частота застосування таких ліків повинна поступатися частоті призначення інших ЛЗ ЛФ (груп V та E) [4]. Доцільність включення у ЛФ цієї групи ліків визначається після проведення працівниками фінансово-економічної служби та КП порівняльного аналізу відповідності фінансових можливостей ЗОЗ його реальним потребам у ЛЗ [9]. За умови дефіциту коштів другорядні ЛЗ (N) виключають із проекту ЛФ.

За необхідності скорочення формулярного переліку результати VEN-аналізу можуть бути використані для визначення пріоритетів у виборі ЛЗ у межах однієї ФТ групи. Ліки із нижчої

групи важливості для лікувального процесу підлягають виключенню [4]. Наприклад, до опрацьованого проекту ЛФ увійшли два ЛЗ, що належать до ФТ групи антагоністи H₂-рецепторів, однак за результатами формального VEN-аналізу ранітидин належить до життєво важливих ЛЗ (V), а фамотидин – необхідних (E), отож, пріоритетним є включення до ЛФ ранітидину. Серед 5 ЛЗ ФТ групи селективних блокаторів β-адренорецепторів 4 є необхідними ЛЗ (E) і лише атенолол є життєво важливим (V), що надає йому перевагу порівняно з іншими тощо (табл. 2).

Таким чином, застосування КП методології VEN-аналізу має практичне значення уже на етапі опрацювання проекту ЛФ. Результати VEN-

Таблиця 2. Приклади визначення пріоритетних ЛЗ у межах однієї ФТ групи за результатами формального VEN-аналізу опрацьованого проекту ЛФ

№ за/п	VEN-група	АТС-код	МНН
A02BA – антагоністи H ₂ -рецепторів			
1	V	A02BA02	<i>Ранітидин</i>
2	E	A02BA03	<i>Фамотидин</i>
C03CA – високоактивні діуретики, прості ЛЗ сульфамідів			
1	V	C03CA01	<i>Фуросемід</i>
2	E	C03CA04	<i>Торасемід</i>
C07AB – селективні блокатори β-адренорецепторів			
1	V	C07AB03	<i>Атенолол</i>
2	E	C07AB02	<i>Метопрололу сукцинат</i>
3	E	C07AB02	<i>Метопрололу тартрат</i>
4	E	C07AB07	<i>Бісопролол</i>
5	E	C07AB12	<i>Небіволол</i>
J01XD – антибактерійні засоби, похідні імідазолу			
1	V	J01XD01	<i>Метронідазол</i>
2	E	J01XD03	<i>Орнідазол</i>
3	N	J01XD02	<i>Тинідазол</i>

аналізу необхідно враховувати також при розгляді ФТК заявок лікарів ЗОЗ щодо включення/виключення ЛЗ до/з ЛФ. Проте більш інформативною є методика накладання матричних проекцій формального VEN- та подвійного ABC-аналізу, застосувати яку можна для оцінки розподілу бюджетних коштів за результатами закупівлі ЛЗ відповідно до розробленого та затвердженого ЛФ. Отримані дані дозволять скорегувати перелік пріоритетних для закупівлі ЛЗ та підвищити ефективність організаційних та управлінських рішень [7, 14]. У перспективі, окрім формального, доцільне проведення окремо для кожного з відділень ЗОЗ експертного VEN-аналізу, що потребує відповідної підготовки фахівців ФТК.

Розвиток ФС у ЗОЗ тісно пов'язаний із проблемами раціонального застосування ліків та фармаконагляду [15]. Про вплив ФС на порядок призначень ЛЗ свідчатимуть результати оцінки КП ФТ за листками лікарських призначень. Завданням ФС є збільшення закупівлі та застосування у ЗОЗ життєво важливих ЛЗ (V) та зменшення другорядних (N) [1, 8], однак при зменшенні обсягів закупівлі другорядних ЛЗ (N) частота їх призначення за кошти пацієнта може залишатися досить високою [1]. Оскільки однією із функцій ФС є поширення об'єктивної інформації про ефективність ЛЗ, надання КП інформаційно-методичного забезпечення та фармацевтичної опіки, скерованої на лікарів, на нашу

думку, сприятиме зменшенню частки ЛЗ із недоведеною ефективністю серед лікарських призначень. При оновленні ЛФ та розгляді заявок лікарів належна увага повинна приділятися результатам фармаконагляду, зокрема моніторингу безпеки та ефективності ЛЗ [13], проведення якого у стаціонарах ЗОЗ передбачено КП [12].

Висновки. 1. Одним із завдань клінічного провізора у складі фармакотерапевтичної комісії є застосування методів фармакоекономічного аналізу, зокрема ABC/VEN, з метою забезпечення дієвості формулярної системи у закладі охорони здоров'я на етапі її впровадження із наступним управлінням формулярним переліком при систематичному перегляді локального формуляра.

2. Враховуючи особливості до- та післядипломної підготовки клінічний провізор, окрім безпосередньої участі в опрацюванні формулярного переліку на рівні відділень та всього закладу охорони здоров'я, при потребі, може надавати консультативно-методичну допомогу іншим фахівцям, задіяним у процес впровадження формулярної системи.

3. Виконання клінічним провізором у стаціонарному закладі охорони здоров'я його професійних обов'язків, на нашу думку, сприятиме інтеграції таких напрямків раціоналізації застосування лікарських засобів, як формулярна система, клінічна фармація та фармаконагляд.

Література

1. ABC-, VEN-анализы лекарственных препаратов, приобретаемых пациентами, находящимися на стационарном лечении / Борисенко О. В., Воробьев П. А., Борщев Г. Г. [и др.] // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2008. – № 11. – С. 20–29.
2. База стандартів медичної допомоги в Україні (станом на 31.12.2011 р.). [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua/ua/portal/standards.html>
3. Державний формуляр лікарських засобів. Випуск четвертий. – К. 2012. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.pharma-center.kiev.ua/view/formylar>
4. Методические рекомендации по проведению ABC-, VEN- и частотного анализа потребления отдельными категориями граждан лекарственных средств при помощи информационных систем / [Зиганшина Л. Е., Ниязов Р. Р., Полубенцева Е. И., Сайткулов К. И.]. – Москва, 2007. – 23 с.
5. Настюха Ю. С. Опрацювання локального формуляра лікарських засобів на прикладі окремого лікувально-профілактичного закладу стаціонарного типу: проблеми та можливі шляхи їх вирішення / Ю. С. Настюха, А. Б. Зіменковський, О. О. Фільц // Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація. – 2010. – № 3–4. – С. 91–98.
6. Національний перелік основних лікарських засобів і виробів медичного призначення, затверджений постановою Кабінету Міністрів України від 25.03.2009 р. № 333. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/333-2009-п>
7. Немченко А. С. Клініко-економічний аналіз фармацевтичного забезпечення хворих на рак молочної залози / А. С. Немченко, М. В. Подгайна // Вісник фармації. – 2009. – № 1. – С. 50–53.
8. О внедрении формулярной системы в областной больнице им. А. С. Лукашевского г. Петропавловска-Камчатского / Е. И. Белкина, В. Ф. Раенко, Н. Н. Романова [и др.] // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2007. – № 7. – С. 7–12.
9. Організаційно-методичні засади створення та діяльності клініко-фармацевтичної служби у закладах охорони здоров'я України: методичні рекомендації МОЗ України / [А. Б. Зіменковський, А. М. Морозов, В. Д. Парій та ін.]. – Київ: Український центр наукової медичної інформації і патентно-ліцензійної роботи, Львів: Львівський НМУ імені Данила Галицького, відділ оперативного друку, 2012 р. – С. 39.
10. Перелік лікарських засобів вітчизняного та іноземного виробництва, які можуть закуповувати заклади й установи охорони здоров'я, що повністю або частково фінансуються з державного та місцевих бюджетів, затверджений постановою Кабінету Міністрів України від 05.09.1996 р. № 1071, редакція від 05.03.2012 р. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon1.rada.gov.ua/laws/show/1071-96-п/page>
11. Про затвердження Методичних рекомендацій щодо моніторингу та оцінки дієвості формулярної системи на етапі її впровадження. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 28.10.2010 р. № 918. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://moz.gov.ua/ua/portal/dn_20101028_918.html
12. Про затвердження Порядку проведення моніторингу безпеки та ефективності лікарських засобів у стаціонарах закладів охорони здоров'я. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 24.07.2009 р. № 531. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20090724_531.html
13. Про створення формулярної системи забезпечення лікарськими засобами закладів охорони здоров'я. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 22.07.2009 р. № 529. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://moz.gov.ua/ua/portal/dn_20090722_529.html
14. Рационалізація використання бюджетних коштів, призначених для закупівлі лікарських засобів / О. Р. Левицька, О. Б. Борецька, М. М. Заяць [та ін.] // Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація. – 2010. – № 3–4. – С. 127–133.
15. Holloway K. Drug and therapeutics committees. A practical guide. / K. Holloway, T. Green // World Health Organization in collaboration with Management Sciences for Health, 2003 [Електронний ресурс] – Режим доступу: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4882e/>

РОЛЬ КЛИНИЧЕСКОГО ПРОВИЗОРА НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ ВНЕДРЕНИЯ И ПОДДЕРЖКИ ФОРМУЛЯРНОЙ СИСТЕМЫ В СТАЦИОНАРНОМ УЧРЕЖДЕНИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Ю. С. Настюха

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Резюме: при участии клинического провизора разработан проект локального формуляра лекарственных средств учреждения здравоохранения, оказывающего медицинскую помощь пациентам на этапе восстановительного лечения, смоделирована деятельность клинического провизора на этапе поддержки действенности формулярной системы, в частности путем применения методов фармакоэкономики, клинической фармации и фармаконадзора.

Ключевые слова: клинический провизор, формулярная система, локальный формуляр лекарственных средств, VEN-анализ, учреждение здравоохранения стационарного типа.

THE ROLE OF A CLINICAL PHARMACIST AT THE PRESENT STAGE OF IMPLEMENTATION AND SUPPORT OF THE FORMULARY SYSTEM IN A HOSPITAL OF PUBLIC HEALTH

Yu. S. Nastyukha

Lviv National Medical University by Danylo Halytskyi

Summary: the draft of the local drug formulary of the hospital that provides medical rehabilitation care to patients was processed with the participation of clinical pharmacist and the activity of clinical pharmacist at the stage of formulary system efficacy support was modeled by means of Pharmacoeconomics, Clinical Pharmacy and Pharmacovigilance methods in particular.

Key words: clinical pharmacist, formulary system, local drug formulary, VEN-analysis, hospital of public health.

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

УДК 372.8 : 615.03 : 378.4

МЕТОДОЛОГІЯ ВИКЛАДАННЯ ОСНОВ ФАРМАКОТЕРАПІЇ НА БАЗІ ДОКАЗОВОЇ МЕДИЦИНИ ДЛЯ СТУДЕНТІВ ВИЩИХ МЕДИЧНИХ НАВЧАЛЬНИХ ЗАКЛАДІВ

© О. В. Кривов'яз

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

Резюме: в статті наведено результати впровадження основ доказової медицини на прикладі фармакотерапії. Виявлено підвищення фахового рівня студентів на фоні вивчення основ доказової медицини. Розглянуто перспективи подальшого вивчення засад доказової медицини фармакотерапії.

Ключові слова: доказова медицина, фармацевтична освіта, методологія.

Вступ. Сучасні тенденції розвитку медицини у світі підвищують вимоги до підготовки лікарів та провізорів і в Україні. Збільшення об'ємів наукової інформації, широкий спектр лікарських засобів та схем терапії, які можна застосовувати для лікування пацієнта і представлені на ринку, підвищують вимоги до особистості лікаря та провізора як самостійно мислячого індивідуума, що приймає рішення про вибір засобу лікування даного пацієнта.

Вибір фармакотерапії повинен базуватися на доказовій базі, яка сприяє прийняттю найоптимальнішого рішення для пацієнта – тобто, досягти максимального ефекту з мінімальними економічними витратами та побічними діями. Саме на допомогу працівникам практичної фармації розроблено методику мета-аналізу та стандартизації, що отримали узагальнювальну назву доказової медицини (evidence-based medicine), термін запропонований англійським епідеміологом Арчі Кохрейном у 1972 році [1]. Принципами доказової медицини є застосування результатів науково обґрунтованих результатів досліджень в практичній фармації та індивідуальній практиці, результати досліджень не є догмою, а постійно оновлюються й інтегруються в практику, не замінюючи власний досвід [2, 3].

Ефективність та доцільність застосування певної методики лікування класифікують так:

- клас I – наявність консенсусу та/або доказів щодо ефективності, доцільності застосування та сприятливої дії процедури;

- клас II – суперечливі докази та відсутність консенсусу щодо ефективності та доцільності застосування процедури (II a – «шальки терезів» доказів/консенсусу схиляються до ефективності та доцільності застосування процедури; II b – «шальки терезів» доказів/консенсусу схиляються до неефективності та недоцільності застосування процедури);

- клас III – наявність консенсусу та/або доказів щодо неефективності та недоцільності застосування процедури, а в окремих випадках – навіть її шкідливості [1, 2, 3].

У свою чергу, ступінь доведення ефективності та доцільності застосування процедури поділяють на три рівні:

- рівень A – дані, отримані хоча б у двох рандомізованих дослідженнях;

- рівень B – дані, отримані в одному рандомізованому клінічному дослідженні та/або в мета-аналізі, або в кількох нерандомізованих дослідженнях;

- рівень C – консенсус переконань експертів, що ґрунтується на результатах досліджень та клінічній практиці.

З метою активного впровадження в повсякденну практику провізора в Україні принципів доказової медицини необхідно формувати методологічні підходи у студентів вищих медичних навчальних закладів, що і здійснюється в передових медичних школах світу [4].

Мета роботи – розробка методології впровадження основ доказової медицини при вивченні фармакотерапії у студентів 4–5 курсів.

Методи дослідження. Проводили анкетування та опитування 46 студентів Вінницького національного медичного університету (ВНМУ) протягом вивчення предмета «Клінічна фармакологія» на 4–5 курсі з основ доказової медицини за період 2010–2011 навчального року. Зокрема, розроблено анкету із вивчення критеріїв прийняття рішення з призначення певного виду лікування та основних параметрів доказової медицини [1]. Протягом року на практичних заняттях зі студентами розбирали засади доказової медицини на прикладі конкретних рекомендацій та клінічних настанов згідно з програмою, затвердженою методичною радою фармацевтичного факультету. Контроль за впровадженням основ здійснювали

в режимі анкетування та при опитуванні студентів. Студентам пропонували при підготовці використовувати відкриті джерела інформації [5], що присвячені результатам, отриманим при дослідженні терапевтичної ефективності з позицій доказової медицини. Також регулярно проводили підготовку рефератів на основі оглядів фармакотерапії певних патологій з позицій доказової медицини. Кожен студент підготував хоча б один реферат або доповідь.

Таблиця 1. Параметри, важливі для прийняття рішення про призначення лікування, визначені на початку навчального року

Рівень за важливістю	Параметр	Кількість студентів	
		абс.	%
1	Власний досвід	46	100
2	Отримання знання із підручників та лекцій	46	10
3	Рекомендація фахівців-експертів	23	50
4	Реклама препарату	16	29
5	Доказова медицина	15	28

Таким чином, реклама препарату та джерела доказової медицини спочатку для багатьох студентів були рівноцінними за якістю джерелами інформації щодо прийняття рішення.

Також лише 6 студентів із 46 знали про основні параметри доказової медицини і можливість їх застосування практичним лікарем. Це засвідчило, що із 46 студентів лише 6 свідомо визначили доказову медицину як параметр прийняття рішення про призначення лікування, хоча загалом таких студентів було 15.

При проведенні подальшого анкетування виявлено, що 11 студентів із 46 (25 %) регулярно

Результати дослідження аналізували за стандартними статистичними методиками [6].

Результати та обговорення. На початку навчального року за результатами анкетування студентів виявлено, що важливими факторами для прийняття рішення студенти вважали в основному фактор власного досвіду, отримані знання з підручників, рекомендації експертів, рекламу препарату і наостанок – наявні докази з позицій доказової медицини (табл. 1).

використовували інші джерела інформації, крім підручників, лекційного та методичного матеріалу, при підготовці до практичних занять із терапії. При цьому жоден студент, як виявило анкетування, не використовував критерії доказової медицини при відборі матеріалу при підготовці, що встановлено певний парадокс – знання основ доказової медицини без методичного впровадження не дає практичного результату для студентів.

При подальшому анкетуванні після вивчення основ доказової медицини та проходження курсу виявлено суттєві зміни в ранжуванні критеріїв (табл. 2).

Таблиця 2. Параметри, важливі для прийняття рішення про призначення лікування, визначені після вивчення курсу доказової медицини

Рівень за важливістю	Параметр	Кількість студентів	
		абс.	%
1	Власний досвід	46	100
2	Отримання знання із підручників та лекцій	46	100
3	Доказова медицина	36	77
4	Рекомендація фахівців-експертів	15	35
5	Реклама препарату	11	25

Як свідчать отримані дані, збільшилась роль доказової медицини серед студентів після отриманої інформації із застосування її критеріїв у практиці лікаря. Зазначимо, що близько чверті студентів і в кінці вивчення матеріалу не визнали дані доказової медицини достатніми для прийняття рішення про раціональну фармакотерапію.

Роль реклами препарату в мотивації прийняття рішення, як і рекомендацій фахівців-експертів, суттєво знизилась серед студентів, що вірогідно вказує на появу більш наукового підходу в даному питанні серед даної групи.

При подальшому анкетуванні виявлено, що

саме 36 студентів, які вказали на доказову медицину як критерій прийняття рішення про призначення лікування, засвоїли основи доказової медицини і методологію застосування її критеріїв у практиці лікаря. Тобто, систематизоване вивчення основ доказової медицини на практичних заняттях сприяє зміні клінічного мислення, на відміну від одиничного ознайомлення з принципами доказової медицини, що відбувалось з усіма 46 студентами при підготовці рефератів.

Також встановлено, що 25 студентів ($p > 0,05$) стали систематично використовувати допоміжні матеріали при підготовці до практичних занять

із терапії. Із них 16 стали використовувати критерії доказової медицини – клас та рівень доказовості – при відборі матеріалів для підготовки. Всі 16 студентів активно користувалися комп'ютером, що дозволяло швидко та оперативно знаходити інформацію із відкритих джерел.

Серед 25 студентів 15 вільно володіли англійською мовою, що зумовлено широким вибором матеріалів саме англійською мовою та відсутністю централізованих ресурсів вітчизняних джерел досліджень з параметрами доказової медицини з терапії.

Проведене дослідження засвідчило, що впровадження основ доказової медицини у студентів медиків має відбуватись систематизовано під контролем викладачів, що володіють сучасними методиками навчання та вільно орієнтуються в доказовій медицині. Також бажано створити загальнонаціональну базу даних із основних

досліджень із застосуванням доказової медицини для лікарів практичної медицини та студентів.

Перспективою досліджень є створення та впровадження в практику методологічно обґрунтованих програм із вивченням даних з позицій доказової медицини з кожного клінічного предмета, які вивчають у вищих медичних закладах України, і це дозволить підвищити рівень фахової підготовки фахівців.

Висновки. 1. Основи доказової медицини є важливою складовою в підготовці студента вищого медичного закладу.

2. Застосування систематизованої підготовки з основ доказової медицини у студентів підвищує рівень прийняття рішення про призначення фармакотерапії.

3. Основи доказової медицини необхідно викладати систематизовано та з використанням відкритих джерел інформації.

Література

1. Доказательная медицина. Ежегодный справочник. – М. : Медиасфера, 2002. – Вып. 1. – 1400 с.
2. Власов В. В. Введение в доказательную медицину / В. В. Власов. – М. : Медиасфера, 2001. – 392 с.
3. Уваренко А. Р. Про розроблення та впровадження принципів доказової медицини в Україні / А. Р. Уваренко // Бюлетень ВАК України. – 2005. – № 11. – 26 с.
4. Howie J. G. R. Addressing the credibility gap in general practice: better theory; more feeling; less strategy /

J. G. R. Howie // Br. J. Gen. Pract. – 1996. – № 46. – P. 479–481.

5. The Cochrane Library [електронний ресурс] : електронна бібліотека / режим доступу : www.thecochranelibrary.com.

6. Леонов В. П. Обучение медиков статистике: попытка системного подхода к проблеме / В. П. Леонов // Международный журнал медицинской практики. – 2008. – № 2. – С. 17–22.

МЕТОДОЛОГИЯ ПРЕПОДАВАНИЯ ОСНОВ ФАРМАКОТЕРАПИИ НА БАЗЕ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ ДЛЯ СТУДЕНТОВ ВЫСШИХ МЕДИЦИНСКИХ УЧЕБНЫХ ЗАВЕДЕНИЙ

Е. В. Кривовяз

Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова

Резюме: в статье представлены результаты внедрения основ доказательной медицины на примере курса фармакотерапии. Показано повышение профессионального уровня студентов на фоне изучения доказательной медицины. Рассмотрены перспективы дальнейшего изучения основ доказательной медицины фармакотерапии.

Ключевые слова: доказательная медицина, медицинское образование, методология.

METHODOLOGY OF TEACHING THE PHARMACOTHERAPEUTICS BASES ACCORDING TO EVIDENCE-BASED MEDICINE FOR STUDENTS IN HIGHER MEDICAL INSTITUTIONS

О. В. Kryvoviaz

Vinnitsia National Medical University by M. I. Pyrohov

Summary: results of the introduction of evidence-based medicine are presented in the article on the example of pharmacotherapy course. Increasing of student's professional level is shown on the background of the evidence-based medicine study. The prospects of evidence-based pharmacotherapy further study are shown.

Key words: evidence-based medicine, medical education, methodology.

Рекомендована д. фармац. наук, проф. С. М. Марчишин
УДК 615.322:582.689.1

ВЕРБОЗІЛЛЯ ЛУЧНЕ (*LYSIMACHIA NUMMULARIA* L.) ЯК ДЖЕРЕЛО ДЛЯ ОДЕРЖАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

© А. Є. Демид

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Резюме: у статті наведено результати аналізу літературних та електронних джерел інформації щодо поширення, хімічного складу та використання у народній медицині вербозілля лучного. Розглянуто перспективи використання цієї рослини для створення нових лікарських засобів.

Ключові слова: вербозілля лучне, рослинна сировина, хімічний склад, лікарські засоби.

Вступ. Здавна життя людини тісно пов'язане з лікарськими рослинами. Наші предки розуміли, що рослини є невичерпним джерелом цілющих речовин. Тому рослинну сировину почали застосовувати для лікування різних захворювань. Протягом багатьох століть в Україні було виявлено чимало лікарських рослин, які стали основою для розвитку народної медицини, серед них вербозілля лучне (*Lysimachia nummularia* L.)

Враховуючи це, завданням сучасної фармації є створення нових лікарських засобів на основі лікарських рослин, які широко використовують у народній медицині. Сьогодні спостерігається тенденція до збільшення кількості ліків рослинного походження. Адже саме фітопрепарати є високоефективними та безпечними у застосуванні за рахунок наявності природних біологічно активних речовин.

Тому метою нашої роботи стало узагальнення літературних та електронних джерел інформації щодо поширення, хімічного складу, фармакологічних властивостей і використання вербозілля лучного у народній медицині.

Методи дослідження. Об'єкти дослідження – літературні та електронні джерела інформації щодо ареалу, хімічного складу, фармакологічних властивостей вербозілля лучного та використання цієї рослини у народній і традиційній медицині.

Результати й обговорення. Вербозілля лучне (*Lysimachia nummularia* L.). Російська назва – вербейник монетчатый, чай луговой, англійська – moneywort, creeping jenny, німецька – pfennigkraut, французька – lysimaque nummulaire, польська – tojesc rozeslana; народна назва – барвінок дикий, буквиця заяча, буквиця маленька, вербейник, вербозілля круглолистий, вінок свинський, волокник, жовтень лісовий, перерва, повій жовтий, пристрій, при-

стрітник, прірва, ребро адамове, розхідник, тягалець, цинобрик, стелюх [1, 2, 3, 28].

Сучасна систематика рослин відносить вербозілля лучне до ряду Вересоцвіті (*Ericales*), родини первоцвіті (*Primulaceae*), роду вербозілля (*Lysimachia*). Рід налічує близько 150 видів, в Україні у дикорослому стані зростає лише 6. Найвідомішими серед них є: вербозілля звичайне (*Lysimachia vulgaris*), вербозілля лучне (*Lysimachia nummularia* L.) (рис. 1) та вербозілля кільчасте (*Lysimachia verticillaris* L.) [1].



Рис. 1. Вербозілля лучне.

Ботанічний опис. Вербозілля лучне – багаторічна трав'яниста рослина. Стебло лежаче, нерозгалужене, до 50 см завдовжки, вкорінюється у вузлах. Вербозілля лучне має тонкі та волокнисті корені. Часто утворює додаткові корені [5, 6, 7, 28]. Листя короткочерешкове, супротивне, плас-

тинки яйцеподібно-округлі, при основі дещо серцеподібні [3, 4]. Чашечки і віночок п'ятироздільні. Квітки поодинокі, розташовані в пазухах середніх листків, 16–20 мм завширшки, із золотисто-жовтим віночком з темними крапками і рисочками [28]. Цвіте у червні — липні. Плоди — корбочки, які розкриваються стулками. Вони дозрівають в серпні — вересні [3, 4]. У одній корбочці може міститись від 1 до 5 насінин [9], маса яких становить близько 0,5 г [8, 23].

На базі кафедри фармакогнозії Національного фармацевтичного університету [25] було проведено макро- та мікроскопічний аналіз лікарського рослинної сировини трьох видів: в. звичайного (*Lysimachia vulgaris*), в. лучного (*Lysimachia nummularia* L.) та в. кільчастого (*Lysimachia verticillaris* L.). Мікропрепарати готували за загальновідомими методиками. Препарати листка з поверхні досліджували під мікроскопом Ломо при збільшенні SE 4449, SE 5055, фотографували фотоапаратом Sony. Для трави вербозілля лучного характерний звивистостінний епідерміс, наявність великих залозок з зернистим коричневим вмістом та буруватих плям. Відсутність опушення.

Як і вербозілля звичайне, вербозілля лучне не належить до цінних медоносів. Бджоли збирають з квітів рослини мед, але у незначній кількості [2, 3, 4, 22, 29].

Географічне поширення. Вербозілля лучне є європейсько-середземноморським видом [8, 9]. Рослина була завезена у Сполучені Штати Америки (згадки про нього датуються початком 1739 року [24]), де успішно культивується для декоративного покриття ґрунту. У Європі та Західній Азії вербозілля лучне зустрічається у дикорослому вигляді у лісових, лісостепових та півночі степових районів. На крайньому півдні степових районів росте тільки в долинах річок, в Криму зустрічається рідко [10, 11, 12, 13].

Вербозілля лучне росте на вологих ґрунтах, по чагарниках, на заплавах луків [11, 12]. рН ґрунтів коливається від 4,0 до 7,2 [14, 15, 16, 17]. Найкраще росте на помірно-кислих та нейтральних ґрунтах [17].

Українськими вченими [18] був проведений геоботанічний моніторинг, морфологічні дослідження та ідентифікація рослин, що ростуть на ділянках західного регіону України, які забруднені нафтою, і було встановлено, що вербозілля лучне є одним з перспективних видів рослин, що можуть використовуватись в методах фітореMediaції нафтозабруднених територій [18, 19].

Лікарська сировина. Для приготування ліків використовують надземну частину рослини. Заготовлюють сировину у період цвітіння (червень

– липень) [12, 22]. Збирають квітучі стебла, зрізуючи їх вище нижніх відмерлих листків. Сировину сушать у добре провітрюваних приміщеннях [12].

В Україні та закордоном рослина неофіційна.

Біологічно активні речовини. Хімічний склад вивчено недостатньо. Відомо, що рослина містить вітамін С [20] і конденсовані дубильні речовини, що належать до групи катехінів, один з яких ідентифіковано як α -епікатехін [12]. Відомо, що цей флавонол діє на ендотелій судин як медіатор і сприяє розширенню їх просвіту, запобігає інсульту. На вплив α -епікатехіну на організм людини вказав Карл Кін: «Нова інформація про α -епікатехін дуже важлива, адже вона допоможе зрозуміти, чому фрукти й овочі корисні для серцево-судинної системи» [27]. Тому вивчення вмісту, дії на організм людини даних біологічно активних речовин у вербозілля лучному є перспективним.

За іншими джерелами, крім вищезазначених, рослина містить також сапоніни тритерпенового ряду [21], лактони, смоли, флаваноїди, фермент прімеразу та значну кількість кремнієвої кислоти [12, 22].

Кремнієва кислота – необхідна складова частина людського організму: сполучних тканин, шкіри, волосся, нігтів. Досвід використання рослин, що у великих кількостях містять кремнієву кислоту (лопух великий (*Arotium lappa* L.), щавель кінський (*Remex confertus*), спориш звичайний або гірчак пташиний (*Polygonum aviculare* L.), шавлія лікарська (*Salvia officinalis*)) свідчить про те, що кремній сприяє покращенню стану організму людини. Такі рослини використовують у вигляді чаїв та зовнішньо у вигляді полоскань, ванн, компресів. Багато досліджень вказують на протипухлинну дію лікарських засобів на основі рослин з високим вмістом кремнієвої кислоти. Так, наприклад, японські вчені помітили, що екстракт кореня лопуха звичайного сповільнює мутацію клітин. Щавель кінський сприяє розсмоктуванню пухлин, знімає запальні процеси у підшлунковій залозі, очищає стінки судин, підвищує стійкість організму до дії канцерогенних речовин та відновлює імунну систему. Крім того, екстракт цієї рослини попереджує руйнування клітин.

Групою вчених [25] у водних екстрактах кількох видів вербозілля зі зразків сировини в результаті якісного та хроматографічного аналізу було визначено наявність аскорбінової кислоти, катехінів, гідроксикоричних кислот, флавоноїдів, дубильних речовин. У рослинній сировині виявлено вільну елагову кислоту (рис. 2), яка проявляє виражену кардіопротекторну та антиоксидантну дію.

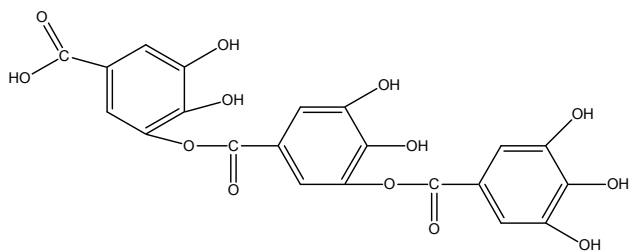


Рис. 2. Елагова кислота.

У сировині двох видів вербозілля визначено вміст аскорбінової кислоти та окиснюваних поліфенолів [25]. Встановлено, що найбільше (1,11 %) міститься у траві *L. verticillaris* L., найменше (0,91 %) – у траві *L. nummularia* L. Вміст суми окиснюваних поліфенолів, визначений за методикою ДФ XI, в перерахунку на конденсовані дубильні речовини, в середньому склав 9,4 %.

Історія використання у медицині. Про цю рослину ще в 1563 році писав Адам Лоницер: «Вербозілля лучне – дуже корисна трава для свіжих ран, від болю в грудях та легенях. Листки та квіти, накладені розтертими, сушать та відтягують всі нариви. Випите з вином, вербозілля лучне сприяє зупинці кровотечі. Витримане у вині та випите з медом – зцілює всі недуги легень, знімає кашель та задуху, особливо у дітей. Але не приймайте його проти сухого кашлю. Ця трава, змочена вином, очищає рани, а накладені листки добре заживляють їх. Поранені змії лікуються цією травою» [11].

Експериментальні дослідження, проведені В. І. Поповим (1966 р.), підтвердили гемостатичну дію цієї рослини. Настій вербозілля лучного (*L. nummularia* L.) та в. звичайного (*L. vulgaris* L.) (квіти та листки) у вигляді настоянки застосовували при сильних менструаціях, проносі, як в'язучий та ранозагоювальний, протицинготний, заспокійливий засіб, при судомах [26].

Офіційна медицина вербозілля лучне не використовує, і лише до складу небагатьох зборів від кашлю та простуди входять ця лікарська рослина. Хоча вона завдяки наявності дубильних речовин та сапонінів проявляє досить виражену цілющу активність.

Чаєм з вербозілля та мальви лікують пилові захворювання легень (пневмококіоз) або емфізему легень, такий чай значно полегшує процес відкашлювання слизу. Діючі речовини, що містяться у цій рослинній сировині (дубильні речовини та сапоніни), цілком виправдовують таке застосування [11].

У гомеопатії застосовують есенцію з свіжої квітучої рослини. Зовнішньо настій трави використовують для обмивань ран, виразок, для місцевих ванн при суглобовому і м'язовому ревматизмі та при запаленні суглобів. Крім того,

свіжі подрібнені листки прикладають при ревматизмі до хворих частин тіла. Настій трави приймають при дизентерії, поносах, судомах, як протицинготний засіб, також використовують для полоскання при неприємному запаху з рота [20].

За літературними даними надземна частина вербозілля лучного застосовується в народній медицині різних країн як жовчогінний, тонізуючий, в'язучий, антисептичний, кровоспинний та антисептичний засіб [20, 25].

У Болгарії настій з трави вербозілля застосовують при проносах, дизентерії, запаленні слизових оболонок порожнини рота, запальних захворюваннях шкіри, при лікуванні ран, у вигляді компресів – для лікування м'язового та суглобового ревматизму. Свіжу рослину, подрібнену до кашоподібного стану з невеликою кількістю теплої води, використовують для компресів при лікуванні ран [26].

У тибетській медицині вербозілля лучне використовують при шлункових захворюваннях та жовчокам'яній хворобі. Сік трави приймають внутрішньо по одній чайній ложці 2–3 рази в день. Дехто з лікарів використовують сік для лікування подагри [12].

Наводимо кілька рецептів, що застосовують у народній медицині, і основу яких складає вербозілля лучне. Настій трави (внутрішньо) готують наступним чином: 1 столову ложку сировини заливають 200 мл окропу. Настояють, приймають по 2 столові ложки 3–4 рази на день [11, 22, 28].

Настій трави (зовнішньо): 1 столову ложку сировини заливають 200 мл окропу. Застосовують для полоскань при пліснявці (молочниці) і стоматиті. Ошпарену окропом траву загортають у марлю і використовують для припарок при лікуванні забитих місць і артритів [22].

Рецепт трав'яної суміші чаю з вербозіллям лучним: листя мальви (35,0 г), трава вербозілля лучного (15,0 г). Дві чайні ложки суміші залити 1/4 л кип'ятку та дати настоятись до кімнатної температури. Після цього чай проціджують не віджимаючи трав'яного збору. Чай слід пити невеликими ковтками, прополіскуючи горло, 2–3 чашки на день [11].

Листя вербозілля лучного використовують як джерело жовтої фарби для домашнього фарбування вовни [22].

Висновок. Досвід використання вербозілля лучного у народній медицині підтверджує актуальність і доцільність поглибленого його вивчення. Велика кількість біологічно активних речовин, що міститься в даній рослинній сировині, широкий спектр їх дії робить перспективним виробництво фітохімічного препарату. Зокрема, високий вміст дубильних речовин робить перс-

пективним розробку препарату з високою протизапальною та протимікробною, радіопротекторною дією. Лікарські засоби на основі вербозілля лучного, як і інших рослин з високим вмістом кремнієвої кислоти, можуть проявляти

протипухлинну дію, підвищувати стійкість організму до дії канцерогенних речовин та відновлювати імунну систему.

Великий ареал поширення вербозілля лучного забезпечує сировинну базу.

Література

1. Доброчаева Д.Н. Определитель высших растений Украины / Д. Н. Доброчаева, М. И. Котов, Ю. Н. Прокушин. – К. : Фитосоциоцентр, 1999. – С. 140.
2. Лікарські рослини: енциклопедичний довідник / відп. ред. А. М. Гродзинський. – К. : Голов. ред. УРЕ, 1989. – 544 с.
3. Енциклопедія народної медицини / [укладач і відп. редактор О. Михайлевський]. – Львів: Вид. «Сполом», 2005. – 1284 с.
4. Носаль І. М. Від рослини – до людини: розповіді про лікувальні та лікарські рослини України / І. М. Носаль. – К. : Веселка, 1995. – 606 с.
5. Електронне джерело: Moneywort [Електронний ресурс] Moneywort (*Lysimachia nummularia*). – режим доступу до інформації: <http://www.illinoiswildflowers.info/weeds/plant/moneywort.htm>
6. Електронне джерело: Fact sheet [Електронний ресурс] Fact sheet: *Lysimachia nummularia*. – режим доступу до інформації: <http://nas.er.usgs.gov/queries/FactSheet.aspxspeciesID=2680>
7. Uva R. H. Weeds of the Northeast / R. H. Uva, J. C. Neal, J. M. DiTomaso. – New York: Cornell University Press, – 1997. – 397 p.
8. Fitter A. H. Ecological flora of the British Isles. In: The Ecological Flora Database / A. H. Fitter, H. J. Peat // *Journal of Ecology*. – 2011. – № 82. – P. 415 – 425.
9. Bittrich V. Cytogenetical and geographical aspects of sterility in *Lysimachia nummularia* / V. Bittrich, J. Kadereit // *Nordic Journal of Botany*. – 1988. – № 8(4). – P. 325–328.
10. Лекарственные растения: справ. пособие / [Н. И. Гринкевич, И. А. Баладина, В. А. Ермаков и др.]; под ред. Н. И. Гринкевич. – М. : Высш. шк., 1991. – 398 с.
11. Палов М. А. Энциклопедия лекарственных растений / М. А. Палов, И. А. Губанова; пер. с нем. – М. : Мир, 1998. – 467 с.
12. Лавренова Г. В. Энциклопедия лекарственных растений. Том 1. / Г. В. Лавренова, И. К. Лавренов. – Донецк: Издательство «Донеччина» 1997. – 656 с.
13. Гладун Я. Лікарські рослини Прикарпаття / Я. Гладун. – Львів: Вид. «Сполом», 2005. – 679 с.
14. Alsum E. M. Fifty years later: an assessment of the influence of common buckthorn (*Rhamnus cathartica* L.) and of change in overstory vegetation in several floodplain forests of the Lower Wisconsin State Riverway / E. M. Alsum // *Thesis*. – Madison : University of Wisconsin, 2003. – P. 123.
15. Hopkins W. E. Early oldfield succession on bottomlands of southeastern Indiana / W. E. Hopkins, R. E. Wilson // *Castanea*. – 1974. – № 39(1). – P. 57–71.
16. Kearsley J. Inventory and vegetation classification of floodplain forest communities in Massachusetts / J. Kearsley // *Rhodora*. – 1999. – № 101(906). – P. 105–135.
17. Factors affecting the vegetation of ditch banks in peat areas in the western Netherlands / A. J. van Strien, J. van der Linden, Th. C. P. Melman [et al.] // *Journal of Applied Ecology*. – 1989. – № 26(3). – P. 989–1004.
18. Вивчення рослинного різноманіття забруднених об'єктів західного регіону України для застосування у методах фітореMediaції / О. М. Шульга, Р. І. Вільданова-Марцишин, Н. С. Щеглова [та ін.] // *Вісник національного університету «Львівська політехніка»*. Серія: Хімія. – 2008. – № 27. – С. 120–124.
19. Stickney P. F. Seral origin of species comprising secondary plant succession in Northern Rocky Mountain forests. FEIS workshop: Postfire regeneration / P. F. Stickney – Department of Agriculture, Forest Service, Rocky Mountain Research Station, Fire Sciences Laboratory: Missoula. – 1989. – 10 p.
20. Електронне джерело: *Lysimachia nummularia* [Електронний ресурс] *Lysimachia nummularia*. – режим доступу до інформації: <http://www.allflower.in.ua/likarskiroslyny/verbozillia-luchne>
21. Георгиевский В. П. Биологически активные вещества лекарственных растений / В. П. Георгиевский, Н. Ф. Комиссаренко, С. Е. Дмитрук. – Новосибирск : Наука, 1990. – 328 с.
22. Електронне джерело: *Lysimachia nummularia* [Електронний ресурс] *Lysimachia nummularia*. – режим доступу до інформації: fitoapteka.org/herbs-v/1013-lysismachia-nummularia
23. Thompson K. Seed mass, habitat and life history: a re-analysis of *Salisbury* / K. Thompson, D. J. Hodkinson // *New Phytologist*. – 1998. – № 138(1). – P. 163–167. [81237]
24. Wells E. An annotated checklist of the vascular plants in the forest at historic Mount Vernon, Virginia: a legacy from the past / E. Wells, E. Fortson, R. L. Brown // *Castanea*. – 2000. – № 65(4). – P. 242–257.
25. Святош І. В. Фармакогностичне дослідження рослин роду *Lysimachia* / І. В. Святош, Т. О. Краснікова // *Актуальні питання створення нових лікарських засобів: наук.-практ конф. студентів та молодих вчених*, 21 – 22 квітня 2011 р.: матеріали конф. – Харків : НФаУ. – С. 118–119.
26. Електронне джерело: *Lysimachia nummularia* [Електронний ресурс] *Lysimachia nummularia*. – режим доступу до інформації: <http://www.gardengreen.ru/item/265>
27. Електронне джерело: *Lysimachia nummularia* [Електронний ресурс] *Lysimachia nummularia*. – режим доступу до інформації: <http://www.medlinks.ru>

28. Марчишин С. М. Лікарські рослини Тернопільщини / С. М. Марчишин, Н. О. Сушко. – Тернопіль: Навчальна книга – Богдан, 2007. – 312 с.

29. Сафонов М. М. Повний атлас лікарських рослин / М. М. Сафонов. – Тернопіль : Навчальна книга – Богдан, 2008. – 384 с.

ВЕРБЕЙНИК МОНЕТЧАТЫЙ (LYSIMACHIA NUMMULARIA L.) КАК ИСТОЧНИК ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

А. Е. Демид

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

Резюме: в статье приведены результаты анализа литературных и электронных источников информации о распространенности, химическом составе и использовании в народной медицине вербейника монетчатого. Рассмотрены перспективы использования этого растения для создания новых лекарственных средств.

Ключевые слова: вербейник монетчатый, растительное сырье, химический состав, лекарственные средства.

MONEYWORT (LYSIMACHIA NUMMULARIA L.) AS A SOURCE FOR CREATING OF DRUGS

A. Ye. Demyd

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Summary: the article adduces the results of analysis of literary and electronic information sources concerning, chemical composition and use of moneywort in traditional medicine. The prospects for the use of this plant for the creation of new drugs are presented.

Key words: moneywort, plant raw material, chemical composition, drugs.

Рекомендована д. мед. наук, проф. Я. П. Нагірним

УДК 616.216.1-002.3-085.33

ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ФЛАМІФІКСУ ПРИ ЛІКУВАННІ ГОСТРОГО ВЕРХНЬОЩЕЛЕПНОГО СИНУСИТУ У ДОРΟΣЛИХ

©І. В. Мальована

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Резюме: наведено результати використання антибіотика «Фламіфікс» у фармакотерапії 25 хворих віком від 20 до 42 років, що хворіли на гострий гнійний верхньощелепний синусит.

Ключові слова: фармакотерапія, гострий гнійний верхньощелепний синусит, фламіфікс.

Вступ. Проблема фармакотерапії синуситів є актуальною в сучасній оториноларингології [1, 3, 6, 7, 10–14]. Це зумовлено рядом факторів: зниженням реактивності організму, зростанням кількості антибіотикорезистентних штамів мікроорганізмів, збільшенням частоти і тяжкості орбітальних і внутрішньочерепних ускладнень [1, 3, 6, 7, 10–12, 14].

Основними принципами фармакотерапії синуситів є відновлення дренажу та вентиляції навколоносових пазух, адекватна антибіотикотерапія, застосування анальгезувальних та десенсибілізувальних препаратів [1, 4, 6, 8, 10–14]. Завдання адекватної антибіотикотерапії вирішується наявністю широкого вибору антибактерійних препаратів [1, 5, 6, 10–12, 14].

Існуючі традиційні методи фармакотерапії гострих синуситів, що міцно ввійшли в оториноларингологічну практику, не завжди дають задовільні результати [2]. Досить часто в практиці трапляється непрофільна дія лікарських засобів, побічні ефекти [2]. Тому останнім часом запропоновано нові препарати для місцевої і загальної фармакотерапії гострих синуситів.

Одним з нових антимікробних препаратів для фармакотерапії гострого синуситу є антибіотик «Фламіфікс» (цефіксим). У вітчизняній оториноларингології відсутні відомості щодо використання цього препарату в фармакотерапії гострого верхньощелепного синуситу, хоча доведена його висока антимікробна ефективність при гострому аденоїдиті у дітей [9] і лакунарній ангіні у дорослих [15].

Мета роботи – вивчити ефективність антибіотика «Фламіфікс» (цефіксим) як антимікробного засобу в фармакотерапії хворих на гострий гнійний верхньощелепний синусит.

Методи дослідження. Всього було обстежено 44 пацієнти хворих на верхньощелепний синусит. Хворі були розподілені на дві групи – основну (25 пацієнтів) і контрольну (19). Групи були

зіставлені за віком, статтю і перебігом захворювання. Пацієнтам основної групи призначали препарат «Фламіфікс (цефіксим)». У схему лікування вводили судинозвужувальні краплі до носа та антигістамінні препарати внутрішньо. Хворі контрольної групи отримували олететрин внутрішньо, судинозвужувальні краплі до носа, антигістамінні препарати внутрішньо. Пацієнтам обох груп проводили щоденні лікувальні пункції верхньощелепної пазухи (пазух) з промиванням розчином фурациліну 1:5000 і введенням розчину антибіотиків відповідно до чутливості виділеної мікробної флори. Фламіфікс (цефіксим) призначали в дозах згідно з рекомендаціями фірми-виробника (Ananta Medicare, Великобританія): внутрішньо по 1 капсулі (200 мг) двічі на добу протягом 7 днів.

Результати й обговорення. Під спостереженням за період з 2008 по 2011 рр. перебували 44 хворі на гострий гнійний верхньощелепний синусит віком від 20 до 42 років. Етіологічним чинником захворювання були грип (у 10 пацієнтів), ГРВІ (у 18), гострий риніт (у 12), застуда (у 4 пацієнтів). Однобічне ураження верхньощелепної пазухи було у 34 осіб, двобічне – у 10. Діагноз захворювання встановлювали на підставі зовнішнього огляду і пальпації проекції верхньощелепних пазух, передньої і задньої риноскопії, рентгенографії навколоносових пазух і підтверджувався діагностичною пункцією верхньощелепної пазухи (пазух). Основними скаргами хворих були головний біль, гнійні виділення з носа, утруднення носового дихання. У 10 пацієнтів мала місце гугнявість. Підвищення температури тіла спостерігали в 40 хворих. При передній риноскопії спостерігали гіперемію слизової оболонки порожнини носа, гнійну смужку в середньому носовому ході. На рентгенограмі навколоносових пазух мало місце затемнення верхньощелепної пазухи (пазух). Під час діагностичної пункції верхньощелепної пазухи (па-

зух) спостерігали зменшення об'єму пазухи (пазух), гнійний вміст в пазусі (пазухах). Проведені бактеріологічні дослідження показали, що в 13 (29,5%) випадках посіви вмісту пазухи (пазух) виявились «стерильними», в 31 (70,5%) випадку виділений той чи інший вид мікроорганізмів. При цьому у 16 хворих виявлено стафілококи (епідермальний, сапрофітующий, золотистий), які належать до потенційно-патогенних мікроорганізмів. Ентеробактерії виявлено в 11 хворих: кишкова паличка у 3 пацієнтів, цитобактер – у 5, клебсієла – у 3. Гемолітичний стрептокок виявлено в 4 хворих.

Критеріями оцінки ефективності фармакотерапії були термін ліквідації суб'єктивних відчуттів

хворих (головного болю, гнійних виділень з носа, утруднення носового дихання, гугнявості), термін ліквідації риноскопичних змін слизової оболонки порожнини носа (гіперемії слизової оболонки порожнини носа, гнійної смужки в середньому носовому ході), термін нормалізації температури тіла, термін ліквідації затемнення верхньощелепної пазухи (пазух) на рентгенограмі, термін ліквідації зменшення об'єму пазухи (пазух), термін ліквідації гнійного вмісту в пазусі (пазухах).

При аналізі результатів лікування відмічено більш ранню ліквідацію симптомів запалення верхньощелепної пазухи (пазух) у пацієнтів основної групи порівняно з контрольною групою (табл. 1).

Таблиця 1. Термін ліквідації верхньощелепного синуситу у спостережуваних хворих

Симптоми	Термін ліквідації симптомів (у днях)	
	основна група	контрольна група
Головний біль	3	5
Гнійні виділення з носа	4	6
Утруднення носового дихання	4	7
Гугнявість	5	7
Гіперемія слизової оболонки порожнини носа	5	7
Гнійна смужка в середньому носовому ході	5	7
Затемнення верхньощелепної пазухи (пазух) на рентгенограмі	6	8
Зменшення об'єму верхньощелепної пазухи (пазух)	6	7
Гнійний вміст у верхньощелепній пазусі (пазухах)	6	7
Підвищення температури тіла	3	5

Висновки. На підставі отриманих даних можна рекомендувати фламідокс (цефіксим) для загальної фармакотерапії гострого гнійного вер-

хньощелепного синуситу у дорослих як антимікробний засіб.

Література

1. До питання про лікування гострого ексудативного верхньощелепового синуситу / [Андрейчин Ю. М., Яшан О. І., Протасевич Г. С. та ін.] // Здобутки клінічної та експериментальної медицини. – Тернопіль: ТДМУ «Укрмедкнига», 2009. – С. 49.
2. Безшапочний С. Б. Нові підходи до лікування гострих синуситів / С. Б. Безшапочний, В. В. Лобурець, Ю. А. Поскрипко // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2005. – № 5. – С. 18.
3. Ефективність застосування мірамістину при консервативному лікуванні гострого гнійного верхньощелепового синуситу / [Глух Є. В., Андрейчин Ю. М., Протасевич Г. С. та ін.]. // Здобутки клінічної та експериментальної медицини. – Тернопіль: ТДМУ «Укрмедкнига», 2009. – С. 57–58.
4. Гуляева Л. В. Мукоактивные препараты в лечении заболеваний носа и околоносовых пазух у детей / Л. В. Гуляева // З'їзд оториноларингологів України. – 11-й. – Судак: Б. в., 2010. – С. 65–66.
5. Науменко О. М. Рациональна антибіотикотерапія в лікуванні гострих синуситів / О. М. Науменко, О. В. Діхтярук, А. Г. Задорожна // З'їзд оториноларингологів Ук-

- раїни. – 11-й. – Судак: Б. в., 2010. – С. 140–141.
6. Застосування секретолітичного препарату синупрет в лікуванні гострих гнійних верхньощелепових синуситів / [Протасевич Г. С., Яшан О. І., Андрейчин Ю. М. та ін.] // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2008. – № 5. – С. 125–126.
7. Застосування мірамістину в комплексному лікуванні гострого гнійного верхньощелепового синуситу [Протасевич Г. С., Хоружий І. В., Глух Є. В. та ін.] // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2009. – № 5. – С. 151.
8. Застосування мукорегулятора «Флюдитек» для лікування гострого синуситу у дітей / [Протасевич Г. С., Левандовський О. Т., Могитич М. М. та ін.] // Здобутки клінічної та експериментальної медицини. – Тернопіль: ТДМУ «Укрмедкнига», 2011. – С. 76 – 77.
9. До питання лікування гострого аденоїдиту у дітей / [Протасевич Г. С., Яшан О. І., Береговий Д. В. та ін.] // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2011. – № 5. – С. 105–106.
10. Фламідез в комплексному лікуванні гострого гнійного верхньощелепового синуситу / [Руда Н. С.,

Андрейчин Ю. М., Протасевич Г. С. та ін.] // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2009. – № 3. – С. 139.

11. Застосування препарату фламідез в комплексно-му лікуванні гострого гнійного верхньощелепового синуситу / [Руда Н. С., Андрейчин Ю. М., Протасевич Г. С. та ін.] // Здобутки клінічної та експериментальної медицини. – Тернопіль: ТДМУ «Укрмедкнига», 2009. – С. 75–76.

12. Комплексне лікування гострого гнійного верхньощелепового синуситу з застосуванням препарату фламідез / [Руда Н. С., Протасевич Г. С., Гавура І. А. та ін.] // З'їзд оториноларингологів України. – 11-й. – Су-

дак : Б. в. , 2010. – С. 173–174.

13. Селезнев К. Г. Клиническая эффективность сапонинов в местном лечении острых гнойных синуситов / К. Г. Селезнев, М. Г. Александрова, О. С. Окунь // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2005. – № 5. – С. 135–136.

14. Цимар А. В. Синупрет в лікуванні гострих синуситів / А. В. Цимар // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2002. – № 3. – С. 156.

15. Антимікробне лікування лакунарної ангіни у дорослих [Яшан О. І., Протасевич Г. С., Береговий Д. В. та ін.] // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2011. – № 5. – С. 147–148.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ФЛАМИФИКСА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНОГО СИНУСИТА У ВЗРОСЛЫХ

И. В. Мальована

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

Резюме: проведено результаты использования антибиотика «Фламификс» в фармакотерапии 25 больных в возрасте от 20 до 42 лет, которые болели на острый гнойный верхнечелюстной синусит.

Ключевые слова: фармакотерапия, острый гнойный верхнечелюстной синусит, фламификс.

EXPERIENCE OF FLAMIFIX APPLICATION AT TREATMENT OF AN ACUTE MAXILLARY SINUSITIS IN ADULTS

I. V. Malyovana

Teropil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Summary: the article presents the results of the use of antibiotic Flamifix in pharmacotherapy of 25 patients aged from 20 to 42 with an acute maxillary sinusitis.

Key words: pharmacotherapy, acute purulent maxillary sinusitis, Flamifix.

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ

1. До розгляду приймаються оригінальні та інші види статей (до 10-12 сторінок, але не менше 6 сторінок), присвячені вивченню та вирішенню актуальних проблем фармації. До друку приймаються тільки ті матеріали, які раніше ніде не публікувались і не знаходяться в редакціях інших журналів чи видавництвах.

2. **Стаття повинна мати** направлення у редакцію, акт експертизи, візу керівника установи, має бути засвідчена печаткою, підписана її авторами. Додатково потрібно подавати **авторську довідку**, у якій обов'язково слід вказати: прізвище, ім'я та по батькові, науковий ступінь, вчене звання, місце роботи та посаду, адресу для листування, контактні телефони (робочий та домашній чи мобільний), обов'язково електронну адресу.

3. Надсилати необхідно 2 примірники статті, надруковані на стандартному аркуші формату А4, шрифт "Times New Roman", розмір шрифту 14, інтервал – 1,5. Поля: верхнє – 20 мм, нижнє – 25 мм, ліве – 30 мм, праве – 10 мм. Електронний варіант статті необхідно надсилати у вигляді файла в текстовому редакторі "Word 6.0, 7.0" на CD-дисках. У статтях повинна застосовуватись система одиниць СІ.

4. **Таблиці** повинні бути надруковані в текстовому редакторі "Word 6.0, 7.0" по тексту статті та оформлені таким чином:

Таблиця 1. Назва таблиці з форматуванням таблиці "по центру" сторінки.

5. **Рисунки** мають бути вставленими у текст статті, виконані у форматах JPG, TIF, CDR та мати такий формат:

Рис. 1. Підпис до рисунка (по центру).

6. **Формули** (математичні та хімічні) необхідно подавати по тексту статті і вони повинні бути виконані у програмах, збудованих у Word, чи сумісних з ним редакторах.

7. При посиланні на публікацію її номер, згідно зі списком літератури, слід вказувати у квадратних дужках.

8. СТАТТЮ ВИКЛАДАТИ ЗА ТАКОЮ СХЕМОЮ:

УДК

НАЗВА СТАТТІ (великими літерами, напівжирний шрифт)

Ініціали та прізвища авторів українською мовою (малими літерами, напівжирний шрифт)

Назва установи, місто (малими літерами, звичний шрифт)

Резюме: (українською мовою)

Ключові слова: (українською мовою)

Вступ. (з абзацу) У вступі слід у загальному вигляді окреслити постановку проблеми, зробити аналіз останніх досліджень та публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми, та виділити раніше не вирішені частини загальної проблеми, якій присвячена стаття; сформулювати мету і завдання роботи.

Методи дослідження. (з абзацу) У даному розділі слід дати характеристику використовуваних методів дослідження. У роботах хімічного і фармакогностичного напрямків вказувати на характеристики застосовуваних реактивів і обладнання; у технологічних роботах вказати на марки і характеристики застосовуваних технологічного та фармако-технологічного обладнання; в експериментальних роботах вказувати вид, стать, кількість тварин, методики випробувань.

Результати й обговорення. (з абзацу) У цьому розділі слід подавати результати дослідження, провести їх наукове пояснення та обґрунтування, дати аналіз отриманих залежностей у світлі загальноприйнятих теорій з даної проблеми.

Висновки. (з абзацу) Формулюються висновки та перспективи подальших досліджень у даному напрямку.

Література (відповідно до вимог "Бюлетень ВАК" № 5, 2009 р.)

НАЗВА СТАТТІ російською мовою (великими літерами, напівжирний шрифт)

Ініціали та прізвища авторів російською мовою (малими літерами, напівжирний шрифт)

Назва установи, місто російською мовою (малими літерами, звичний шрифт)

Резюме: (російською мовою)

Ключові слова: (російською мовою)

НАЗВА СТАТТІ англійською мовою (великими літерами, напівжирний шрифт)

Ініціали та прізвища авторів англійською мовою (малими літерами, напівжирний шрифт)

Назва установи, місто англійською мовою (малими літерами, звичний шрифт)

Резюме: (англійською мовою)

Ключові слова: (англійською мовою)

9. Список літератури подається в порядку цитування та відповідно до вимог, наведених у Бюлетені ВАКу № 5, 2009 р., зокрема:

– статті:

1. 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., Бабич П. Н. – К. : Моріон, 2001. – 408 с. **(3 автори)**

12. Методика нормування ресурсів для виробництва продукції рослинництва / [Вітвіцький В. В., Кисляченко М. Ф., Лобастов І. В., Нечипорук А. А.]. – К. : НДІ «Укראгропромпродуктивність», 2006. – 106 с. – (Бібліотека спеціаліста АПК. Економічні нормативи). **(4 автори)**

13. 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.І. (Дніпропетровськ)

Новіков В.П. (Львів)

Парновський Б.Л. (Львів)

Пономаренко М.С. (Київ)

Сур С.В. (Київ)

Сятиня М.Л. (Київ)

Трохимчук В.В. (Одеса)

Фіра Л.С. (Тернопіль)

Хоменко В.М. (Донецьк)

Чекман І.С. (Київ)

Шманько В.В. (Тернопіль)

Підписано до друку 26.03.2013. Формат 60x84/8.

Гарнітура Pragmatica. Друк офсетний.

Ум. др. арк. 25,34. Обл.-вид. арк. 25,13.

Тираж 600. Зам. № 117.

Редагування і коректура

Технічний редактор

Комп'ютерна верстка

Художник

Мельник Лариса

Демчишин Світлана

Бенько Наталія

Кушик Павло

Видавець і виготівник

ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України"

Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001, УКРАЇНА