

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ВІСНИК ФАРМАЦІЇ



NEWS OF PHARMACY

№4(60)2009

Харків
Видавництво НФаУ

Редакційна колегія:

В.П.Черних — головний редактор
О.І.Тихонов — заступник головного редактора

**П.О.Безуглий, В.В.Болотов, В.П.Георгієвський, В.А.Георгіянць,
І.С.Гриценко, Т.А.Грошовий, Г.Л.Дикий С.М.Дроговоз,
Т.В.Жукова (*відповідальний секретар*), І.А.Зупанець,
Б.С.Зіменковський, С.М.Коваленко, О.М.Котенко (*директор
видавництва*), З.М.Мнушко, В.Д.Орлов, М.Ф.Пасічник, І.М.Перцев,
Б.А.Самура, А.М.Сердюк, Ю.П.Спіженко, В.М.Толочко**

Редакційна рада:

**С.А.Андронаті (Одеса), О.М.Біловол (Київ), Ю.Л.Волянський (Харків),
G.M.Kitanov (Sofia), О.І.Гризодуб (Харків), В.І.Грищенко (Харків),
О.П.Гудзенко (Луганськ), Д.І.Дмитрієвський (Харків), Т.Г.Калинюк (Львів),
Ю.М.Краснопольський (Харків), В.Й.Кресюн (Одеса), М.О.Лозинський (Київ),
І.А.Мазур (Запоріжжя), В.П.Музиченко (Львів), Б.Л.Парновський (Львів),
P.Szefer (Gdansk), В.В.Петренко (Запоріжжя), S.D.Nikolov (Sofia),
М.М.Тимченко (Харків), Z.Vincze (Budapest), Л.В.Яковлєва (Харків),
Т.Г.Ярних (Харків)**

У черговому випуску журналу надані оригінальні роботи з аналізу біологічно активних речовин та лікарської рослинної сировини, розглянуті окремі напрямки досліджень організації та економіки фармації, в тому числі фармакоекономічного аналізу, представлені роботи з експериментальної фармакології, висвітлені питання технології лікарських препаратів.

Для науковців, провізорів, лікарів, організаторів системи охорони здоров'я.

Рекомендовано Вчену радою Національного фармацевтичного університету
(протокол №4 від 26.11.2009 р.)

Журнал “Вісник фармації” включений до затвердженого ВАК України переліку фахових видань України для опублікування результатів дисертаційних робіт з фармацевтичних та медичних наук (Додаток №1 до Постанови Президії ВАК України від 09.06.1999 р. №1-05/7)

З 2002 року Chemical Abstracts Service здійснює відбір та розміщення електронних версій рефератів журналу “Вісник фармації” на своїй веб-сторінці:
<http://www.cas.org> (код журналу: VFIAA2)



**До 70-річчя члена-кореспондента
НАН України,
ректора Національного
фармацевтичного університету,
засновника кафедри органічної хімії,
доктора фармацевтичних наук,
доктора хімічних наук, професора
Валентина Петровича Черних**

5 січня 2010 року виповнюється 70 років з дня народження ректора Національного фармацевтичного університету Валентина Петровича Черних, члена-кореспондента Національної академії наук України, лауреата Державної премії України, доктора фармацевтичних наук, доктора хімічних наук, професора, який майже 50 років свого свідомого життя віддав фармації — підготовці першокласних фахівців та наукових і науково-педагогічних кадрів для фармацевтичної галузі, розбудові та реорганізації Національного фармацевтичного університету — головного фармацевтичного вищого навчального закладу України з 200-літньою історією, реформуванню та удосконаленню вищої фармацевтичної освіти.

Валентин Петрович Черних пройшов шлях від студента до ректора Національного фармацевтичного університету, який він очолює з 1980 року. На сьогодні це великий життєздатний творчий колектив, який нараховує понад 20 тисяч співробітників і студентів.

Під керівництвом Валентина Петровича Харківський фармацевтичний інститут, в якому навчалось 1600 студентів за однією спеціальністю “Фармація” та працювало 6 докторів наук і 73 кандидати наук, виріс в унікальний науково-освітній комплекс — Національний фармацевтичний університет, в якому на теперішній час навчаються 17,5 тисяч студентів за 14 спеціальностями та здійснюють науково-педагогічну діяльність 110 докторів наук і 500 кандидатів наук, середній вік яких складає 45 років. У 1991 р. Харківський фармацевтичний інститут одним із перших серед 900 ВНЗ отримав статус навчального закладу, акредитованого на союзному рівні. У 1999 р. у першій п'ятірці ВНЗ України він набув статусу національного.

Під керівництвом В.П.Черних було здійснено кадровий “прорив” у НФаУ: з 1980 року підготовлено понад 130 докторів наук та майже 650 кандидатів наук. За рейтингом ЮНЕСКО серед 200 кращих університетів держави НФаУ має один з найвищих показників якості науково-педагогічного потенціалу — 83%. За останні 15 років у НФаУ відкрито 13 нових спеціальностей, Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації, коледж. Впродовж усього періоду роботи на цій посаді В.П.Черних всіляко сприяв забезпеченням стабільного фінансового стану закладу, створенню ефективної системи соціального захисту співробітників і студентів.

З метою реалізації державної політики кадрового забезпечення галузі В.П.Черних запропонував систему підготовки фахівців “на місцях” шляхом відкриття мережі з 20 фармацевтичних факультетів при медичних ВНЗ, їх забезпечення науково-педагогічними кадрами та навчально-методичною літературою. В університеті здійснюється підготовка науково-педагогічних кадрів для фармацевтичних факультетів ВНЗ, практичної фармації України та зарубіжних країн.

Вперше у системі фармацевтичної освіти України за ініціативи В.П.Черних створені навчально-методичні комплекси навчальної літератури з усіх дисциплін обсягом понад 2 тис. найменувань. Навчальний процес на 100% забезпечений навчально-методичною літературою державною та іноземними мовами, якою користуються всі фармацевтичні факультети ВНЗ України та деяких країн СНД. До наукової спадщини університету належать понад 490 підручників і навчальних

посібників, написаних викладачами НФаУ, 300 монографій, понад 1100 патентів, розроблено та впроваджено у виробництво 261 новий лікарський препарат. У НФаУ створено і плідно працює 16 наукових шкіл.

В.П.Черних є натхненником та одним із авторів розробки Концепції розвитку фармацевтичної галузі та освіти України, розширення спектра спеціальностей для фармацевтичної галузі, засновником новітнього напрямку у фармації: фармацевтичної опіки хворих та системи контролю якості ліків, у тому числі впровадження біоеквівалентності на засадах належної клінічної практики відповідно до світових вимог.

Для піднесення авторитету та визнання фармацевтичної галузі на державному рівні за активного сприяння та безпосередньою участю В.П.Черних в Україні встановлено професійне свято — День фармацевтичного працівника та запроваджено нову державну нагороду — почесне звання “Заслужений працівник фармації України”. Під безпосереднім керівництвом Валентина Петровича культурна скарбниця Харківщини збагачена унікальною скульптурною композицією “Фармація у віках” — першим у світі пам’ятником фармацевту. В.П.Черних став ідеологом зміщення галузі та організатором проведення на базі університету V і VI Національних з’їздів фармацевтів України, створення Фармацевтичної асоціації України, а також першого в Україні видання фармацевтичної енциклопедії.

Видатний вчений в галузі органічної хімії, праці якого широко відомі науковій спільноті України і зарубіжжя, він є автором 1156 наукових робіт, серед яких підручник “Органічна хімія” у 3-х томах, удостоєний у 2000 р. Державної премії України в галузі науки і техніки, який є першим підручником для вищої фармацевтичної освіти України. Результатом наукової діяльності В.П.Черних стало створення вітчизняної школи хіміків-синтетиків, у рамках якої ним підготовлено понад 60 докторів і кандидатів наук і створено 16 нових лікарських препаратів. За подвигницькі багатолітні наукові дослідження в галузі синтезу біологічно активних речовин у 1997 р. Валентина Петровича було обрано членом-кореспондентом НАН України. В історії фармації України ця подія стала першим прикладом представництва фармацевтичної галузі в академічній науці.

В.П.Черних — відомий державний і громадський діяч, ініціатор видання 7 наукових журналів ВАК України. Протягом 30 років він брав участь у Експертних радах ВАК СРСР та України. У теперішній час очолює республіканську Проблемну комісію “Фармація” МОЗ України, є головою науково-методичної комісії з фармації Міністерства освіти і науки України, членом Ученої Ради ДП “Державний фармакологічний центр” МОЗ України, членом Президії Фармакопейного комітету МОЗ України, членом Ученої медичної ради МОЗ України, членом бюро Державного фармакологічного центру з реєстрації лікарських засобів і лікарських препаратів, членом секції хімії та хімічної технології Комітету з Державних премій в галузі науки і техніки, членом колегії Держінспекції з контролю якості лікарських препаратів МОЗ України. Він є віце-президентом Фармацевтичної асоціації України, президентом Фармацевтичної асоціації Харківщини; обирається депутатом Київської районної ради народних депутатів м. Харкова (1986 р.) та міської Ради народних депутатів (1985-1987 рр.). У 1999 р. Міжнародний біографічний центр та Американський біографічний інститут визнали В.П.Черних одним із найбільш впливових і видатних учених світу, який здійснює активну міжнародну та просвітницьку діяльність.

Звитяжна наполеглива праця та видатні заслуги відомого вченого, педагога, організатора, державного і громадського діяча В.П.Черних були неодноразово вішановані державою: він нагороджений орденами “Знак Пошани”, “Трудового Червоного Прапора”, орденом України “За заслуги” I, II, III ступенів, орденом Князя Ярослава Мудрого V ступеня, Почесною грамотою Верховної Ради України, почесними грамотами та відзнаками МОЗ та МОН України, значками “Відмінник охорони здоров’я”, “Відмінник освіти України”, “Винахідник СРСР”, нагрудним знаком “Петро Могила”, відзнакою Харківської облдержадміністрації “Слобожанська слава”; йому присвоєні почесні звання “Заслужений винахідник УРСР” і “Заслужений діяч науки і техніки УРСР”.

Науково-педагогічна та академічна громадськість, колектив і студенти Національного фармацевтичного університету, колеги, друзі, учні від щирого серця вітають відомого вченого, талановитого педагога, знаного організатора і реформатора вищої фармацевтичної освіти, невтомного ентузіаста і патріота фармації, життя якого є яскравим прикладом відданого служіння інтересам освіти, науки, здоров’я людей, інтересам нашої славної України, Валентина Петровича Черних.

Нових Вам, Валентине Петровичу, звершень і злетів, невичерпного творчого натхнення, наснаги і довголіття на науково-освітній ниві України!

СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН

Рекомендована д.ф.н., професором П.О. Безуглім

УДК 54.062:543.854.1:681.7.013.2

МЕТОДИКА ВИЗНАЧЕННЯ КОЕФІЦІЄНТІВ РОЗПОДІЛУ ПОХІДНИХ 2-ОКСОІНДОЛІН-3-ГЛЮКСИЛОВОЇ КИСЛОТИ В СИСТЕМІ ОКТАНОЛ-1 – ВОДА

С.В. Колісник, О.М. Свєчнікова, В.В. Болотов

Національний фармацевтичний університет

Розроблено методику визначення коефіцієнтів розподілу в системі октанол-1 – вода похідних 2-оксоіндолін-3-глюксилової кислоти, які мають гідрофобні властивості і практично нерозчинні у воді. Методика є надійною, репрезентативною, відносна похибка визначення $\log P$ не перевищує 0,9%.

У теперішній час існує велика кількість робіт, в яких встановлені кореляційні залежності між біологічною активністю в ізоструктурних рядах органічних сполук і параметрами їх будови – структурними і фізико-хімічними характеристиками [6, 7, 12-14, 16]. Ліпофільність (гідрофобність) хімічних сполук розглядається при цьому як найважливіший фізико-хімічний параметр, що визначає як можливість молекул проникати крізь ліпідні шари мембрани, так і їх гідрофобну взаємодію з окремими ділянками рецептора. Мірою ліпофільноти обрано коефіцієнти розподілу речовини у бінарній системі октанол-1 – вода [15]. Логарифм коефіцієнта розподілу сполук є найпопулярнішим дескриптором при встановленні кількісних співвідношень “структурно-активність” [11].

Експериментальне визначення коефіцієнтів розподілу (P) найчастіше проводиться за методом “струшування” [2] з наступним визначенням концентрації речовин у водному і органічному шарах та розрахунком P за формулою:

$$P = \frac{C_O}{C_B}, \quad (1)$$

де C_O , C_B – концентрації речовини в органічній та водній фазах, моль/дм³.

Застосування цього способу визначення P для практично нерозчинних у воді сполук, які мають великі значення коефіцієнтів розподілу ($P > 400$), є складним, тому що речовина малорозчинна у воді. Через це вихідні розчини готують в октанолі-1,

концентрація ж речовини у воді після розподілу є дуже малою, що утруднює її аналітичне вивчення з достатньою точністю. Для сполук такого типу нами запропонована методика визначення коефіцієнтів розподілу, яка апробована на модельних речовинах – похідних 2-оксоіндолін-3-глюксилової кислоти.

Матеріали та методи

В якості об'єктів дослідження були обрані похідні 2-оксоіндолін-3-глюксилової кислоти, які мають діуретичну, антигіпоксичну, ноотропну, церебропротекторну активність [3, 4, 8-10].

1. *Розчинники.* Октанол-1 очищували змішуванням з розбавленою сульфатною кислотою, промиванням розчином NaOH з наступною перегонкою під вакуумом. Чистоту контролювали методом ГРХ. Октанол-1 насичували дистильованою водою протягом двох діб.

Вода. Використовували бідистильовану воду, вільну від CO₂, яка насичувалась октанолом-1 протягом двох діб.

2. *Спектральні вимірювання* проводились на спектрофотометрі СФ-46.

В якості розчину порівняння використовувався октанол-1, насичений водою. Всі вимірювання проводили у трикратній повторності і обробляли статистично.

3. *Модельні речовини – метилові, етилові та пропілові естери N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінокислот.*

Результати та їх обговорення

Готували 5 розчинів пропілового естера N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінооцтової кислоти в октанолі-1, який був насичений дистильованою водою. Через те, що концентрація сполук визначалась спектрофотометрично, вихідна концентрація речовин в октанолі-1 (C_0^0) була підібрана таким чином, щоб оптична густина розчинів знаходилась в інтервалі 0,15-0,90. Експеримен-

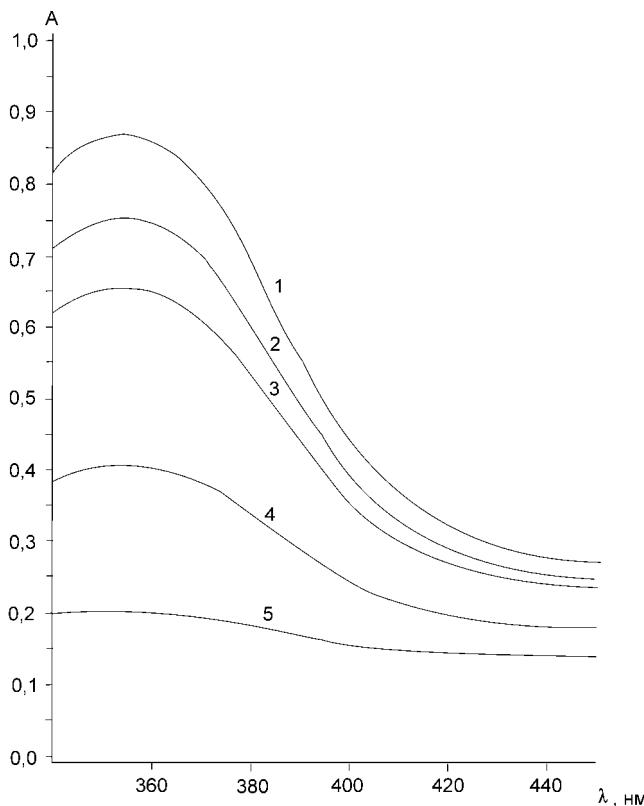


Рис. 1. Спектр поглинання розчинів пропілового естера N-[2-оксоіндолініліден-3]-2-оксіацетил]-амінооцтової кислоти при різних концентраціях (табл. 1).

ментально доведено, що це відповідає інтервалу концентрацій $2,5 \cdot 10^{-5} - 1 \cdot 10^{-4}$ моль/дм³.

Вибір аналітичної довжини хвилі, при якій вимірюється оптична густина, проводили за спектром поглинання досліджуваної речовини (рис. 1).

Через те, що для пропілового естера N-[2-оксоіндолініліден-3]-2-оксіацетил]-амінооцтової кислоти характерна кето-енольна таутомерія [5], було досліджено залежність λ_{\max} від концентрації розчинів і показано, що значення λ_{\max} не залежить від концентрації (рис. 1). Показано, що дуже мала кількість води, яка розчинена в октанолі-1, не впливає на спектр поглинання досліджуваних речовин.

Визначивши оптичну густину при λ_{\max} , будували градуювальний графік залежності A-f(C)

Таблиця 1

Оптична густина (A) розчинів пропілового естера N-[2-оксоіндолініліден-3]-2-оксіацетил]-амінооцтової кислоти при $\lambda_{\max} = 354,0$ нм

№	C_o^0 (моль/дм ³)	A
1	$1,0 \cdot 10^{-4}$	0,866
2	$9,0 \cdot 10^{-5}$	0,750
3	$7,5 \cdot 10^{-5}$	0,651
4	$5,0 \cdot 10^{-5}$	0,403
5	$2,5 \cdot 10^{-5}$	0,200

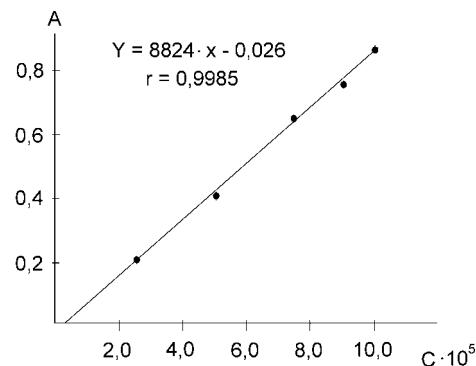


Рис. 2. Залежність A — f[C] для розчинів пропілового естера N-[2-оксоіндолініліден-3]-2-оксіацетил]-амінооцтової кислоти в октанолі-1, насыченому водою при $\lambda=354,0$ нм.

(рис. 2) і статистично перевіряли гіпотезу про його лінійність (табл. 1).

Об'ємне співвідношення фаз обирали так, щоб після розподілу оптична густина октанольних розчинів знаходилась в інтервалі 0,15-0,80. Для метилових і етилових естерів N-[2-оксоіндолініліден-3]-2-оксіацетил]-амінокислот з нерозгалуженим ланцюгом амінокислотного залишку використовували 20 cm^3 органічної фази і 600 cm^3 дистильованої води, яка була насыщена октанолом-1. Для пропілових естерів N-[2-оксоіндолініліден-3]-2-оксіацетил]-амінокислот та етилових естерів з розгалуженим ланцюгом - 20 cm^3 розчинів сполук в октанолі-1 і 1000 cm^3 водної фази.

Суміш струшували протягом 1 години, а потім центрифугували при 5000 об/хв для руйнування емульсії, що утворюється. Органічну фазу відділяли і визначали в ній концентрацію речовини після розподілу (C_o) спектрофотометрично з використанням отриманого раніше градуювального графіка.

Постійну температуру при розподілі не підтримували, так як попередні дослідження показали, що похибки за рахунок коливань температури менші, ніж аналітичні похибки визначення концентрацій. Це співпадає з даними літератури [13, 14] про малу чутливість коефіцієнтів розподілу до зміни температури, коли розчини є розбавленими, а розчинники дуже малорозчинні відносно один одного.

Концентрацію речовини у водній фазі (C_B) розраховували з використанням рівняння матеріального балансу:

$$C_o^0 \cdot V_o = C_o \cdot V_o + C_B \cdot V_B, \quad (2)$$

де V_o , V_B — об'єми октанольної і водної фаз, відповідно

$$C_B = (C_o^0 - C_o) \cdot \frac{V_o}{V_B}. \quad (3)$$

У табл. 2 наведені експериментальні дані з визначення коефіцієнтів розподілу пропілового естера N-[2-оксоіндолініліден-3]-2-оксіацетил]-амінооцтової кислоти.

Таблиця 2

Розрахунок коефіцієнтів розподілу пропілового естеру
N-[(2-оксоіндолінілден-3)-2оксіацетил]-амінооцтової кислоти в системі октанол-1 — вода

№	1 дослід					2 дослід					3 дослід				
	A*	C _o · 10 ⁵ , моль/дм ³	log C _o	log C _v	log P	A*	C _o · 10 ⁵ , моль/дм ³	log C _o	log C _v	log P	A*	C _o · 10 ⁵ , моль/дм ³	log C _o	log C _v	log P
1	0,790	9,35	-4,02	-6,63	2,61	0,817	9,55	-4,02	-6,60	2,58	0,809	9,46	-4,02	-6,58	2,56
2	0,724	8,50	-4,08	-6,71	2,63	0,707	8,31	-4,08	-6,72	2,64	0,722	8,48	-4,07	-6,69	2,62
3	0,573	6,79	-4,18	-6,78	2,60	0,559	6,63	-4,18	-6,81	2,63	0,561	6,65	-4,18	-6,77	2,59
4	0,362	4,40	-4,34	-6,92	2,58	0,374	4,53	-4,34	-6,92	2,58	0,371	4,50	-4,35	-6,95	2,60
5	0,156	2,06	-4,64	-7,22	2,58	0,164	2,15	-4,67	-7,28	2,61	0,160	2,11	-4,58	-7,16	2,58
	$\overline{\log P_1} = 2,6(0) \pm 0,03$ $S_1^2 = 4,50 \cdot 10^{-4}$					$\overline{\log P_2} = 2,6(1) \pm 0,03$ $S_2^2 = 7,75 \cdot 10^{-4}$					$\overline{\log P_3} = 2,5(9) \pm 0,03$ $S_3^2 = 5,00 \cdot 10^{-4}$				

A* — оптична густина октанольного розчину речовини після розподілу.

Наявність 3 вибірок генеральної сукупності з однаковим значенням ступенів свободи ($v_1=v_2=v_3=4$) дозволила перевірити їх на відсутність статистично значущої різниці між $\log P_i$ (справедливість гіпотези рівності відповідних дисперсій за критерієм Коکрена) [1]:

$$G = \frac{S_{\max}^2}{\sum_{k=1}^{k=3} S_k^2} = 0,449 ,$$

$$G(P; 4,3) = 0,7457 [1]$$

тому що $G < G(P = 0,95; 4,3)$, то вибірки об'єднуються з

$$\overline{\log P} = \frac{\sum_{k=1}^{k=3} n_k \overline{\log P_k}}{\sum_{k=1}^{k=3} n_k} = 2,60 ,$$

об'єднаною дисперсією S^2 :

$$S^2 = \frac{\sum_{k=1}^{k=3} [(n_k - 1) S_k^2]}{\sum_{k=1}^{k=3} V_k} = 1,44 \cdot 10^{-4}$$

ЛІТЕРАТУРА

1. Доерфель К. Статистика в аналітической химии. — М.: Мир, 1994. — 268 с.
2. Коренман И.М. Экстракция в анализе органических веществ. — М.: Химия, 1977. — 200 с.
3. Луценко Р.В., Дев'яткина Т.О., Колісник С.В. та ін. // Укр. журн. клін. та лабор. медицини. — 2008. — Т.3, №3. — С. 89-92.
4. Луценко Р.В., Дев'яткина Т.О., Сидоренко А.Г. та ін. // Клін. фармація. — 2009. — Т. 13, №1. — С. 47-49.
5. Макурина В.И., Болотов В.В., Бородай І.В. та ін. // Реакц. способн. орг. соед. — 1983. — Т. 20, вып. 3(71). — С. 312-316.
6. Раевский О.А., Григорьев В.Ю. // ХФЖ. — 1999. — №5. — С. 46-48.
7. Раевский О.А., Трепалина Е.П., Трепалин С.В. // ХФЖ. — 2000. — №1. — С. 34-37.
8. Шатілов О.В., Штриголь С.Ю., Колісник С.В. та ін. // Акт. пробл. сучасної медицини: Вісник Укр. мед. стоматол. академії. — 2009. — Т. 9, вип. 2(26). — С. 139-142.
9. Шевцов I.I., Березняков В.І., Торянік Е.Л. та ін. // Мед. хімія. — 2006. — Т. 8, №1. — С. 67-71.
10. Штриголь С.Ю., Сміхарний О.О., Колісник С.В. та ін. // Вісник фармації. — 2008. — №4(56). — С. 75-77.
11. Agmon N. // J. Chem. Phys. — 1982. — Vol. 76, №4. — P. 1759-1769.
12. Computer-Assisted Drug Design / Ed. I.A.Buisman. — Amsterdam: Elsevier, 1982. — 342 p.

$$\Delta \log P = \frac{S}{\sqrt{\sum_{k=1}^{k=3} n_k}} \cdot t(P = 0,95; V = 12) = \\ = 2,34 \cdot 10^{-2} \\ \log P = 2,6(0) \pm 0,02 \\ \epsilon = 0,90\% .$$

Методика репрезентативна, відносна помилка визначення $\log P$ не перевищує 0,90%.

ВИСНОВКИ

1. Розроблено методику визначення коефіцієнтів розподілу похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти в системі октанол-1 — вода.
2. Методика є надійною, репрезентативною, відносна похибка визначення $\log P$ не перевищує 0,9%.
3. Методика може бути використана в молекулярному дизайні в ряду похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти.

13. Hansch C., Leo A., Hoekman D. *Exploring QSAR. Hydrophobic, electronic and Constants.* ACS Professional Reference Book. — Washington, 1995. — 348 p.
 14. Hansch C., Leo A. *Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology.* — N.Y.: A Wiley Interscience Publication, 1979. — 395 p.
 15. Lipophilicity in Drug Action and Toxicology / Ed. V. Pliska, B. Testa, H. Waterbeemd VCH. — Weinheim, 1996. — 438 p.
 16. *QSAR and Strategies in Design of Bioactive Compounds* / Ed. J.K. Seydel — N.Y.: UCH Publ., 1985. — 442 p.
-

УДК 54.062:543.854.1:681.7.013.2

МЕТОДИКА ОПРЕДЕЛЕНИЯ КОЭФФИЦИЕНТОВ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ 2-ОКСОИНДОЛИН-3-ГЛИОКСИЛОВОЙ КИСЛОТЫ В СИСТЕМЕ ОКТАНОЛ-1 — ВОДА

С.В.Колесник, Е.Н.Свечникова, В.В.Болотов

Разработана методика определения коэффициентов распределения в системе октанол-1 — вода производных 2-оксоиндолин-3-глиоксиловой кислоты, отличающихся гидрофобными свойствами и практически нерастворимых в воде. Методика надежна, репрезентативна, относительная ошибка определения $\log P$ не превышает 0,9%.

UDC 54.062:543.854.1:681.7.013.2

THE METHOD OF DETERMINING THE DISTRIBUTION COEFFICIENTS OF 2-OXOINDOLIN-3-GLYOXYLIC ACID DERIVATIVES IN THE OCTANOL-1 — WATER SYSTEM

S.V.Kolesnik, E.N.Svechnikova, V.V.Bolotov

The method of determining the distribution coefficients of 2-oxoindolin-3-glyoxylic acid derivatives differing by their hydrophobic properties and practically insoluble in water has been developed in the octanol-1 — water system. The method is reliable, representative, the relative error of $\log P$ determination does not exceed 0.9%.

Рекомендована д.ф.н., професором А.Г. Сербіним

УДК 582.736:57.086.2

МАКРО- І МІКРОСКОПІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ТРАВИ НУТУ ЗВИЧАЙНОГО

А.В.Черкашина, О.В.Гамуля, С.В.Ковалев

Національний фармацевтичний університет

Проведені макро- і мікроскопічні дослідження трави нуту звичайного та встановлені основні морфологіко-анатомічні діагностичні ознаки, які будуть використані при розробці відповідних розділів АНД на рослинну сировину.

Нут звичайний (*Cicer arietinum L.*) відноситься до роду нут (*Cicer L.*), родини бобових — (*Fabaceae*), підродини метеликових (*Papilionaceae*). Рід *Cicer* представлений у світовій флорі 43 видами, з яких у культурі відомий лише один — *Cicer arietinum*, який і став об'єктом нашого вивчення. Латинська наукова назва рослин роду нут виникла від грецького “*kikus*”, що означає “міць” або “сила”. Нут широко культивується на території України та має достатню сировинну базу. Основні площини його посіву зосереджені в Криму і в степових районах Херсонської, Запорізької, Одеської, Миколаївської, Дніпропетровської, Полтавської та Харківської областей [5].

Нут з глибокої давнини застосовується в народній медицині. Відваром з нуту позбавляються від каменів у нирках та сечовому міхурі, компреси з молодих рослин виліковують запалення, коросту, покращують колір шкіри, попереджують шкірні захворювання і знищують бородавки. Сума флавоноїдних сполук з трави нуту значно знижує вміст холестерину і тригліцидів. У Франції нут використовують як урологічний засіб, а в народній медицині Китаю — як протидіабетичний. Рослина використовується в азіатській медицині і дозволена до використання у Великобританії в якості в'яжучого засобу [2, 5, 10, 11].

Зважаючи на широкий спектр біологічної активності та наявність достатньої сировинної бази, вважаємо, що дослідження рослинної сировини нуту з метою введення її в офіцинальну медицину є перспективним.

Метою нашої роботи було проведення макро- та мікроскопічного аналізу трави нуту звичайного та встановлення основних діагностичних ознак для розробки відповідних розділів АНД на досліджувану сировину.

Матеріали та методи

Об'єктом дослідження була трава нуту звичайного, зібрана у 2007 р. (кінець червня — початок липня) на Устимівській дослідній станції Інституту рослинництва ім. В.Я.Юр'єва.

Для макро- та мікроскопічних досліджень використовували свіжу та фіксовану у суміші спирт-гліцерин-вода (1:1:1) рослинну сировину. Зрізі і препарати з поверхні робили лезом за відомими методиками [1, 3, 6]. Анатомічну будову визначали за допомогою мікроскопу “Ломо Мікмед-1” та фотокамери Sony Cyber-shot (DSC-W80).

Результати та їх обговорення

Нут звичайний — однорічна трав'яниста рослина зі стрижневим коренем. На коренях під впливом життєдіяльності бульбочкових бактерій утворюються бульбочки.

Морфологічні ознаки трави. Стебло нуту пряме, чотиригранне, гіллясте, з черговим розташуванням листків. Стебло довжиною від 40 до 80 см, як і вся рослина, густо опушене короткими волосками. Забарвлення стебла від світло-зеленого до коричнево-зеленого.

Листки складні, непарноперисті, з коротким черешком та прилистками. Листя нуту звичайного містить від 5-7 листочків у нижній частині рослини до 13-17 — у верхній частині рослини. Листочки завдовжки від 1,1 до 2,4 см. Край листкової пластинки зубчастий, у верхній частині — гостро-або тупозубчастий. Листочки обернено-яйцеподібної форми. Жилкування перистокрайове. Листя зверху зеленого кольору, зісподу — світло-зелено-го. Прилистки 3-5 зубчасті.

Анатомічні ознаки трави. На поверхні стебла та листя знаходяться волоски двох типів: прості та залозисті (рис. 1). Простий волосок 2-клітинний з тонкою оболонкою: кінцева клітина видовжена, трохи звивиста з гострим краєм, а біля основи — коротка; сполучення клітин навскісне. Залозистий (головчастий) волосок має 2-4-клітинну ніжку та багатоклітинну (як правило 3-6 клітин) голівку. Клітини епідерми біля основи волоска утворюють розетку.

Стебло вкрите первинною покривною тканиною — епідермою. Клітини епідерми дрібні, май-

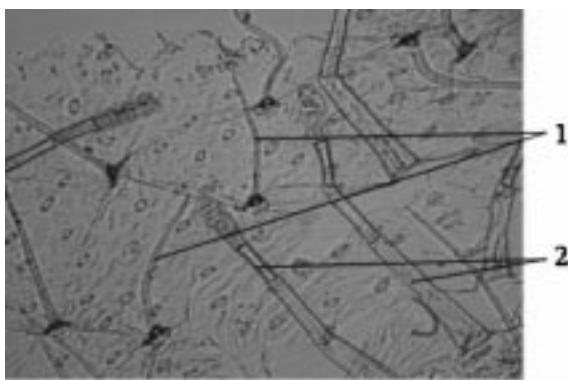


Рис. 1. Прості (1) та залозисті (2) волоски.

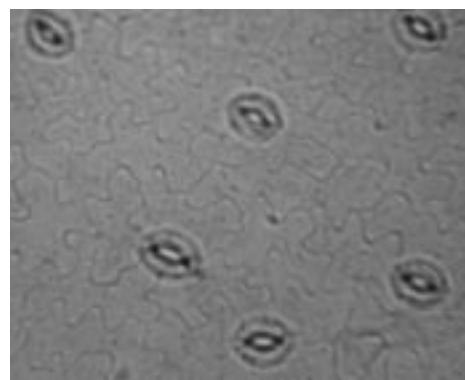


Рис. 3. Фрагмент верхньої епідермі листка.

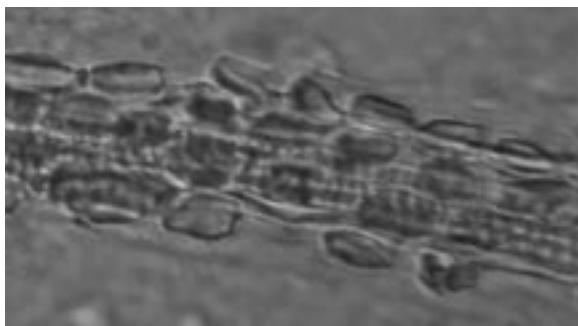


Рис. 2. Жилка з кристалоносною обкладкою з призматичних кристалів оксалату кальцію.

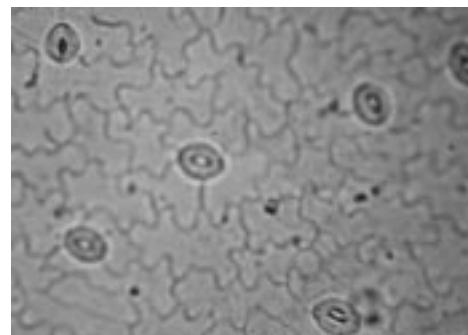


Рис. 4. Фрагмент нижньої епідермі листка.

же однакового розміру. Під епідермою розташований шар хлорофілоносної паренхіми — хлоренхіма. Паренхіма первинної кори представлена досить крупними тонкостінними клітинами різного розміру. Коленхіма знаходитьться здебільшого в реберцях, а між ними становить лише один-два шари або зовсім відсутні.

Осьовий циліндр має пучковий тип будови. Судинно-волокнисті пучки колateralні відкритого типу: флоема знаходитьться більше до поверхні, а ксилема — більше до серцевини стебла [4, 8]. Між флоемою і ксилемою пучка знаходитьсь ледь помітний камбій, який продукує нові елементи вторинних флоем і ксилем, що приводить до збільшення пучка і потовщення стебла. Первина флоема пучка руйнується, а первина ксилема залишається в пучку, відтісняючись до серцевини [4, 7, 9]. Розділяють судинно-волокнисті пучки серцевинні промені, які складаються з дрібних клітин міжпучкової паренхіми. Вони з'єднують серцевину стебла з коровою частиною. Над флоемою знаходяться ділянки механічної тканини з потовщеними стінками — склеренхіма, яка складається з 4-6 рядів клітин. Серцевина чітко виражена. Серцевинні клітини крупні з тонкими стінками; можуть руйнуватися, утворюючи порожнину.

Клітини верхньої (рис. 3) та нижньої (рис. 4) епідерми звивистостінні з потовщенням у місцях звивистості. Клітини верхньої епідерми мають більш тонкостінні оболонки. Листова пластина амфістоматична (має продихи з обох боків: зверху і знизу) [3, 4, 8, 9]. Продихи овальної форми, продихова

щілина добре помітна. Продиховий апарат аномоцитного типу будови (продихи оточені 3-5 клітинами епідерми). Клітини епідерми прилистків та кож звивистостінні, продихи майже округлої форми, продиховий апарат аномоцитного типу.

Листкова пластинка дорсивентрального типу будови [4, 8, 9]. Мезофіл листка утворений 1-рядною палісадною та багаторядною (5-6 рядів) губчастою паренхімою. У шарі губчастої паренхіми знаходяться судинно-волокнисті пучки. Головна жилка представлена 1 пучком. Флоема та ксилема розвинені добре, судини ксилеми розміщуються рівними рядами. Склеренхіма складає 4-5 рядів.

Великі та дрібні жилки оточені кристалоносною обкладкою (рис. 2), яка складається з призматичних кристалів оксалату кальцію.

ВИСНОВКИ

1. Вивчено морфолого-анатомічну будову травини звичайного та встановлені основні морфолого-анатомічні діагностичні ознаки стебла та листя, що дозволить ідентифікувати та стандартизувати рослинну сировину.

2. Морфологічні діагностичні ознаки: стебло пряме, чотиригранне, гілясте довжиною до 80 см. Розташування листків чергове. Листки складні (9-17 листочків), непарноперисті, з коротким чешечком. Листочки обернено-яйцеподібні, зубчасті; жилкування перистокрайове. Прилистники 3-5 зубчасті.

3. Анатомічні діагностичні ознаки: поверхня стебла та листя густо вкриті волосками двох типів: простими (2-клітинними) та головчастими (з 2-4

клітинною ніжкою та багатоклітинною (3-6 клітин) голівкою). Коленхіма стебла знаходиться здебільшого в реберцях. Осьовий циліндр пучкового типу; судинно-волокнисті пучки колатеральні відкритого типу. Склеренхіма містить 4-6 рядів клітин з потовщеними стінками. Клітини верхньої та

нижньої епідермі з зивистостінні з потовщенням у місцях зивистості. Листова пластинка дорсивентрального типу, амфістоматична; продиховий апарат аномоцитного типу. Великі та дрібні жилки оточені кристалоносною обкладкою з призматичних кристалів оксалату кальцію.

ЛІТЕРАТУРА

1. Барыкина Р.П. Справочник по ботанической микротехнике. Основы и методы. — М.: Изд-во МГУ, 2004. — 312 с.
2. Кьюсов П.А. Полный справочник лекарственных растений. — М.: ЭКСМО-Пресс, 2001. — 992 с.
3. Практикум по фармакогностике: Учеб. пособ. / Под ред. В.Н.Ковалева. — Х.: Изд-во НФаУ: Золотые страницы, 2003. — 512 с.
4. Сербин А.Г., Серая Л.М., Ткаченко Н.М., Слободянюк Т.А. Медицинская ботаника. — Х.: Изд-во НФаУ; Золотые страницы, 2003. — 364 с.
5. Черкашина А.В., Ковалев В.М., Ковалев С.В. Перспективи використання нуту звичайного / Тез. доп. Всеукр. конгресу "Сьогодення та майбутнє фармації" (16-19 квітня 2008 р.). — Х., 2008. — С. 190.
6. Dashek W.V. Methods in Plant Electron Microscopy and Cytochemistry. — N.Y.: Humana Press, 2000. — 301 p.
7. Dickison W.S. Integrative Plant Anatomy. — N.Y.: Academic Press, 2000. — 534 p.
8. Evert R.F. Esau's Plant Anatomy. — N.Y.: Wiley-Interscience, 2006. — 602 p.
9. Rudall P.J. Anatomy of Flowering Plants. — N.Y.: Cambridge University Press, 2007. — 146 p.
10. Stevenson P.C., Aslam S.N. // Bioactive Natural Products (Part M). — 2006. — Vol. 33. — P. 905-956.
11. Stevenson P.C., Veitch N.C. // Phytochemistry. — 1999. — Vol. 48. — Iss. 6. — P. 995-1001.

УДК 582.736:57.086.2

МАКРО- И МИКРОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ТРАВЫ НУТА ОБЫКНОВЕННОГО

А.В.Черкашина, О.В.Гамуля, С.В.Ковалев

Проведены макро- и микроскопические исследования травы нута обыкновенного и установлены основные морфолого-анатомические признаки, которые будут использованы при разработке соответствующих разделов АНД на растительное сырье.

UDC 582.736:57.086.2

THE MACRO- AND MICROSCOPIC RESEARCH OF CHICK-PEA HERB

A.V.Cherkashina, O.V.Gamulya, S.V.Kovalyov

The macroscopic and microscopic examination of chick-pea (*Cicer arietinum* L.) herb has been carried out. The basic individual morphological and anatomical features that will be used in developing the analytical normative documentation have been determined.

Рекомендована д.ф.н., професором В.С.Кисличенко

УДК 615.322:582.736].001

ХРОМАТО-МАС-СПЕКТРОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ КОМПОНЕНТІВ ЕФІРНОЇ ОЛІЇ БУРКУНУ ЛІКАРСЬКОГО

А.М.Ковальова, І.В.Грудько, А.М.Комісаренко, О.М.Кошовий

Національний фармацевтичний університет

Вперше досліджено компонентний склад ефірних олій листя та квіток буркуну лікарського. Хромато-мас-спектрометричним методом в ефірній олії квіток *Melilotus officinalis* встановлено наявність сесквітерпеноїдів близько 23%. Листя *Melilotus officinalis* переважно накопичує β-іонон, кумарин, гексагідрофарnezилацетон та сквален.

Melilotus officinalis — буркун лікарський є дво-річною трав'янистою рослиною сімейства *Fabaceae*. В офіційній медицині застосовується як кумариномісна сировина, що проявляє гіпокоагулянтні, антиагрегаційні, антиоксидантні, гепатопротекторні, адаптогенні властивості та використовується при судинних та серцево-судинних захворюваннях, захищає та відновлює внутрішню оболонку кровоносних і лімфатичних судин, завдяки чому попереджує утворення тромбів, емболії та покращує функціональний стан після радіоактивного опромінення [10]. У народній медицині трава буркуну використовується при фіброміомах, зовнішньо — при запальних захворюваннях шкіри.

Вид *Melilotus officinalis* L. є фармакопейним у Великобританії, Нідерландах, Німеччині, Польщі, Австрії, Румунії та Росії. Як сировина використовуються квітконосні верхівки довжиною до 30 см та бокові пагони [6, 7, 9, 10, 11]. Стандартизацію сировини проводять за хроматографічною ідентифікацією кумарину та дикумарину, визначенням деяких числових показників: золи загальної та золи нерозчинної у кислоті хлороводневій та екстрактивними речовинами. В Україні на сьогодні діють ТУ ГОСТ 14101-69, за якими проводиться тільки мікро- та макроскопічний аналіз, визначаються вологість, зола загальна та різні домішки, яких повинно бути не більше 10%.

Раніше нами було проведено рідинно-рідинне фракціонування трави буркуну лікарського розчинниками, полярність яких збільшується. Досліджувались біологічно активні речовини хлороформної, етилацетатної, етилацетатно-спиртової та бутанольної фракції. Методом тонкошарової хроматографії ідентифіковані флавоноїди, кумарини та гідроксикоричні кислоти [1, 3, 4, 12, 13].

Метою цього дослідження було встановлення компонентного складу ефірних олій, отриманих з квіток та листя *Melilotus officinalis*.

Об'єктами нашого дослідження були квітки та листя буркуну лікарського, заготовлені у Харківській області влітку 2008 р.

Експериментальна частина

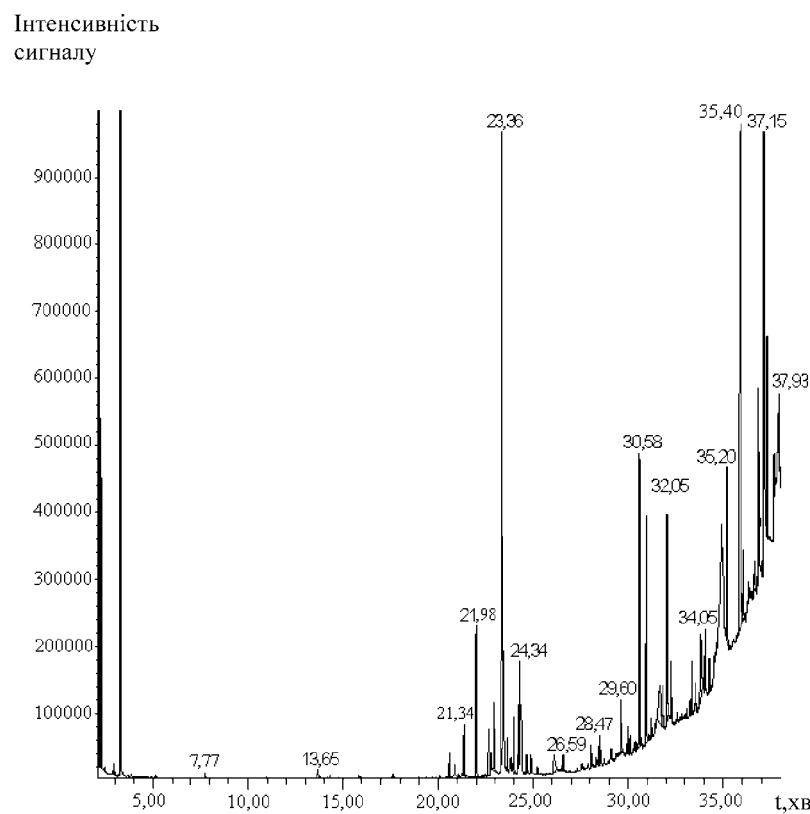
Для відгонки ефірної олії використовували метод Виноградова [5]. Цей метод дозволяє отримати ефірну олію з невеликої кількості сировини та найбільш повно екстрагувати компоненти ефірної олії для подальшого якісного та кількісного аналізу.

Склад ефірних олій досліджували на хроматографі Agilent Technology 6890N з мас-спектрометричним детектором 5973N. Умови аналізу: хроматографічна колонка кварцована капілярна HP-5MS. Довжина колонки 30 м. Внутрішній діаметр — 0,25 мм. Газ-носій — гелій. Швидкість газу-носія — 1 мл/хв. Об'єм проби — 0,1-0,5 мкл (для розчинів ефірної олії). Введення проби з поділом потоку 1/50. Температура термостату складає 50°C з програмуванням від 4°C/хв до 220°C. Температура детектора і випарника — 250°C [2].

Результати та їх обговорення

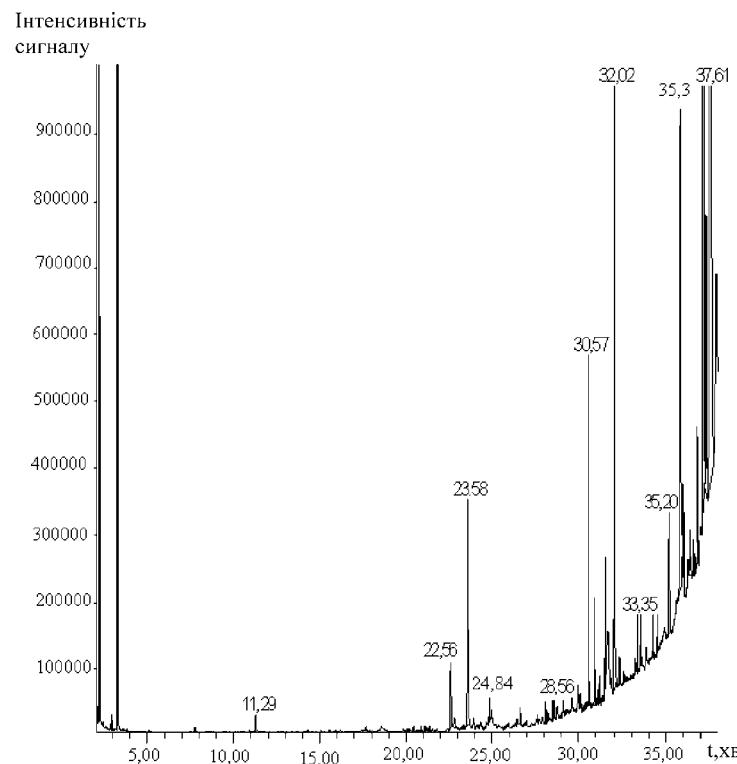
Одержані спектри розглядали як на основі загальних закономірностей фрагментації молекул органічних сполук під дією електронного удару, так і шляхом порівняння отриманих результатів з показниками у мас-спектральній бібліотеці бази даних NIST02 (більше 174000 речовин). Перед проведенням пошуку для кожного хроматографічного піку розраховували усереднений мас-спектр, від якого віднімали спектр фону [7].

Ідентифікацію сполук проводили шляхом порівняння одержаних мас-спектрів хроматографічного піку з мас-спектрами еталонних сполук з найбільшою вірогідністю ідентифікованих програмою розпізнавання на масиві спектрів бази даних. Кількісний вміст розраховували за відношенням площі піків компонентів до суми площ усіх піків на хроматограмі (метод нормалізації). Індекси утримання (ІУ) компонентів розраховували за результатами контрольних аналізів ефірних олій з додаванням суміші нормальних алканів (C10-C18).

Рис. 1. Мас-спектр ефірної олії квіток *Melilotus officinalis*.

У результаті в ефірній олії квіток буркуну лікарського виявлено 36 сполук, з яких ідентифіковано 30. Мас-спектр ефірної олії квіток *Melilotus officinalis* наведено на рис. 1.

В ефірній олії листя буркуну лікарського виявлено 28 сполук, з яких ідентифіковано 22. Мас-спектр ефірної олії листя *Melilotus officinalis* представлено на рис. 2.

Рис. 2. Мас-спектр ефірної олії листя *Melilotus officinalis*.

Таблиця

Компонентний склад ефірних олій *Melilotus officinalis*

Назва біологічно активної речовини	Індекс утримання, хв	Компонентний склад олії квіток, %	Компонентний склад олії листя, %
Декан	7,76	0,05	
2,6-Диметилциклогексанол	11,29		0,22
Терпінен-4-ол	13,64	0,19	
β-Дамаскенон	20,41		0,05
Тетрадекан	20,84		0,07
Цис-α-бергамотен	21,34	0,84	
β-Дамаскон	21,35		0,11
Транс-α-бергамотен	21,98	2,48	
Кумарин	22,55	0,22	1,00
β-Фарнезен	22,64	1,41	
α-Фарнезен	22,94	0,71	
γ-Куркумен	23,36	10,57	
Ar-куркумен	23,47	1,95	
β-Іонон	23,58		3,09
β-Бісаболен	24,23	0,92	
β-Сесквіфеландрен	24,69	0,63	
Транс-γ-бісаболен	24,91	0,30	
Додеканова кислота	26,11	0,55	
Гексадекан	26,59	0,23	0,16
Гептадекан	28,46	0,24	0,23
Тетрадеканова кислота	29,59	0,88	
Октадекан	29,94	0,22	
Гексагідрофарнезилацетон	30,57	2,97	2,39
Фталат	30,91	2,64	0,84
5,9,13-Пентадекатрієн-2-он	31,48		0,85
Пальмітоолеїнова кислота	31,82	0,69	
Фталат 1	32,02		5,50
Пальмітинова кислота	32,05	4,63	
Етилпальмітат	32,28	0,44	
Хенейкозан	33,35	0,49	0,37
Фітол	33,54		0,68
Етилліноленат	34,05	0,64	
Докозан	34,30		0,40
Трикозан	35,19	1,76	1,93
Сквален	35,88	34,53	10,76
Тетракозан	36,04	0,77	0,90
Пентакозан	36,85	1,36	1,05
Стероїдна речовина	37,15	17,78	29,49
Фталат 2	37,32	1,81	4,43
Невідома речовина	37,60		33,65

Загалом в ефірних оліях квіток та листя буркуну лікарського ідентифіковано близько 40 сполук та визначено їх кількісний вміст. Результати наведені у таблиці.

В ефірній олії квіток *Melilotus officinalis* сесквiterпеноїди складають близько 23%. Серед моноциклических сесквітерпеноїдів виявлені транс- γ -бісаболен, β -seskвіфеландрен, β -бісаболен, аг-куркумен та γ -куркумен.

В ефірній олії листя *Melilotus officinalis* переважають β -іонон, кумарин, гексагідрофарнесилацетон, сквален. Визначені компоненти ефірних олій проявляють протизапальну, антиоксидантну, спазмолітичну та антикоагулянтну дію.

ВИСНОВКИ

1. Вперше досліджено компонентний склад ефірних олій листя та квіток буркуну лікарського. Виявлено близько 40 речовин, з них ідентифіковано 39.

2. Основними компонентами ефірної олії квітів *Melilotus officinalis* є сесквітерпеноїди, які складають близько 23%, та сквален. У зразках досліджуваних ефірних олій вміст кумарину становить 0,22%.

3. Листя *Melilotus officinalis* переважно накопичує β -іонон, кумарин, гексагідрофарнесилацетон та сквален. Вміст кумарину в ефірній олії листя складає 1%.

ЛІТЕРАТУРА

1. Грудько І.В., Ковальова А.М., Комісаренко А.М. Дослідження етилацетатної фракції *Melilotus officinalis* / "Актуальні питання створення нових лікарських засобів": Матер. Всеукр. наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених. 16-17 квітня 2008 р. — Х.: Вид-во НФаУ, 2008. — С. 51.
2. Ковальова А.М., Грудько І.В. Дослідження ефірної олії трави *Melilotus officinalis* / Фармакогнозія ХXI століття. Досягнення і перспективи: Тези доп. Ювілейної наук.-практ. конф. за міжнар. участі (м. Харків, 26 березня 2009 р.). — Х.: Вид-во НФаУ, 2009. — С. 100.
3. Ковалева А.М., Грудько І.В., Комісаренко А.Н., Гончаров Н.Н. Изучение ароматических соединений в этилацетатной фракции травы *Melilotus officinalis* / XVI Росс. нац. конгр.: "Человек и лекарство". Сб. матер. конгр. (тезисы докл.). — М., 2009. — С. 674.
4. Ковалева А.М., Грудько І.В., Комісаренко А.Н. Исследование БАВ хлороформной фракции *Melilotus albus* и *Melilotus officinalis* / XV Росс. нац. конгр. "Человек и лекарство". Сб. матер. конгр. (тезисы докл.). 18-19 апреля 2008 г. Москва. — С. 52.
5. Черногород Л.Б., Виноградов Б.А. // Раст. ресурсы. — 2006. — Т. 42, вып. 2. — С. 61-68.
6. British Herbal Pharmacopeia. — 4-th Ed. — 1996. — P. 212.
7. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). European Medicines Agency. *Melilotus officinalis* (L.) Lam., herba. Assessment Report for the Development of Community Monographs and for Inclusion of Herbal Substance(S), Preparation(S) or Combinations Thereof in the List. — London, 2008.
8. European Pharmacopoeia. 4-th Ed. — Strasbourg: Council of Europe, 2002. — 2416 p.
9. Herbal Drugs and phitopharmaceuticals. A Handbook for Practice on a Scientific Basis With Reference to German Commission E Monographs 2-nd Ed. — Medpharm Sci. Publishers. — 2004. — 708 p.
10. Martino E., Ramaiol I., Urbano M. et al. // J. of Chromatography A. — 2006. — №1125. — P. 147-151.
11. Newman D.J., Cragg G.M., Snader K.M. // J. Nat. Prod. — 2003. — Vol. 66. — P. 1022-1037.
12. Smyth F.W., Ramachandran V.N., Hack C.J. et al. // Anal. Chim. Acta. — 2006. — №2. — P. 201-210.
13. Wagner H., Bladt S. Plant drug analysis: A thin layer Chromatography Atlas. — 2-nd Ed. — Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 1995. — 384 p.

УДК 615.322:582.736].001

ХРОМАТО-МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОМПОНЕНТОВ ЭФИРНОГО МАСЛА ДОННИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО

А.М.Ковалева, И.В.Грудько, А.Н.Комісаренко, О.Н.Кошевої

Впервые исследован компонентный состав эфирных масел листьев и цветков донника лекарственного. Хромато-масс-спектрометрическим методом в эфирном масле цветков *Melilotus officinalis* установлено наличие около 23% сесквитерапеноидов. Листья *Melilotus officinalis* преимущественно накапливают β -ионон, кумарин, гексагидрофарнесилацетон и сквален.

UDC 615.322:582.736].001

THE STUDY OF THE COMPONENTS OF ESSENTIAL OILS OF *MELILOTUS OFFICINALIS* BY THE CHROMATO-MASS-SPECTROMETRY METHOD

A.M.Kovalyova, I.V.Grudko, A.N.Komissarenko, O.N.Koshcheyov

For the first time the component composition of essential oils of *Melilotus officinalis* leaves and flowers has been studied. The presence of about 23% sesquiterpenoids in essential oils of *Melilotus officinalis* flowers has been identified by the chromatо-mass-spectrometry method. *Melilotus officinalis* leaves accumulate mainly β -ionon, coumarin, hexahydroxyfarnesylacetone and squalene.

Рекомендована д.ф.н., проф. В.М.Ковалевим

УДК 615.322:547.913(571)

ДОСЛІДЖЕННЯ КОМПОНЕНТНОГО СКЛАДУ ЕФІРНИХ ОЛІЙ ANETHUM GRAVEOLENS L. ТА APIUM GRAVEOLENS L.

I.I.Тернінко, В.С.Кисличенко, О.М.Александров

Луганський державний медичний університет
Національний фармацевтичний університет

З плодів *Anethum graveolens* L. та коренів *Apium graveolens* L. методом гідродистиляції були отримані ефірні олії, вихід яких склав 1,1% для плодів кропу та 0,05% для коренів селери. Якісний склад ефірних олій визначали за допомогою хромато-мас-спектрометричного методу на газовому хроматографі марки Hewlett-Packard 6890GC з мас-селективним детектором 5973N. У результаті експерименту було ідентифіковано 14 та 15 компонентів ефірних олій кропу та селери відповідно та встановлено їх кількісний вміст.

Кроп запашний (*Anethum graveolens* L.) — однорічна, а селера запашна (*Apium graveolens* L.) в дикорослому вигляді — дворічна (в культурі селера зазвичай однорічна) трав'янисті рослини з родини селерові — Apiaceae.

Кроп у дикому вигляді зустрічається майже по всій європейській частині СНД. Культивується як городня, харчова і лікарська культура та місцями дичавіє. Селера в дикому вигляді розповсюджена на півдні України. Культивується переважно як сільськогосподарська та пряно-ароматична харчова культура [2, 6].

В офіційній медицині настій плодів кропу запашного застосовується в якості відхаркувального та вітрогінного засобу [10]. В народній медицині його застосовують для профілактики стенокардії, при сечокам'яній хворобі, а також в якості засобу, що збуджує апетит і збільшує кількість молока у жінок, що годують. Свіже листя застосовують при гіпохромній анемії [4]. Виявляє антиоксидантну активність [9].

У якості лікарської рослинної сировини у селери запашної застосовують корені. Особливо заслуговує на увагу селера в геріатричній практиці. Народна медицина рекомендує застосовувати її в якості сечогінного, протизапального засобу при захворюваннях нирок, сечового міхура, предміхурової залози, набряках та поліартриті. Плоди селери збуджують апетит, покращують травлення та показані при цукровому діабеті. Сік селери призначають у комплексній терапії для профілактики онкологічних захворювань [2, 5].

Хімічний склад рослин, що вивчаються, відрізняється вмістом різних груп біологічно активних речовин. Так, за даними літератури [2-4], кроп та селера містять 2,5-4% та 1,5-3% ефірної олії відповідно. Основними компонентами ефірних олій є ациклічні та моноциклічні монотерпеноїди, а саме лімонен, феландрен та карвон. Всі органи досліджуваних рослин містять фурохромони, такі як келін та віснагін, флавоноїди та багато жирної олії [3, 5].

Але дані літератури щодо складу ефірної олії кропу, зокрема кількісного вмісту основних компонентів, фрагментарні та суперечливі. Дані щодо компонентного складу ефірної олії селери в літературі взагалі відсутні. Тому ми поставили собі за мету дослідити компонентний склад ефірних олій досліджуваних рослин та встановити їх кількісний вміст з метою стандартизації сировини та препаратів на її основі.

Матеріали та методи

Об'єктом дослідження було обрано плоди кропу та корені селери, що були заготовлені в Луганській області у серпні-вересні 2008 р. від культивованих рослин.

Ефірну олію отримували з подрібненої сировини методом гідродистиляції [11]. Після висушування ефірної олії над безводним натрієм сульфатом протягом 12 год встановлено її вміст у перерахунку на вагові відсотки.

Якісний склад та кількісний вміст компонентів ефірних олій визначали за допомогою хромато-мас-спектрометричного методу. Дослідження проводили на газовому хроматографі марки Hewlett-Packard 6890 GC з мас-селективним детектором 5973N. Компоненти розділяли на кварцовій капілярній колонці фірми "Hewlett-Packard (HP 19091J-433 HP-5)" довжиною 60 м з внутрішнім діаметром 0,25 мм, обробленій полістиленгліколем [1]. Застосовували програмування температури колонки: початкова температура складала 60°C, кінцева — 240°C. Тривалість розгонки (від початкової до кінцевої ізотермічної ділянки температурної програми) складала 60 хв. Швидкість розгортки — 3°/1хв. Об'єм проби складав 0,3 мкл з

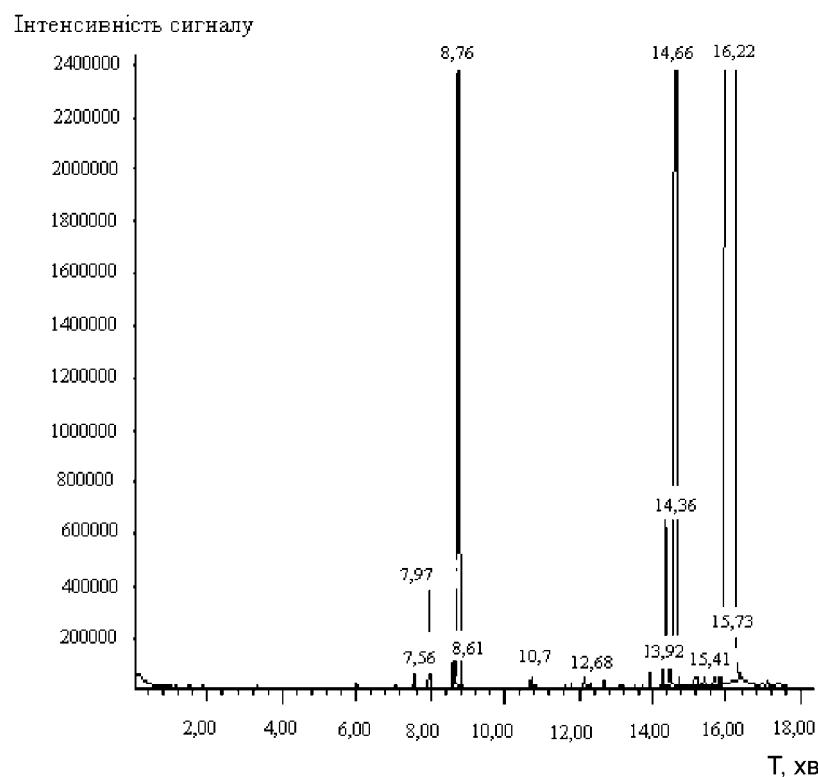


Рис. 1. Хроматограма ефірної олії плодів кропу.

коєфіцієнтом розділу потоку 1:15 та тиском на вході в колонку 40 кПа; газ-носій — гелій. Сканування проводилось у діапазоні 38–300 а.о.м. Час запису — 0,5 с.

Одержані спектри розглядали на основі загальних закономірностей фрагментації молекул орга-

нічних сполук під дією електронного удару та шляхом пошуку у мас-спектральній бібліотеці баз даних “Flavor 2.L.” та “NIST 98 L.” [8].

Перед проведенням пошуку для кожного хроматографічного піку обчислювався усереднений мас-спектр, від якого віднімали спектр фону. Іден-

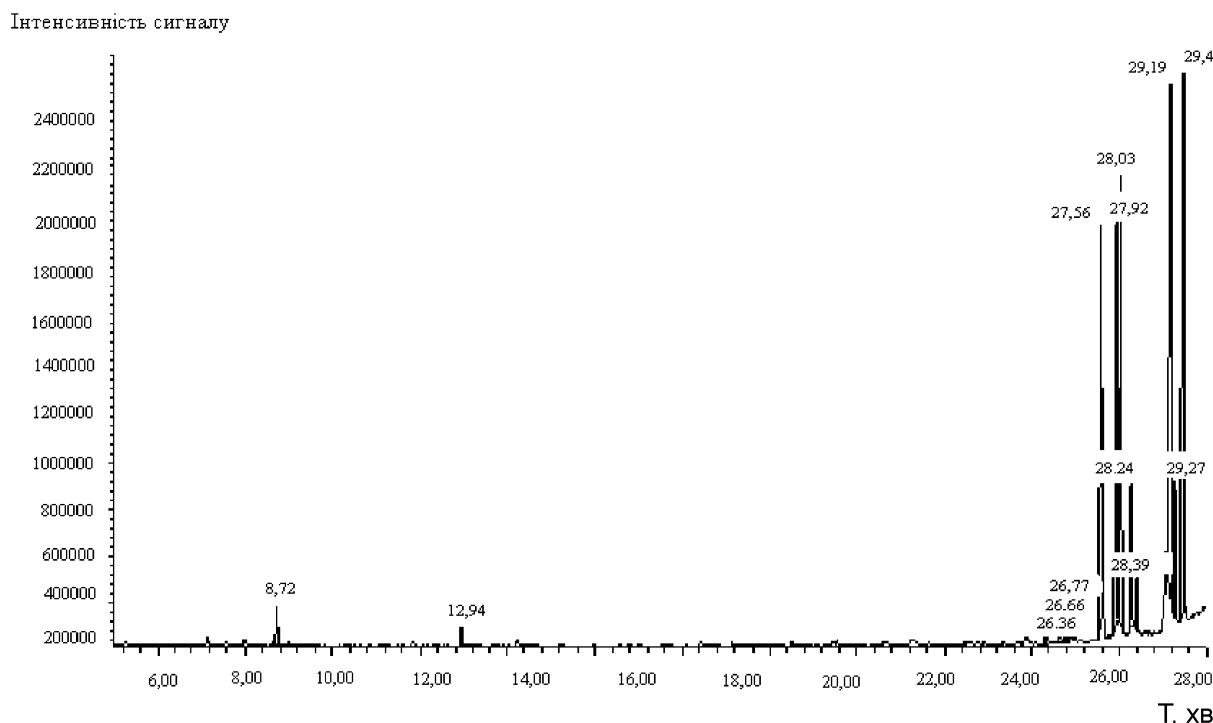


Рис. 2. Хроматограма ефірної олії коренів селери.

Таблиця

Кількісний вміст компонентів ефірних олій плодів кропу та коренів селери

Назва сполуки	Індекс утримування		Вміст, %
	у плодах кропу	у коренях селери	
Мірцен	7.56	0,08	—
α -Феландрен	7.97	0,64	—
<i>p</i> -Цимен	8.61	0,17	—
Лимонен	8.75	12,34	1,17
<i>o</i> -Алілтолуол	10.70	0,07	—
цис-Лимоненоксид	12.13	0,12	—
Камфора	12.68	0,09	—
Амілбензол	12.94	—	0,63
Кропний ефір	13.92	0,13	—
цис-Дигідрокаргон	14.36	1,89	—
транс-Дигідрокаргон	14,66	15,15	—
транс-Дигідрокарвеол	15.20	0,33	—
транс-Карвеол	15.40	0,10	—
цис-Дигідрокарвеол	15.72	0,51	—
Каргон	16.22	68,38	—
Невідома речовина	25.88	—	0,24
Спатуленол	26.29	—	0,19
Каріофіленоксид	26.36	—	0,36
Невідома речовина	26.65	—	0,62
Невідома речовина	26.76	—	1,25
Невідома речовина	27.56	—	11,58
Бутилфталід	27.91	—	14,03
Октилциклогексен	28.03	—	14,42
Бутиліденфталід	28.24	—	3,96
1,1-Диметил-5-окси-1,3-дигідроізобензо-фуранон-3	28.38	—	1,43
3-Метилбутилфталід	29.19	—	25,51
Бутилідендигідрофталід	29.27	—	3,14
2-Метилбутилфталід	29.46	—	21,40

тифікацію сполук проводили при порівнянні одержаних мас-спектрів хроматографічного піку з мас-спектрами еталонних сполук з найбільшою вірогідністю ідентифікованих програмою розпізнавання на масиві спектрів бази даних. Мас-спектри від-

повідних хроматографічних піків були ідентифіковані шляхом порівняння з мас-спектрами еталонних сполук та обробки даних.

Кількісний вміст компонентів ефірної олії розраховували за відношенням площі піків компонентів до суми площ усіх піків на хроматограмі (метод нормалізації) [7].

Результати та їх обговорення

Вихід ефірної олії з плодів кропу складав 1,1%, а з коренів селери — 0,05%. Ефірні олії кропу та селери являють собою маслянисті рідини світло-жовтого кольору з різким та стійким ароматним запахом і пекучим смаком.

Хроматограму ефірної олії з плодів кропу представено на рис. 1. Хроматограму ефірної олії коренів селери представлено на рис. 2.

Експериментально було ідентифіковано 14 компонентів ефірної олії плодів кропу та 15 компонентів ефірної олії коренів селери. Результати, які були отримані у ході дослідження, наведені у таблиці. Як видно з таблиці, для ефірних олій кропу та селери характерна наявність лише однієї спільної речовини, а саме лимонену. В найбільшій кількості в ефірній олії плодів кропу міститься карпон (68,38%), транс-дигідрокарпон (15,15%) та лимонен (12,34%). Ефірна олія коренів селери відрізняється від інших ефірних олій переважним вмістом похідних класу фталідів, що і зумовлюють її різкий та специфічний запах, а саме в найбільшій кількості характерна наявність 2- та 3-метилбутилфталідів (21,40% та 25,51% відповідно), октилциклогексену (14,42%) та бутилфталіду (14,03%). Також в ефірній олії селери було ідентифіковано 4 невідомих речовини, кількість однієї з яких складає 11,58%.

ВИСНОВКИ

1. Хромато-мас-спектрометричним методом проведено дослідження якісного складу та кількісного вмісту компонентів ефірних олій плодів кропу та коренів селери, що були заготовлені від культивованих рослин у Луганській області.

2. Визначено наявність 14 сполук терпеноїдної природи в ефірній олії плодів кропу, серед яких найбільше карпону, транс-дигідрокарпону та лимонену.

3. Встановлено наявність 15 сполук в ефірній олії коренів селери, переважно з класу фталідів, що і зумовлюють її різкий та специфічний запах, а саме в найбільшій кількості характерна наявність 2- та 3-метилбутилфталідів, октилциклогексену та бутилфталіду.

ЛІТЕРАТУРА

1. Кисличенко О.А., Ковалев А.М., Комісаренко А.М. та ін. // Вісник фармації. — 2007. — №3 (51). — С. 18-20.
2. Лекарственные свойства сельскохозяйственных растений / Б.М. Коршиков, Г.В. Макарова, Н.Л. Налетко и др.; Под ред. М.И. Борисова, С.Я. Соколова. — 2-е изд., перераб. и доп. — Мн: Ураджай, 1985. — 272 с.

3. Максимов В.В., Алза Н.А., Вешкурова О.И. и др. // Химия природ. соед. — 2006. — №4. — С. 394.
4. Сидора Н.В., Красникова Т.А. // Провизор. — 2002. — №17. — С. 40-41.
5. Яиченко П.С., Ковалевова А.М., Георгієвський Г.В. та ін. // Фармаком. — 2004. — №4. — С. 46-56.
6. Ben-Erik van Wyk, Michael Wink. Medicinal Plants of the World. — Pretoria: Briza publications, 2004. — 480 p.
7. Davides N.W. // J. Chromatogr. — 1990. — Vol. 503. — P. 1-24.
8. Kyslychenko A.A., Dyakonova Ya.V., Alexandrov A.N. et al. // Herba Polonica. — 2008. — Vol. 54, №4. — P. 62-67.
9. Satyanarayana S., Sushruta K., Sarma G.S. et al. // J. of Herbal Pharmacotherapy. — 2004. — Vol. 4, №2. — P. 1-10.
10. Teuscher E. Medicinal Spices: A Handbook of Culinary Herbs, Spices, Spice Mixtures and Their Essential Oils. — Medpharm Scientific Publishers, Stuttgart, 2006. — 459 p.
11. The British Pharmacopoeia. — 1993. — Vol. 2, ah XVI B.A.P. — P. 184-190.

УДК 615.322:547.913(571)

ИССЛЕДОВАНИЕ КОМПОНЕНТНОГО СОСТАВА ЭФИРНЫХ МАСЕЛ ANETHUM GRAVEOLENS L. И APIUM GRAVEOLENS L.

И.И.Тернико, В.С.Кисличенко, А.Н.Александров
Из плодов Anethum graveolens L. и корней Apium graveolens L. методом гидродистилляции были получены эфирные масла, выход которых составил 1,1% для плодов укропа и 0,05% для корней сельдерея. Качественный состав эфирных масел определяли при помощи хромато-масс-спектрометрического метода на газовом хроматографе марки Hewlett-Packard 6890GC с масс-селективным детектором 5973N. В результате эксперимента было идентифицировано 14 и 15 компонентов эфирных масел укропа и сельдерея соответственно и установлено их количественный состав.

UDC 615.322:547.913(571)

THE STUDY OF THE COMPONENT COMPOSITON OF ESSENTIAL OILS FROM ANETHUM GRAVEOLENS AND APIUM GRAVEOLENS

I.I.Terninko,V.S.Kislichenko, A.N.Alexandrov
The essential oils were obtained from Anethum graveolens L. fruits and Apium graveolens L. roots by the method of hydrodistillation. Their yield was 1.1% for Anethum graveolens L. fruits and 0.05% for Apium graveolens L. roots. The chemical composition of the essential oils was determined by chromat-mass-spectrometric analysis performed on Hewlett-Packard 6890GC gas chromatographer with a mass-selective detector 5973N. As the result of the experiment 14 and 15 individual components in Anethum graveolens L. fruits and Apium graveolens L. Roots, respectively, have been identified and their quantitative composition have been determined.

Рекомендована д.х.н., професором В.В.Болотовим

УДК 615.065:54.061/062:547.712.22:001.8

РОЗРОБКА УМОВ ІЗОЛЮВАННЯ ФЛУОКСЕТИНУ З КРОВІ

С.В.Баюрка, С.А.Карпушна, В.С.Бондар

Національний фармацевтичний університет

Розроблена методика рідинно-рідинної екстракції флуоксетину з крові хлороформом з лужного середовища, що дозволяє виділити з плазми крові $22,80 \pm 1,83\%$, а з осаду крові після відокремлення його від плазми ще додатково $19,72 \pm 2,27\%$ флуоксетину. Виявлення та кількісне визначення препарату в екстрактах проводили за допомогою кольорових реакцій, тонкошарової хроматографії, УФ-спектроскопії, екстракційної фотометрії за реакцією утворення іонного асоціату з кислотним азобарвником метиловим оранжевим.

Флуоксетин ((\pm)-N-метил-3-феніл-3-(*пара*-трифторметил)феноксипропіламіну гідрохлорид) — новий антидепресант, за механізмом фармакологічної дії належить до селективних інгібіторів зворотнього захвату серотоніну [2], характеризується відносно невисокою токсичністю [3, 5, 10], що обумовило його широке застосування в медичній практиці [2, 9, 12].

Останнім часом зареєстровано неодноразові випадки гострих та смертельних отруєнь флуоксетином [3, 4, 5, 6, 7, 8, 11], токсичні концентрації препарату в крові при цьому становили від 1,3 до 6,8 мг/л [6, 11]. Головними симптомами отруєння флуоксетином є атаксія, загальмованість, розгубленість, відчуття неспокію, гіперфлексія, тремор, кома, можуть спостерігатися порушення серцевої діяльності [10]. Таким чином, клінічна картина отруєння флуоксетином нехарактерна, тому важливе значення для діагностики отруєнь мають результати лабораторно-токсикологічного дослідження біологічних рідин (крові, сечі) на вміст у них зазначеного препарatu. В літературі наведені дані [1] по виділенню флуоксетину з крові методом рідинно-рідинної екстракції хлороформом з лужного середовища, ефективність наведеної методики становила 38,5%.

Згідно з іншими літературними даними [6] флуоксетин характеризується високим ступенем зв'язування з білками біологічного об'єкту (до 94,5%). На наш погляд, підвищити ступінь вилучення флуоксетину з крові можна додатковим дослідженням осаду, що утворюється після відокремлення форменних елементів крові, що й стало предметом нашого дослідження.

Матеріали та методи

Методика ізоляції флуоксетину з крові. До 10 мл донорської крові додавали водні розчини препарату, які містили від 50 до 200 мкг флуоксетину, перемішували і залишали на добу. Через добу до 10 мл модельної суміші флуоксетину з кров'ю додавали 10 мл 10% водного розчину кислоти трихлорацетатної і перемішували. Після цього суміш центрифугували на протязі 15 хв зі швидкістю 3000 об/хв. Центрифугат зливали, переносили до ділильної лійки та двічі екстрагували домішки діетиловим ефіром по 10 мл кожного разу. Фазу органічного розчинника відкидали і у подальшому не досліджували. Кислий центрифугат підлигували до pH 8-9 20 % розчином натрію гідроксиду і три рази екстрагували флуоксетин хлороформом. Одержані “лужні” хлороформні витяжки об'єднували, фільтрували через фільтр з 0,5 г безводного натрію сульфату та переносили до мірної колби об'ємом 50 мл і доводили до позначки хлороформом.

Для виявлення та кількісного визначення в отриманих екстрактах флуоксетину з мірної колби відбирали 10-25 мл хлороформних розчинів, випаровували органічний розчинник до об'єму 1-2 мл та чинили так, як зазначено нижче.

Враховуючи те, що флуоксетин мав порівняно невисокий вихід при його ізоляції з крові, ми досліджували окремо осад, який залишився після відокремлення надосадової рідини. Осад зі стакану для центрифугування зважували і переносили до порцелянової ступки, де його розтирали з потрійною кількістю безводного натрію сульфату до отримання однорідної сипкої маси, яку потім переносили до скляної колонки висотою 25 см з діаметром 1 см. Перед заповненням колонки в ній вміщували невеличкий ватний тампон для запобігання попадання розтертої маси у скляний кранік. Легким постукуванням по колонці сипку масу ущільнювали. Над колонкою закріплювали ділільну лійку, що вміщувала 50 мл хлороформу, який пропускали через колонку зі швидкістю 60-80 крапель за хвилину. Отриману хлороформну витяжку випаровували у порцеляновій чашці до суха на водяній бані при температурі не вище 40°C. Отриманий екстракт містив значну кількість

супутніх домішок з біологічною рідини, які заважали проведенню ідентифікації та кількісного визначення флуоксетину в екстрактах. Так, при проведенні кількісного визначення флуоксетину у витяжках екстракційно- фотометричним методом утворювались стійкі емульсії, що не давало можливості провести аналіз екстракту. Для видалення співекстрактивних речовин ми проводили додаткове екстракційне очищення витяжок. Для цього сухий залишок розчиняли у 20 мл 0,1 М розчину кислоти хлоридної і переносили до ділильної лійки, куди додавали 10 мл діетилового ефіру і суміш збовтували протягом 5 хв, а потім органічну фазу відокремлювали і відкидали. Очистку витяжки діетиловим ефіром проводили ще раз. Після цього кислу витяжку підлагувували 10% розчином натрію гідроксиду до pH 8-9 і три рази екстрагували хлороформом по 10 мл кожного разу. Хлороформні екстракти фільтрували через паперовий фільтр, який вміщував 0,5 г безводного натрію сульфату, об'єднували і переносили до мірної колби об'ємом 50 мл.

Виявлення флуоксетину в отриманих екстрактах проводили за допомогою тонкошарової хроматографії (ТШХ), УФ-спектроскопії, кольорових реакцій.

Для хроматографування використовували хроматографічні пластинки Сорбліл (силікагель ПТСХ-П-А, фракція 5-17 мкм, розмір 10×10 см). Від 5 до 15 мл хлороформної витяжки випаровували до мінімального об'єму (0,05 мл) і наносили в одну точку на лінію старту хроматографічної пластинки. На відстані 2 см від вказаної точки наносили розчин "свідка" флуоксетину (10 мкг у пробі). У третю точку наносили 5 мл випареної витяжки, одержаної у "холостому" досліді. Хроматограми розвивали з використанням системи рухомих розчинників метанол — амонію гідроксид 25% розчин (100:1,5). Після цього пластинки висушували на повітрі і проявляли за допомогою реактиву Драгендорфа у модифікації за Мунье (жовтогарячий колір плям флуоксетину на жовтому фоні; чутливість виявлення флуоксетину складала 0,25 мкг препарату у пробі). Плями флуоксетину, виділеного з печінки, та флуоксетину-стандарту за величинами R_f співпадали та складали 0,42±0,02. Витяжки з "холостих" дослідів не давали плям з вказаними значеннями R_f.

При виявленні флуоксетину у витяжках за допомогою кольорових реакцій як реагенти використовували кислоту сульфатну концентровану (коричневе забарвлення), реактиви Лібермана (коричневе забарвлення), Манделіна (синє забарвлення), Фреде (синє забарвлення). Паралельно проводили контрольні досліди зі стандартним розчином флуоксетину в хлороформі (10 мкг/мл) та витяжкою з "холостого" досліду.

УФ-спектроскопічне дослідження флуоксетину, виділеного з крові, проводили після додатко-

вого очищення екстрактів методом ТШХ. Для цього елюювали флуоксетин метанолом з непроявленої смуги хроматограми на рівні, що відповідав місцю знаходження плями "свідка" флуоксетину. Елюат випаровували та сухий залишок розчиняли в 0,1 М розчині кислоти хлоридної. УФ-спектр одержаного розчину був аналогічним спектру розчину стандарту флуоксетину в 0,1 М розчині кислоти хлоридної та мав смуги поглинання при $\lambda_{\text{max}} = 265 \pm 2$ нм та 276 ± 2 нм.

Кількісне визначення флуоксетину у витяжках проводили екстракційно- фотометричним методом за реакцією утворення іонних асоціатів препарату з метиловим оранжевим та розраховували вміст флуоксетину в екстрактах за допомогою градуювального графіка.

Для побудови градуювального графіка використовували стандартний розчин флуоксетину в хлороформі, що містив 100 мкг препарату в 1 мл. У ділильні лійки вносили по 5 мл ацетатного буферного розчину з pH 4,6, по 5 мл 0,05% розчину метилового оранжевого і додавали по 0,1; 0,2; 0,3; 0,4; 0,5; 0,6; 0,7; 0,8; 0,9; 1,0; 1,2 мл стандартного розчину флуоксетину. Додавали хлороформ до загального об'єму органічного розчинника 15 мл. Суміш у ділильних лійках збовтували протягом 5 хв за допомогою апарату для струшування рідин і залишали на 10 хв для розділення фаз. Збирали по 14 мл хлороформних витяжок, відкидаючи їх перші порції (близько 1 мл), до яких додавали по 2 мл 1% розчину кислоти сульфатної в абсолютному етанолі.

Оптичну густину отриманих розчинів, забарвлених у червоний колір, вимірювали за допомогою фотоелектроколориметра КФК-2 (світлофільтр зелений з $\lambda_{\text{eff}} = 540 \pm 10$ нм; кювета з товщиною шару рідини 10 мм). Як розчини порівняння використовували "холости" досліди (метиловий оранжевий не екстрагується хлороформом в інтервалі pH від 3 до 7).

Світлопоглинання забарвлених розчинів підлягало закону Бугера-Ламберта-Бера в межах концентрацій від 10 до 120 мкг флуоксетину в 14 мл кінцевого об'єму. Відносна помилка кількісного визначення не перевищувала 2,5%.

Результати та їх обговорення

У ході розробки методики виділення флуоксетину з крові попередньо було проведено осадження еритроцитарної маси додаванням 10% розчину кислоти трихлорацетатної з наступним центрифугуванням та екстрагування залишків супутніх речовин діетиловим ефіром з кислого середовища. У разі відсутності етапу осадження форменних елементів крові під час екстракції препарату органічними розчинниками з лужного середовища утворювались стійкі емульсії.

Для аналізу флуоксетину в хлороформних екстрактах, одержаних з осаду з крові, необхідне

Таблиця 1

Результати кількісного визначення флуоксетину, виділеного з плазми крові екстракційно-фотометричним методом (середнє з п'яти визначень)

Додано флуоксетину до 10 мл крові, мкг	Виділено флуоксетину		Метрологічні характеристики
	мкг	%	
50	12,25	24,50	
75	17,02	22,70	
100	24,10	24,10	
150	32,40	21,60	$\bar{X} = 22,80$ $S = 1,49$ $S_x = 0,66$ $\Delta X = 1,83$ $\varepsilon = 8,02$ $\bar{X} \pm \Delta X = 22,80 \pm 1,83$
200	42,20	21,10	

було додаткове екстракційне очищення, яке проводили як описано вище. Оптична густина розчинів, одержаних у "холостих" дослідах до та після додаткового очищення, знаходилась, відповідно, у межах 0,05-0,10 та 0,015-0,02 в області спектра, що відповідало максимуму світлопоглинання за-барвленіх розчинів іонних асоціатів флуоксетину з метиловим оранжевим).

Застосовані нами кольорові реакції, методи ТШХ та УФ-спектроскопії (останній після додаткового хроматографічного очищення) виявилися досить чутливими для виявлення досліджених нами меж концентрацій флуоксетину в біологічних рідинах.

Результати кількісних визначень флуоксетину, виділеного з плазми крові, а також з осаду крові після відокремлення його від плазми, наведені у

ЛІТЕРАТУРА

- Бур'ян Г.О. Хіміко-токсикологічне дослідження флуоксетину: Дис. ... канд. фармац. наук: 15.00.02. — Х., 2003. — С. 115-116.
- Машковский М.Д. Лекарственные средства: 15-е изд. — М.: ООО "Издательство Новая Волна", 2006. — С. 104-105.
- Bateman N.D. Antidepressants: Poisonous substances. — Amsterdam: Elsevier, 2007. — P. 587-589.
- Carson H.J. // J. Leg. Med. — 2007. — Vol. XXX. — P. 1-4.
- Cheeta S., Schifano F., Oyefeso A. et al. // Brit. J. Psychiatry. — 2004. — №184. — P. 41-47.
- Clark's analysis of Drugs and Poisons: 3-rd Ed. — Pharmaceutical Press, 2005 (CD).
- Gross R., Dannon P.N., Lepkifker E. et al. // Am. J. Emerg. Med. — 1998. — №16. — P. 328-329.
- Isbister G.K., Bowe S.J., Dawson A. et al. // J. Toxicol. Clin. Toxicol. — 2004. — №42. — P. 277-285.
- Mann J.J. // N. Engl. J. Med. — 2005. — №353. — P. 1819.
- Poisoning & Drug Overdose. Fourth Edition / Ed. K.R.Olson. — Zange Medical Books, Mc Graw-Hill, 2004. — P. 88-93.
- Randall C. Baselt. Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man. — California, Foster City: Chemical Toxicology Institute, 2000. — P. 476-478.
- Yildiz A., Gonul A., Tamam L. // Bull. Clin. Psychopharmacol. — 2002. — №12. — P. 194.

Таблиця 2

Результати кількісного визначення флуоксетину, виділеного з осаду крові після відокремлення його від плазми екстракційно-фотометричним методом (середнє з п'яти визначень)

Додано флуоксетину до 10 мл крові, мкг	Виділено флуоксетину		Метрологічні характеристики
	мкг	%	
50	9,60	19,20	$\bar{X} = 19,72$ $S = 1,83$ $S_x = 0,82$ $\Delta X = 2,27$ $\varepsilon = 11,84$ $\bar{X} \pm \Delta X = 19,72 \pm 2,27$
75	13,05	17,40	
100	22,20	22,20	
150	28,50	19,00	
200	41,60	20,80	

табл. 1 та 2, відповідно. Як видно, за допомогою запропонованої методики рідинно-рідинної екстракції з лужного середовища хлороформом з плазми крові можна виділити $22,80 \pm 1,83\%$, а з осаду крові після відокремлення його від плазми — ще додатково $19,72 \pm 2,27\%$ флуоксетину. Таким чином, аналіз осаду з крові на вміст в ньому антидепресанта підвищує ступінь ізолювання флуоксетину з зазначененої біологічної рідини.

ВИСНОВКИ

Розроблена методика рідинно-рідинної екстракції флуоксетину з крові хлороформом з лужного середовища, що дозволяє виділити з плазми крові $22,80 \pm 1,83\%$, а з осаду крові після відокремлення його від плазми — ще додатково $19,72 \pm 2,27\%$ флуоксетину.

УДК 615.065:54.061/062:547.712.22:001.8
РАЗРАБОТКА УСЛОВИЙ ИЗОЛИРОВАНИЯ ФЛУОКСЕТИНА ИЗ КРОВИ

С.В.Баюрка, С.А.Карпушина, В.С.Бондарь

Разработана методика жидкостно-жидкостной экстракции флуоксетина из крови хлороформом из щелочной среды, которая позволила выделить из плазмы крови $22,80 \pm 1,83\%$, а из осадка крови после отделения его от плазмы — еще дополнительно $19,72 \pm 2,27\%$ флуоксетина. Обнаружение и количественное определение препарата в экстрактах проводили с помощью цветных реакций, тонкослойной хроматографии, УФ-спектроскопии, экстракционной фотометрии по реакции образования ионного ассоциата с кислотным азокрасителем метиловым оранжевым.

UDC 615.065:54.061/062:547.712.22:001.8
DEVELOPMENT OF CONDITIONS FOR FLUOXETINE ISOLATION FROM BLOOD

S.V.Bayurka, S.A.Karpushina, V.S.Bondar

The method of liquid-liquid extraction of fluoxetine from blood by chloroform from the alkaline medium has been developed, it allowed to separate $22.80 \pm 1.83\%$ of fluoxetine from blood serum, and additionally $19.72 \pm 2.27\%$ of fluoxetine from blood residue after its separation from the serum. Detection and quantitative determination of fluoxetine in the extracts were carried out with the help of colour reactions, thin layer chromatography, UV-spectroscopy, extraction — photometry by the reaction of ionic associate formation with methyl orange, the acidic azodye.

Рекомендована д.ф.н., професором А.Г. Сербіним

УДК 615.357:582.734.4:54.02

ХРОМАТО-МАС-СПЕКТРОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ КОМПОНЕНТНОГО СКЛАДУ ЕФІРНОЇ ОЛІЇ ПЕРСТАЧУ ГУСЯЧОГО

А.М.Ковальова, Е.Р.Абдулкафарова, Т.В.Ільїна, А.М.Комісаренко

Національний фармацевтичний університет

Досліджено компонентний склад ефірної олії трави перстачу гусячого, в якій хромато-мас-спектрометричним методом вперше виявлено 33 сполуки, з яких ідентифіковано 24. Наявність дiterpenового спирту фітолу (3,627%) та ацикличного тритерпеноїду сквалену (6,753%) є передумовою для розгляду перстачу гусячого як перспективного сировинного джерела біологічно активних речовин.

Перстач гусячий (*Potentilla anserina L.*) — багаторічна трав'яниста рослина родини Rosaceae. Основне стебло вкорочене з розеткою прикореневих листків, із пазух яких виходять довгі до 40 см повзучі пагони. Листки непарноперисті, овальні або видовжені. Квітки правильні, одиничні двостатеві золотаво-жовті на довгих квітконіжках, що виходять з прикореневої розетки або з повзучих пагонів [8]. Плід — сім'янка. Перстач гусячий цвіте у травні-серпні, зустрічається на берегах річок, у вологих місцях, на луках. Для медичних потреб заготовляють траву, кореневище, рідше — плоди. Траву збирають під час цвітіння, кореневище — весною з появою листя або восени, коли листя зів'яне; плоди — восени [1-3].

Галенові препарати перстачу гусячого проявляють болетамувальні, кровоспинні, в'яжучі, сечогінні, спазмолітичні властивості. Застосовують при гастритах, холециститах, бронхітах, ентеритах, колітах, виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишki, при кровотечах.

Такий широкий спектр застосування перстачу гусячого дає можливість детального вивчення біологічно активних речовин (БАР) для пояснення та прогнозування фармакологічної дії сировини [3, 6, 7].

Метою роботи стало дослідження компонентного складу ефірної олії надземної частини перстачу гусячого. Об'єктом дослідження була висушена трава перстачу гусячого, заготовлена влітку 2008 р. в Харківській області.

Експериментальна частина

Для дослідження використовували спиртовий екстракт з надземної частини перстачу гусячого: 1 г подрібненої сировини поміщали в колбу зі шліфом місткістю 50 мл, додавали 20 мл 96% спирту, екстрагували зі зворотним холодильником на киплячому водяному нагрівнику протягом 20 хв. Екстракт охолоджували і фільтрували. Для відгонки ефірної олії використовували віали "Agilent" на 22 мл (part number 5183-4536) з відкритими кришками і силіконовим ущільнювачем, через який вставлено холодильник 50 см довжиною і 5-7 мм у діаметрі. До віали поміщали наважку рослинної сировини 1,0 г та заливали водою, нагрівали на піщаному нагрівнику, контролюючи ступінь нагріву таким чином, щоб пари киплячої води з ефірною олією піднімались не вище 75% довжини холодильника. Після відгонки холодильник промивали двічі 1-2 мл петролейного ефіру і збирили змив з мікрокількістю ефірної олії у віалу, додавали 10-15 мг натрію сульфату для висушування, упарювали особливо чистим азотом до об'єму 50 мкл і хроматографували. Дослідження проводили на газовому хромато-мас-спектрометрографі фірми "Хьюлет-Паккард" (HP), США, що складається з хроматографа марки HP6890 GC та мас-спектрометричного детектора 5973N. Компоненти розділяли на кварцовій капілярній колонці фірми HP (HP 19091J-433 HP-5) з довжиною 30 м та внутрішнім діаметром 0,25 мм, заповнені 5% фенілметилсилоксаном.

Об'єм проби складав 0,3 мкл при коефіцієнті розділу потоку 1:15 та тиску на вході в колонку 40 кПа; газ-носій — гелій. Сканування проводилось у діапазоні 38-300 а.е.м. Час запису — 0,5 с. Спектри розглядали як на основі загальних закономірностей фрагментації молекул органічних сполук під дією електронного удару, так і шляхом пошуку у мас-спектральний бібліотеці баз даних "Flavor2.L." та "NIST98 L." [5, 10]. Перед проведенням пошуку для кожного хроматографічного

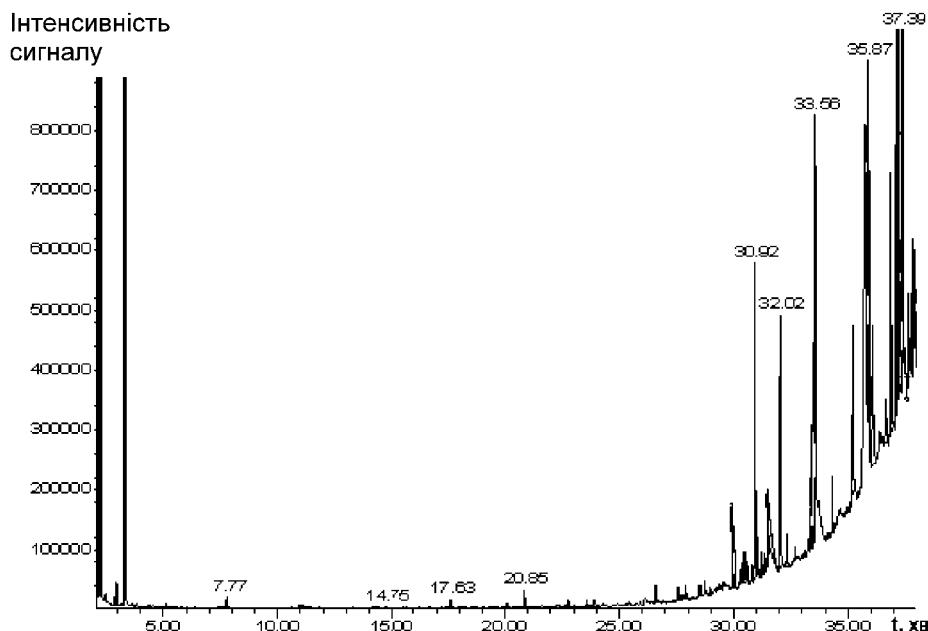


Рис. Хроматограма ефірної олії трави перстачу гусячого.

Таблиця
Ідентифіковані сполуки ефірної олії
трави перстачу гусячого

Сполука	Індекс утримування, хв	Кількісний вміст, %
Декан	7,76	0,143
Додекан	14,29	0,081
Тридекан	17,62	0,139
Тетрадекан	20,84	0,297
β-Іонон	23,57	0,101
Пентадекан	23,92	0,355
Гексадекан	26,59	0,564
Гептадекан	28,47	0,459
Пристан	28,55	0,418
Фталат	29,94	0,524
Неофітадієн-1	30,47	1,076
Фталат-1	30,91	3,465
Неофітадієн-2	31,01	0,381
Нонадекан	31,21	0,404
Фталат-2	32,02	3,119
Ейкоzan	32,33	0,508
Хенейкоzan	33,35	0,603
Фітол	33,55	3,627
Докозан	34,30	0,621
Сквален	35,87	6,753
Тетракозан	36,05	3,108
Пентакозан	36,85	3,955
Гексакозан	37,18	36,829
Стероїдна сполука	37,39	21,693

піку розраховували усереднений мас-спектр, від якого віднімали спектр фону. Ідентифікацію сполук проводили шляхом порівняння одержаних мас-спектрів хроматографічного піку з мас-спектрами еталонних сполук, з найбільшою вірогідністю ідентифікованих програмою розпізнавання на масиві спектрів баз даних [4, 9]. Хроматограма ефірної олії трави перстачу гусячого представлена на рисунку.

У результаті виявлено 33 речовини, з яких ідентифіковано 24, в основному це вуглеводні, які складають загалом понад 50%. Компонентний склад ефірної олії трави перстачу гусячого представлено в таблиці.

Одними з домінуючих компонентів є БАР: сесквітерпеновий спирт фітол (3,627%) та ациклічний тритерпеноїд сквален (6,753%). Серед вуглеводнів переважають: тетракозан — 3,108%, пентакозан — 3,955%, гексакозан — 36,829%, стероїдна сполука (будову не встановлено) — 21,693%. Результати дослідження перстачу гусячого свідчать про перспективність подальшого поглиблених фармакогностичного та фармакологічного вивчення.

ВИСНОВКИ

Хромато-мас-спектрометричним методом у траві перстачу гусячого виявлено 33 речовини, з яких ідентифіковано 24, в основному вуглеводні, які складають понад 50%. У зразках досліджуваної нами ефірної олії виявлено такі речовини: ейкоzan — 0,508%, хенейкоzan — 0,603%, докозан — 0,621%, тетракозан — 3,108%, пентакозан — 3,955%, гексакозан — 36,829%, гептакозан — 21,693%. Особливий науковий інтерес представляють біологічно активні сполуки: дитерпеновий спирт фітол (3,627%) та ациклічний тритерпеноїд сквален (6,753%), які проявляють протизапальну та протипухлинну дію.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гончаров Н.Ф. // Тез. научно-практ. конф. — Курск, 1990. — С. 65-70.
2. Гусев А.В. // Вестник Воронежского ун-та. Сер. География и Геоэкология. — 2003. — №21. — С. 48-56.
3. Ковальова А.М., Абдулкафарова Е.Р. Фармакогнозія ХХІ століття. Досягнення і перспективи: Тези доп. Ювілейної наук.-практ. конф. за міжнарод. участі (м. Харків, 26 березня 2009 р.). — Х.: Вид-во НФаУ, 2009. — С. 98.
4. Bicchi C., Brunelli C., Cordero C. et al. // J. Chromatogr. A. — 2004. — №1. — P. 195-207.
5. European Pharmacopoeia. 4-th ed. — Strasbourg: Council of Europe. — 2002. — 2416 p.
6. Guterman I., Shalit M., Menda N. et al. // Plant. Cell. — 2002. — №14. — P. 2325-2338.
7. Jang D.S., Kim J.M., Lee G.Y. et al. // Agricultural Chemistry and Biotechnol. — 2006. — Vol. 49, №2. — P. 48-50.
8. Kovalenko P.G., Antonyuk V.P., Maliuta S.S. // Ukr. Bioorg. Acta. — 2002. — Vol. I, №1. — P. 21-32.
9. Li L., Zhang L., Gong H. // Chinese Pharmaceutical J. — 2008. — №18. — P. 78-81.
10. Liu P. // China J. of Chinese Materia Medica. — 2006. — Vol. 31, №22. — P. 1879-1880.

УДК 615.357:582.734.4:54.02

ХРОМАТО-МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОМПОНЕНТНОГО СОСТАВА ЭФИРНОГО МАСЛА ЛАПЧАТКИ ГУСИНОЙ

А.М.Ковалёва, Э.Р.Абдулкафарова, Т.В.Ильина, А.Н.Комисаренко

Изучен компонентный состав эфирного масла травы лапчатки гусиной. Хромато-масс-спектрометрическим методом впервые получено 33 соединения, из которых идентифицировано 24. Дитерпеновый спирт фитол (3,627%) и ациклический тритерпеноид сквален (6,753%) значимы как биологически активные вещества.

UDC 615.357:582.734.4:54.02

DETERMINATION OF THE COMPONENT COMPOSITION OF THE *POTENTILLA ANSERINA* ESSENTIAL OIL BY THE CHROMATO-MASS-SPECTROMETRY METHOD
A.M.Kovalyova, E.R.Abdulkafarova, T.V.Ilyina, A.N.Komissarenko

The component composition of the essential oil of *Potentilla anserina* herb has been studied. For the first time 33 compounds, 24 of them were identified, have been obtained by the chromat-mass-spectrometry method. Diterpenic alcohol phytol (3.627%) and acyclic triterpenoid squalene (6.753%) are important as biologically active substances.

ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

Рекомендована д.ф.н., професором Т.Г.Ярних

УДК 615.453.43:615.21:577.175.62:638.135:577.112.385.2

ОБГРУНТУВАННЯ ВИБОРУ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН ПРИ РОЗРОБЦІ СКЛАДУ КАПСУЛ АНДРОГЕННОЇ ДІЇ

О.І.Тихонов, К.П.Ромась, О.В.Бондаренко

Національний фармацевтичний університет

**Проведено комплекс фізико-хімічних та фарма-
ко-технологічних досліджень при розробці кап-
сул на основі аргініну та фенольного гідрофобно-
го препарату прополісу (ФГПП). Аналіз техно-
логічних характеристик суміші діючих субстан-
цій показав необхідність введення до складу но-
вого лікарського препарату антифрикційних та
вологорегулюючих речовин. Отримані результа-
ти дозволили встановити оптимальний вміст до-
поміжних речовин при розробці складу капсул
андрогенної дії.**

Одним з актуальних завдань фармацевтичної науки є розробка нових лікарських препаратів для лікування порушень репродуктивної функції у чоловіків, оскільки андрогенні захворювання в теперішній час мають тенденцію до зростання. Згідно з останніми даними ВООЗ у світі близько 150 млн чоловіків страждають на еректильну дис- функцію — неспроможність досягати та підтримувати ерекцію [4]. У кожного десятого чоловіка після досягнення 21 року виявляється еректильна дисфункція, у чоловіків віком від 40 до 69 років вона спостерігається у 52% випадків, а після 60 років кожен третій чоловік зовсім не здатен виконати статевий акт [3, 5].

Складною проблемою у сучасному суспільстві також є безпліддя, від якого страждає практично кожне шосте подружжя. Внесок чоловічого фактора у безпліддя відмічається приблизно у 50% випадків [2, 9, 16].

Аналіз фармацевтичного ринку вказує на те, що для лікування перерахованих вище захворювань використовуються головним чином препарати чоловічих статевих гормонів, які проявляють велику кількість побічних ефектів [17, 20]. Тому сучасні вчені роблять акцент на природні препарати, які містять натуральні компоненти, зокрема продукти бджільництва [7, 8, 15].

У з'язку з цим на кафедрі аптечної технології ліків Національного фармацевтичного університе-

ту проводиться робота по розробці нового лікарського препарату андрогенної дії у вигляді капсул.

Як діючі речовини були вибрані амінокислота аргінін та фенольний гідрофобний препарат прополісу (ФГПП) за рахунок наявності широкого спектра фармакологічних ефектів.

Аргінін — це аліфатична амінокислота (1-аміно-4-гуанідиновалеріанова кислота). За рахунок здатності утворювати оксид азоту (NO) у процесі окиснювання в організмі аргінін володіє широким спектром регуляторного впливу на метаболічні процеси. Ця амінокислота бере участь у сперматогенезі, покращує еректильну функцію, збільшує швидкість загоювання ран, переломів кісток, позитивно впливає на редукцію артритів та іншої патології сполучної тканини, збільшує секрецію гормонів підшлункової залози та аденоїпофізу [6, 14].

За рахунок вмісту понад 50% фенольних сполук ФГПП володіє широким спектром фармакологічної дії, а саме: антимікробної, протизапальної, противірусної, гепатопротекторної, капіляро-зміцнювальної, андрогенної, протипухлинної, репаративної, антиоксидантної та адаптогенної [8, 18, 21]. Співвідношення обраних діючих речовини було попередньо обґрунтовано.

Метою нашої роботи є вибір допоміжних речовин при розробці складу капсульованої лікарської форми на основі аргініну та фенольного гідрофобного препарату прополісу (ФГПП) для лікування еректильної дисфункції та безпліддя.

Експериментальна частина

Дослідження по вивченю плинності суміші діючих речовин проводили за методикою ДФУ (2.9.16, с. 163-164), використовуючи метод лійки з вібропристроєм [1]. Для покращення плинності суміші для капсулювання були проведені дослідження з додаванням таких допоміжних речовин як аеросил, лактоза, крохмаль кукурудзяний, кальцію стеарат у кількості 0,5-1,5% та лактози моногідрат модифікований (FlowLac 100, MEGGLE GMBH, Німеччина) у кількості 1-10%. Отримані

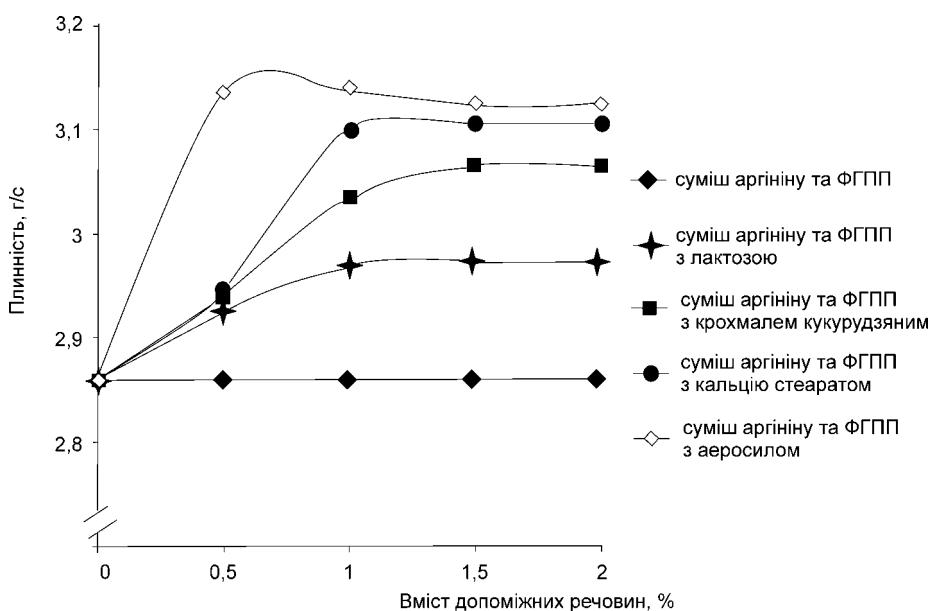


Рис. 1. Залежність плинності суміші аргініну та ФГПП від виду та вмісту допоміжних речовин.

Таблиця 1

Фізико-хімічні та технологічні властивості суміші аргініну та ФГПП ($n = 5$, $P = 95\%$)

Найменування показника	Значення
Плинність, г/с (с/100г)	$2,860 \pm 0,026$ ($35,002 \pm 0,265$)
Кут природного укусу, град.	$33,52 \pm 0,59$
Насипний об'єм, (V_0), мл	$176,440 \pm 1,586$
Насипний об'єм після усадки, (V_{10}), мл	$153,96 \pm 2,88$
Насипний об'єм після усадки, (V_{500}), мл	$133,200 \pm 3,908$
Насипний об'єм після усадки, (V_{1250}), мл	$130,400 \pm 3,218$
Здатність до усадки, ($V_{10}-V_{500}$), мл	$20,760 \pm 2,616$
Насипна густина, (m/V_0), г/мл	$0,568 \pm 0,006$
Насипна густина після усадки (m/V_{1250}), г/мл	$0,754 \pm 0,014$
Вологопоглинання при 100% відн. вол., 20°C, %	$13,81 \pm 0,12$

результати представлені на рис. 1, 2. Крім того, визначали величину кута природного укусу за допомогою транспортиру [13, 19].

Насипний об'єм, здатність до усадки, насипну густину до усадки та насипну густину після усадки суміші діючих субстанцій визначали за методикою ДФУ, 2.9.15, с. 163-163, використовуючи прилад 545Р-АК-3 Маріупольського ЗТО [1, 12]. Отримані результати проведених досліджень представлені в табл. 1.

Для визначення показника вологопоглинання суміші діючих речовин із додаванням вологорегуляторів поміщали у попередньо зважені блюкси діаметром $29 \pm 0,5$ мм і висотою 35 мм та ексикатор діаметром 140 мм. Проводили дослідження за наступних умов: температура навколошнього середовища — $18-20^\circ\text{C}$, вологість повітря — 100%, яку створювали за допомогою води очищеної. Як вологорегулятори були використані: магнію оксид, магнію карбонат легкий та аеросил. Визначення

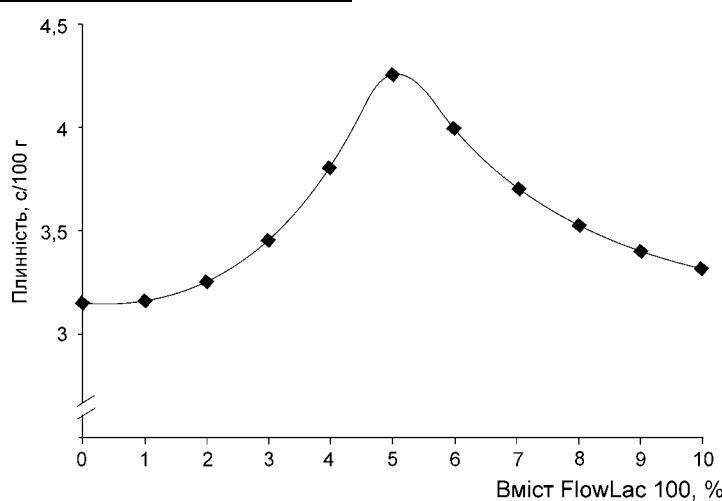


Рис. 2. Залежність плинності суміші для капсулювання від вмісту FlowLac 100.

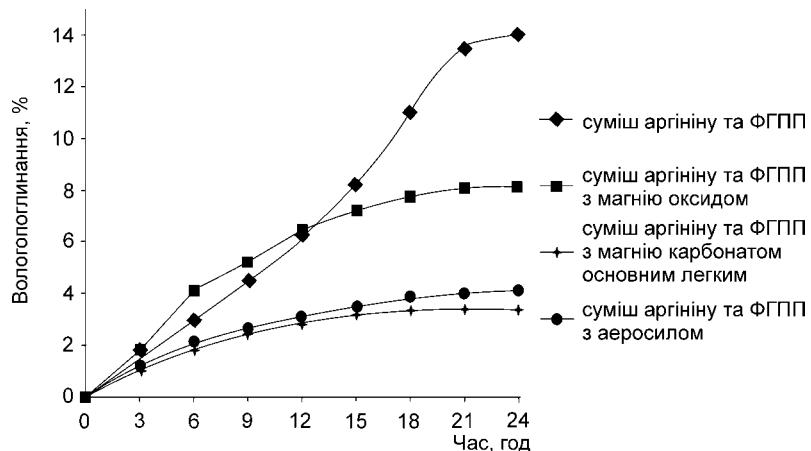


Рис. 3. Залежність вологопоглинання суміші для капсулювання зі вмістом різних допоміжних речовин від часу.

Таблиця 2

Вплив вмісту антифрикційних речовин на плинність суміші аргініну та ФГПП ($n = 5$, $P = 95\%$)

Досліджуваний об'єкт	Плинність, г/с (c/100г)	Кут природного укусу, град.
Суміш аргініну та ФГПП з 0,5% аеросилу	$3,136 \pm 0,048$ ($31,894 \pm 0,483$)	$32,08 \pm 0,34$
Суміш аргініну та ФГПП з 1% кальцію стеарату	$3,100 \pm 0,048$ ($32,260 \pm 0,497$)	$32,86 \pm 0,39$
Суміш аргініну та ФГПП з 0,5% аеросилу та 1% кальцію стеарату	$3,156 \pm 0,049$ ($31,672 \pm 0,487$)	$31,24 \pm 0,55$

проводили до встановлення рівноважного вологовмісту [10, 11]. Результати представлені на рис. 3.

Результати та їх обговорення

Результати вивчення фізико-хімічних та фармакотехнологічних властивостей суміші діючих речовин (плинність, кут природного укусу, насипний об'єм, насипна густина, здатність до усадки, вологопоглинання) показали, що досліджувана суміш має незадовільне значення плинності та велику здатність до усадки (табл. 1).

Тому для покращення цього показника суміші були проведенні дослідження з додаванням таких антифрикційних речовин як аеросил, лактоза, крохмаль кукурудзяний, кальцію стеарат у кількості 0,5-1,5%.

Представлені результати на рис. 1 свідчать про те, що на якість плинності більш за все впливає аеросил у кількості 0,5% та кальцію стеарат у кількості 1%. Подальше збільшення вмісту цих речовин не є доцільним, оскільки показники плинності не покращуються.

У табл. 2 представлені результати досліджень плинності суміші діючих речовин з додаванням антифрикційних речовин: аеросилу 0,5%, кальцію стеарату 1% та їх суміші у співвідношенні 1:2 відповідно. Введення кальцію стеарату також дозволяє уникнути прилипання порошкоподібної

суміші до капсулонаповнюальної машини в процесі капсулювання.

Дані табл. 2 вказують на те, що найкращі показники плинності досягаються при введенні суміші аеросилу та кальцію стеарату у співвідношенні 1:2. Таким чином, введені до складу капсульної суміші аеросил та кальцію стеарат дозволили покращити показник плинності, але його значення не дозволяє проводити капсулювання суміші на обладнанні промислового виробництва.

Подальше покращення плинності суміші ми досягли додаванням лактози моногідрату модифікованого (FlowLac 100, MEGGLE GMBH, Німеччина), яка використовується для покращення плинності при виготовленні твердих лікарських засобів.

Для дослідження використовували FlowLac 100 у кількості від 1 до 10%. Використання 5% FlowLac 100 значно збільшує плинність суміші для капсулювання, що видно з отриманих результатів, представлених на рис. 2. Тому у якості антифрикційної речовини було введено до складу суміші для капсулювання FlowLac 100 у кількості 5%.

Крім того, суміш аргініну та ФГПП має незадовільні показники вологопоглинання, що може негативно вплинути на стабільність препарату у процесі зберігання. Тому було необхідним проведення досліджень по вибору вологорегулятора у складі суміші для капсулювання. Як вологорегулюючі речовини були використані: магнієм оксид, магнієм карбонат легкий та аеросил. Результати досліджень, які графічно представлені на рис. 3, показали, що при додаванні магнієм карбонату легкого капсульна суміш менше поглинає вологу.

Далі необхідно було визначити оптимальну концентрацію магнієм карбонату легкого у складі суміші для капсулювання.

Отримані результати досліджень по встановленню оптимальної концентрації магнієм карбонату легкого, які представлені у вигляді графіка на рис. 4, показали, що він значно зменшує поглинання вологи в концентрації 2% і подальше

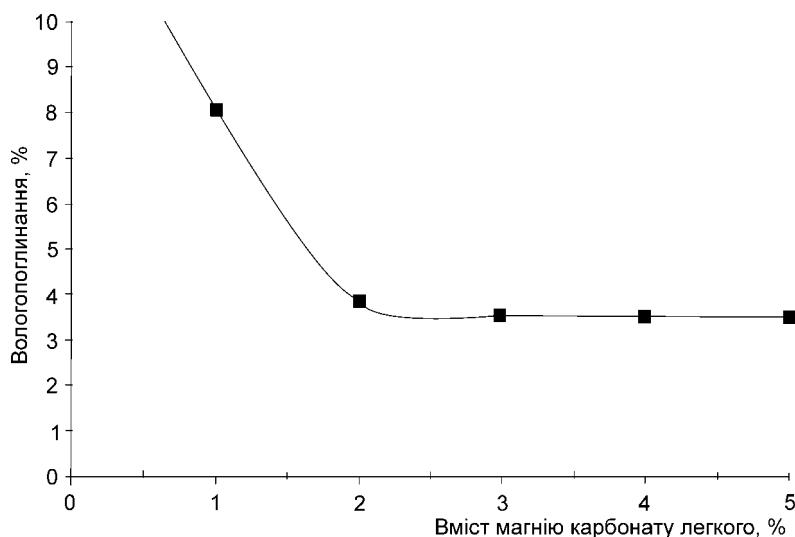


Рис. 4. Залежність вологопоглинання суміші для капсулювання від кількості вмісту магнію карбонату легкого.

Таблиця 3

Фізико-хімічні та технологічні властивості суміші для капсулювання при розробці капсул під умовою назвою “Апінін” ($n = 5$, $P = 95\%$)

Найменування показника	Значення
Плінність, г/с (с/100 г)	$4,26 \pm 0,19$ ($23,472 \pm 1,944$)
Кут природного укусу, град.	$29,20 \pm 0,23$
Насипний об'єм, (V_0), мл	$145,920 \pm 1,071$
Насипний об'єм після усадки, (V_{10}), мл	$140,240 \pm 1,697$
Насипний об'єм після усадки, (V_{500}), мл	$121,420 \pm 1,448$
Насипний об'єм після усадки, (V_{1250}), мл	$118,340 \pm 0,965$
Здатність до усадки, ($V_{10}-V_{500}$), мл	$18,820 \pm 1,534$
Насипна густина, (m/V_0), г/мл	$0,690 \pm 0,009$
Насипна густина після усадки (m/V_{1250}), г/мл	$0,850 \pm 0,011$
Вологопоглинання при 100% відн. вол., 20°C, %	$2,87 \pm 0,10$

збільшення концентрації магнію карбонату легкого не дає покращення результату.

Таким чином, комплекс проведених досліджень дозволив обґрунтувати вибір допоміжних речовин у складі нового лікарського препарату андрогенної дії на основі аргініну і ФГПП та визначити їх оптимальний вміст: аеросил — 0,5%, кальціо стеарат — 1%, FlowLac 100 — 5%, магнію карбонат основний — 2%. У табл. 3 представлені фізико-хімічні та технологічні властивості суміші для капсулювання, отриманої в результаті проведених досліджень. Як видно з табл. 3, завдяки введенню допоміжних речовин у склад отримана капсульна суміш має задовільну плінність для проведення капсулювання на автоматах промислового виробництва та задовільні показники вологопоглинання. Ці дані будуть використані при розробці проекту АНД на дану суміш для капсулювання під умовою назвою “Апінін”.

ВИСНОВКИ

1. Проведено комплекс фізико-хімічних та фармакотехнологічних досліджень щодо вибору допоміжних речовин у складі капсул із аргініном та ФГПП.

2. Встановлена доцільність введення та оптимальна кількість допоміжних речовин при розробці складу капсул андрогенної дії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Державна фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”. — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
2. Карпенко Н.О., Бондаренко В.А., Кавон Н.С., Боріков О.Ю. // Фізіол. журн. — 2007. — Т. 53, №1. — С. 91-99.
3. Кочарян Г.С. // Укр. терапевт. журн. — 2005. — №4. — С. 83-87.
4. Лоран О.Б. // Междунар. эндокринол. журн. — 2007. — №6 (12). — С. 102-106.
5. Луцицький Є.В. // Междунар. эндокринол. журн. — 2005. — №2. — С. 34-38.
6. Степанов Ю.М., Кононов І.М., Журбіна А.І., Філіпова А.Ю. // Журн. АМН України. — 2004. — Т. 10, №2. — С. 339-351.
7. Тихонов О.І., Сидоренко О.В., Данкевич О.С. // Вісник фармації. — 2004. — №3 (39). — С. 28-31.
8. Тихонов О.І., Ярних Т.Г., Черних В.П. та ін. Теорія та практика виробництва лікарських препаратів прополісу / За ред. акад. О.І. Тихонова. — Х.: Основа, 1998. — 384 с.
9. Чадаєв В.Е., Козуб Н.И., Мирошниченко М.В. // Междунар. мед. журн. — 2007. — №4. — С. 79-82.
10. Чушов В.І., Бобрицька Л.О., Мандрика Л.О. та ін. // Вісник фармації. — 1999. — №2 (20). — С. 67-69.

11. Ferrero C., Munoz N., Velasko M.V. et al. // *Int. J. Pharm.* — 1997. — №147. — P. 11-21.
12. Gordon M.S., Rudraraju V.S., Dani K., Chowhan Z.T. // *Pharm. Sci.* — 1993. — №82 (2). — P. 220-226.
13. Guo Jian-Hwa // *Drug. Dev. and Ind. Pharm.* — 1996. — Vol. 19, №13. — P. 1541-1555.
14. *Handbook of Pharmaceutical Excipients.* — 6-th ed. / Ed. by A.Wade, P.J.Weller. American Pharmaceutical Association. — Washington: The Pharmaceutical Press, London, 2006. — 651 p.
15. Hay W.P., Mueller P.O., Harmon B., Amoroso L. // *Vet. Surg.* — 2001. — №673 (3). — P. 223-227.
16. Liu L.S., Berg R.A. // *Biomed. Mater. Res.* — 2002. — №63 (3). — P. 326-332.
17. *Manufacturing of Gelatin Capsules. Capsule Technology International Ltd.* — Canada, Montreal, 1992. — 17 p.
18. Marcucci M.C. // *Apidologie.* — 1995. — №26. — P. 83-99.
19. Novak E., Osmobe D.W., Matheson J.E. // *Drug Dev. and Ind. Pharm.* — 1991. — Vol. 17, №3. — P. 345-350.
20. *Pharmaceutische Technologie fur Studium und Beruf / R.Voigt. Unter Mitarb. von Manfred Bornschein.* — 8. Aufl. — Berlin: Wiesbaden: Ullstein Mosby, 1995. — 794 S.
21. *Prospects of creating of soft medications on the basis of phenolic hydrophobic propolis drug / T.G.Yarnykh, O.V.Lukienko, N.V.Khokhlenkova, G.R.Kozyr. XL Naykowa konferencja pszczelarska.* — Pulawy, 2003. — P. 138.

УДК 615.453.43:615.21:577.175.62:638.135:577.112.385.2
ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕШЕСТВ ПРИ РАЗРАБОТКЕ СОСТАВА КАПСУЛ АНДРОГЕННОГО ДЕЙСТВИЯ

А.И.Тихонов, Е.П.Ромась, О.В.Бондаренко

Проведен комплекс физико-химических и фармакотехнологических исследований при разработке капсул на основе аргинина и фенольного гидрофобного препарата прополиса (ФГПП). Анализ технологических характеристик смеси действующих субстанций показал необходимость введения в состав нового лекарственного препарата антифибркционных и влагорегулирующих веществ. Полученные результаты позволили установить оптимальное содержание вспомогательных веществ при разработке состава капсул андрогенного действия.

UDC 615.453.43:615.21:577.175.62:638.135:577.112.385.2
SUBSTANTIATION OF CHOICE AUXILIARY SUBSTANCES AT DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION OF CAPSULES WITH ANDROGENIC ACTION

A.I.Tikhonov, Ye.P.Romas, O.V.Bondarenko

The complex of physico-chemical and technological researches at development of capsules on the basis of arginin and phenolic hydrophobic preparation of propolis (PHPP) are conducted. The analysis of technological descriptions mixture of active substances showed the necessity of introduction in the composition new medicinal preparation of sliding and absorption moisture matters. The got results allowed setting optimum maintenance of auxillary substances at development composition of capsules with androgenic action.

Рекомендована д.ф.н., професором В.І.Чусовим

УДК 615.014.2:66.061

РОЗРОБКА МАТЕМАТИЧНОЇ МОДЕЛІ ЕКСТРАГУВАННЯ З ТВЕРДИХ РЕЧОВИН У ПЕРЕХРЕСНОМУ СТРУМІ

О.І.Зайцев, М.М.Бойко, Л.В.Антонова, Є.В.Гладух

Національний фармацевтичний університет

Розроблена та перевірена математична модель розрахунку оптимальних умов екстрагування на прикладі промислового виробництва настойки з трави кропиви собачої. Запропоновані заходи для оптимізування технології вилучення екстрактивних речовин з рослинної сировини: розподілити екстрагент на рівні частини при дробній мацерації (з урахуванням коефіцієнта утримання екстрагенту у сировині на першому ступені), після кожного ступеня робити віджим витяжки з рослинної сировини.

Препарати природного походження (лікарська рослинна сировина), сумарні препарати (настоїки, екстракти), очищенні препарати (новогаленові та індивідуальні), а також біологічно активні додавки на основі біологічно активних речовин з рослинної сировини [7, 8, 9] в останній час все більше цікавлять людей та лікарів для лікування або профілактики різних хронічних захворювань [10, 12, 13, 14], що приводить до підвищення попиту на лікарські рослини та лікарські препарати на основі біологічно активних речовин, виділених із рослинної сировини. Тому разом з пошуком нових лікарських рослин повинні удосконалуватися технології отримання екстракційних препаратів та розвиватися ресурсозберігаючі технології комплексної переробки рослинної сировини [11].

Для удосконалення та розробки оптимальної технології отримання екстракційних препаратів потрібно розробити теоретичні засади описання процесу екстрагування біологічно активних речовин із рослинної сировини при мацерації у рівноважних умовах. Теоретичним засадам оптимізації процесу екс-трагування присвячено небагато робіт [1, 3, 4, 6].

Якщо система описується великою кількістю факторів, які характеризують швидкість проведення процесу, то доцільно залучати методи математичного моделювання для прогнозування оптимальних умов проведення екстракції.

На теперішній час широко відомі графічні моделі розрахунку [5], але саме графічне представлення дає велику похибку у розрахунку, тому нами

розглядається питання аналітичного описання процесу екстракції. Процес розробки математичної моделі (ММ) повинен включати в себе сумісне рішення систем рівнянь, які описують закони збереження маси та тепла, закони рівноваги та кінетики проходження процесу. Разом з тим при розробці ММ роблять відповідні припущення:

- на кожному ступені досягається рівноважний розподіл речовини, що екстрагується між взаємодіючими фазами;
- коефіцієнт утримання (K_u) твердою речовиною екстракту є постійною величиною на кожному ступені екстракції;
- тверда речовина не розчиняється в екстрагенті.

Експериментальна частина

Для підтвердження адекватного висновку математичної моделі нами була обстежена триступенева ремацерація трави кропиви собачої 70% етиловим спиртом. Дані екстракції трави кропиви собачої наведені у табл. 1.

Результати та їх обговорення

Для одержання ММ нами були використані матеріальні баланси змішування та розшарування (на шрот та екстракт) для кожного ступеня екстрагування (1-3):

- загальний баланс:

$$G_N + G_S = G_R + G_E; \quad (1)$$

- по екстрактивній речовині:

$$G_N \cdot X_N = G_E \cdot Y_E + G_R \cdot X_R; \quad (2)$$

- по екстрагенту:

$$G_N \cdot X_N^S + G_S = G_E \cdot (1 - Y_E) + G_R \cdot X_R^S, \quad (3)$$

де: G_N — маса вихідної сировини, кг; G_S — маса екстрагенту, кг; X_N — вміст екстрактивних речовин у вихідній сировині, мас. частка; Y_E — вміст екстрактивних речовин в екстракті, мас. частка; X_R^S — вміст екстрагенту у вихідній сировині, мас. частки. Інші позначення наведені нижче, починаючи з формули (11).

При п'яти невідомих параметрах (G_R , G_E , Y_E , X_R , X_R^S) з трьох рівнянь неможливо провести розрахунок отриманих при екстракції кінцевих потоків, тому треба залучити ще два відомих пара-

Таблиця 1

Дані обслідування промислової триступеневої ремацерації трави кропиви собачої 70% етиловим спиртом

Найменування показника	Ступінь ремацерації		
	1	2	3
Кількість трави кропиви собачої для завантаження в екстрактор, кг	222,3	—	—
Вміст екстрактивних речовин у сировині, яка завантажується у перший екстрактор, мас. частка	0,15	—	—
Кількість екстрагенту, який подають на 1 ступінь для змочування сухої трави кропиви собачої, кг	235	—	—
Кількість екстрагенту, який подають на кожний ступінь екстракції, кг	245	370	361
Кількість витяжки, яка самоплинно вийшла з екстрактора, кг	250	375	366
Кількість витяжки, яка зійшла з екстрактора після віджиму, кг	—	—	84
Сумарна кількість витяжки, яку отримали при екстракції, кг			1075
Вміст екстрактивних речовин у витяжці, мас. частка			0,0177
Розрахунковий за експериментальними даними ступінь недовитягання, %			43,07

метри, які характеризують утримання рідкої фази твердою речовиною (K_u), та коефіцієнти розподілу екстрактивної речовини між фазами m :

$$K_u = \Delta G_{ER} / G_{Rc}, \quad (4)$$

$$m = Y_E / X_{Rc}, \quad (5)$$

які розглядаються зі складанням матеріального балансу вилучення зі шроту екстрагенту (ΔG_{ER}), який утримується твердою речовиною:

- загальний баланс:

$$G_R = G_{Rc} + \Delta G_{ER}, \quad (6)$$

- по екстрактивній речовині:

$$G_R \cdot X_R = G_{Rc} \cdot X_{Rc} + \Delta G_{ER} \cdot Y_E, \quad (7)$$

- по екстрагенту:

$$G_R \cdot X_R^S = \Delta G_{ER} \cdot (1 - Y_E), \quad (8)$$

де: X_{Rc} — вміст екстрактивних речовин у сухому шроті після екстракції, мас. частка.

Така кількість рівнянь дозволяє знайти вісім невідомих характеристик потоків цієї системи. Проводячи вираз одного через інший, у результаті можна отримати наступні рівняння для розрахунку концентрації екстрактивної речовини у екстракті (Y_E):

$$Y_E = \frac{1}{2} \left[-A - \sqrt{A^2 - 4 \cdot m \cdot \frac{G_N \cdot X_N}{G_N + G_S}} \right], \quad (9)$$

$$\text{де: } A = -1 - m \cdot \frac{G_N \cdot X_N}{G_N + G_S} + (1 - m) \cdot \frac{G_S}{G_S + G_N}. \quad (10)$$

По знайденому значенню Y_E зворотним розрахунком знаходяться невідомі у рівняннях (1-8) потоки та концентрації:

- концентрація екстрактивних речовин у сухому шроті (у шроті, з якого весь екстрагент був видалений):

$$X_{Rc}^S = Y_E / m, \quad (11)$$

- кількість екстракту, яка утримується шротом:

$$\Delta G_{ER} = K_u \cdot \frac{m}{(1 - Y_E)} \cdot \left[\frac{G_N \cdot X_N \cdot (1 - Y_E)}{Y_E} - G_S \right], \quad (12)$$

- кількість шроту у розрахунку на суху речовину:

$$G_{Rc} = \frac{m}{(1 - Y_E)} \cdot \left[\frac{G_N \cdot X_N \cdot (1 - Y_E)}{Y_E} - G_S \right], \quad (13)$$

- кількість шроту:

$$G_R = G_{Rc} + \Delta G_{ER}, \quad (14)$$

- кількість екстракту:

$$G_E = G_N + G_S - G_R, \quad (15)$$

- концентрація екстрактивних речовин у шроті:

$$X_R = \frac{G_{Rc} \cdot Y_E / m + \Delta G_{ER} \cdot Y_E}{G_{Rc} + \Delta G_{ER}}, \quad (16)$$

- концентрація екстрагенту у шроті:

$$X_R^S = \frac{\Delta G_{ER} \cdot (1 - Y_E)}{G_{Rc} + \Delta G_{ER}}. \quad (17)$$

Разом з цим нами отримана залежність, за якою можна розрахунково прогнозувати мінімальну кількість екстрагенту, яку потрібно взяти для змочування вихідної твердої сировини:

$$G_{S\min} = K_u \cdot G_F \cdot (1 - m \cdot X_F \cdot \frac{K_u + 1}{m \cdot K_u + 1}). \quad (18)$$

Таким чином, послідовно розрахувавши за рівняннями (9-17), можна отримати кінцеві потоки після проведення процесу екстракції. Це дає змогу передбачити умови проведення процесу при досягненні якоїсь функції цілі (наприклад, найменшого ступеня недовитягання):

$$\Phi = \frac{G_{Rk} \cdot X_{Rk}}{G_F \cdot X_F}. \quad (19)$$

Таблиця 2

Результати розрахунку триступеневої екстракції трави кропиви собачої 70% етиловим спиртом

Найменування показника	Ступінь ремацерації		
	1	2	3
Кількість трави кропиви собачої, яка завантажується, кг	222,3*	—	—
Вміст екстрактивних речовин у сировині, яка завантажується у перший екстрактор, мас. частка	0,15*	—	—
Кількість екстрагенту, який подають на кожен ступінь екстракції, кг	480*	370*	361*
Кількість екстрагенту, який на 1 ступені з 480 кг йде на змочування сухої трави кропиви собачої, кг	246,6*	—	—
Кількість витяжки, яка самоплинно вийшла з екстрактора, кг	243 (2,8)**	382 (3,2)**	370 (2,5)**
Вміст екстрактивних речовин в отриманих витяжках, мас. частка	0,0226	0,0178	0,0139
Кількість витяжки, яка вийшла з екстрактора після віджиму, кг	—	—	84
Кількість шроту, який залишився в екстракторі, кг	459	447	438
Вміст у шроті: екстрактивних речовин, % мас.; екстрагенту, % мас.	0,05995 (0,5283)**	0,04588 (0,5313)**	0,03501 (0,5337)**
Сумарна кількість витяжки, отриманої при екстракції, кг	1079 (0,4)**		
Вміст екстрактивних речовин у витяжці, мас. частка	0,01778 (0,7)**		
Розрахунковий ступінь недовитягання, ф%	42,48 (1,4)**		

* — дані, які були задані; ** — похибка розрахованих результатів у відсотках до дослідних.

Попередніми дослідженнями, як показано у [2], встановлено, що для цієї системи коефіцієнт розподілу дорівнює $m = 0,234$, а коефіцієнт утримання екстрагенту твердою речовою $Ku = 1,18$. Завдяки цьому нами була розрахована триступенева екстракція за математичною моделлю (рівняння 1-19) з метою підтвердження адекватності отриманої методики. Результати розрахунку представлені у табл. 2.

За результатами розрахунку видно, що розроблена математична модель достатньо адекватно описує процес екстракції. Це дає змогу проводити розрахунки при інших умовах проведення процесу екстракції з подальшим аналізом отриманих результатів. Так, нами була поставлена задача знайти розподіл екстрагенту (або коефіцієнти надлишку поглинача β_i) на кожний ступінь, при якому буде найменший ступінь недовитягання, при збереженні його загальної кількості.

Результати розрахунку показали, що для одержання мінімального ступеня недовитягання треба так розподіляти екстрагент, щоб коефіцієнт над-

лишку поглинача на кожному ступені був постійною величиною.

З метою зменшення мінімального ступеня недовитягання нами було запропоновано після кожного ступеня екстрагування проводити віджим шроту (як роблять у промислових умовах на останньому ступені біля 20% від кількості шроту). Таким технологічним засобом ступінь недовитягання зменшується на 7,8%.

Таким чином, розроблена математична модель (методологія) може бути інструментом знаходження технологічних умов у фітохімічному виробництві.

ВИСНОВКИ

1. Розроблена математична модель адекватно описує процес екстракції у системі “твірde тіло — рідина”.

2. При організації фітохімічного виробництва треба розподіляти екстрагент на кожен ступінь таким чином, щоб коефіцієнт надлишку поглинача на кожному ступені був однаковим.

3. Для більш повного вилучення екстрактивних речовин можна запропонувати віджим шроту після кожного ступеня.

ЛІТЕРАТУРА

1. Азарян Р.А. // Фармація. — 1986. — №1. — С. 31-35.
2. Зайцев О.І., Бойко М.М., Антонова Л.В., Гладух Є.В. // Вісник фармації. — 2007. — №4 (52). — С. 37-41.
3. Мурав'йов І.О., Пшуков Ю.Г., Кобильченко Н.В. // Фармац. журн. — 1983. — №5. — С. 42-44.
4. Муравьев И.А., Пшуков Ю.Г. Теоретические основы производства жидких экстрактов методом реперкаляции с заключенным циклом: Метод. рекоменд. для преподавателей фармац. институтов (факультетов), слушателей ФПК и ФУПс, производственного персонала фармац. фабрик. — Пятигорск: Республиканский учебно-методический кабинет, 1985. — 48 с.

5. Павлов К.Ф., Романков П.Г., Носков А.А. Примеры и задачи по курсу процессов и аппаратов химической технологии. — Л.: Химия, 1987. — 576 с.
6. Пономарёв В.Д. Экстрагирование лекарственного сырья. — М.: Медицина, 1976. — 202 с.
7. Arora A., Nair M.G., Strasburg G.M. // Free Radic. Biol. Ved. — 1998. — Vol. 24, №9. — P.1355-1363.
8. Briskin D.P. // Plant Physiol. — 2000. — №124. — P. 507-514.
9. Carlo G., Mascolo N., Izzo A.A., Capasso F. // Life Sci. — 1999. — Vol. 65, №4. — P. 337-353.
10. Cragg G.M., Newman D.J., Snader K.M // J. Nat. Prod. — 1997. — №60 — P. 52-60.
11. Gaedcke F. Herbal medicinal products scientific and regulatory basis for development, quality assurance and marketing authorization / F.Gaedcke, B.Steinhoff, H.Blasius. — Stuttgart: Medpharm, Scientific publishers, 2003. — 177 p.
12. Newall C.A. Herbal medicines. A guid for health-care professionals / C.A.Newall, L.A.Anderson, J.D.Phillipson. — London: Pharmaceutical, 1996. — 260 p.
13. Samuelsson G. Drugs of natural origin / G.Samuelsson. — Stockholm: Swedish Pharmaceutical, 1999. — 253 p.
14. Tyler V.E. // J. Nat. Prod. — 1999. — №62. — P. 1589-1592.

УДК 615.014.2:66.061

РАЗРАБОТКА МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ЭКСТРАГИРОВАНИЯ ИЗ ТВЕРДЫХ ТЕЛ В ПЕРЕКРЕСТНОМ ТОКЕ

А.И.Зайцев, Н.Н.Бойко, Л.В.Антонова, Е.В.Гладух
Разработана и проверена математическая модель расчета оптимальных условий экстрагирования на примере промышленного производства настойки из травы пустырника. Предложены способы для оптимизации технологии извлечения экстрактивных веществ из растительного сырья: распределить экстрагент на одинаковые части при дробной макерации (с учетом коэффициента удерживания экстрагента в сырье на первой ступени), после каждой ступени делать отжим вытяжки из растительного сырья.

UDC 615.014.2:66.061

DEVELOPMENT OF THE MATHEMATICAL MODEL OF THE EXTRACTION PROCESS FROM SOLIDS IN THE CROSS CURRENT

A.I.Zaytsev, N.N.Boyko, L.V.Antonova, Ye.V.Gladukh

The mathematical model that calculates optimal conditions of the extraction process has been developed and checked in the example of industrial production of a tincture from Leonuri herb. Several methods for optimizing the extraction technology of extractive substances from the raw material have been offered. They are distribution of an extragent into equal portions in fractional maceration (taking into account the coefficient of extragent retention in the raw material at the first stage), then after every stage squeezing of the extract from the raw material should be done.

Рекомендована д.ф.н., професором Є.В.Гладухом

УДК 615.451.16:615.014.2:582.632.2

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ОСНОВНИХ ПАРАМЕТРІВ ЕКСТРАКЦІЇ КОРИ ДУБА. ПОВІДОМЛЕННЯ I

Н.В.Хохленкова, Т.Г.Ярних, М.В.Буряк

Національний фармацевтичний університет

Експериментально підібрано оптимальний метод екстракції біологічно активних речовин з кори дуба. Експериментально обґрунтовано використання води очищеної в якості екстрагенту при екстракції кори дуба. Показано, що вибрані параметри екстракції дозволяють отримати висококонцентровані витяжки з досліджуваної сировини.

У структурі фармацевтичного ринку зростає частка препаратів на основі лікарської рослинної сировини (ЛРС). Переваги фітопрепаратів обумовлені тим, що їх природні компоненти містять комплекси біологічно активних речовин (БАР) у певних співвідношеннях, які сформувались у рослинах у процесі еволюції і забезпечують високу біодоступність препаратів та їх більшу фізіологічну адекватність до людського організму. Тому разом з пошуком нових лікарських рослин проводиться поглиблене вивчення сировини, що традиційно використовується в медицині [2, 9]. Ці дослідження направлені, перш за все, на визначення будови біологічно активних речовин і розробку сучасних методик стандартизації рослинної сировини [7, 8].

Однією з таких рослин є дуб широколистий (*Quercus robur*), який є офіцинальним видом лікарської рослинної сировини, широко і традиційно використовується в медицині [5]. Основними БАР кори дуба є дубильні речовини, до складу яких входить суміш конденсованих та гідролізованих танінів. Крім дубильних речовин, кора дуба містить органічні кислоти (галову, елагову), вуглеводи, слиз, крохмаль, пентозани (13-14%), флавоноїди, макро- та мікроелементи.

Дубильні речовини, які є основними БАР кори дуба, обумовлюють основну фармакологічну дію: в'яжучу, протизапальну, кровоспинну та антимікробну. При нанесенні галенових препаратів дуба на рану або слизову оболонку спостерігається взаємодія дубильних речовин з білками, з утворенням захисної плівки, яка захищає тканини від місцевого подразнення. Експериментальні та клінічні дані свідчать, що препарати з кори дуба володіють широким спектром фармакологічних

ефектів, які включають спазмолітичний, гіпотензивний, антиоксидантний, антиканцерогенний та радіопротекторний ефекти [5, 6, 9].

Кора дуба широко використовується у практичній медицині як в Україні, так і в зарубіжних країнах, але варто відзначити, що здебільшого в медицині використовуються галенові препарати кори дуба (відвари, настої) екстремпорального виробництва [5]. Проте недоліком даної лікарської форми є низький і нестабільний вихід дубильних речовин, нестійкість при зберіганні. У даному аспекті особливого значення набуває проблема створення екстрактів-концентратів для приготування в аптеках водних витяжок. Тому актуальним є створення стандартизованої вітчизняної субстанції природного походження — густого екстракту кори дуба та розробка на її основі нових лікарських препаратів, а також удосконалення технології екстремпоральної рецептури водних витяжок.

Метою наших досліджень стало експериментальне вивчення впливу оптимального методу екстракції та екстрагенту з кори дуба на вихід БАР.

Об'єктом наших досліджень стала сировина кори дуба виробництва ЗАТ "Ліктрави" додатково подрібнена методом вальцовування, що обґрунтовано раніше проведеними дослідженнями [3].

Виробництво екстрактів різної консистенції починається з отримання витяжки з ЛРС [2]. Даний етап технології є одним із найважливіших у процесі отримання екстракту. Сьогодні фармацевтичними підприємствами використовуються різні способи отримання витяжок. У загальному вигляді їх можна класифікувати як статичні і динамічні. По мірі розвитку виробництва та проведення досліджень з'являються нові способи екстракції, їх апаратурне оформлення та засоби інтенсифікації процесу екстрагування [2, 6, 7]. На теперішній день присутній великий досвід по впровадженню нових методів, які приводять до інтенсифікації масообміну в системі тверде тіло — рідина. Одним із таких методів є метод фільтраційної екстракції, запроваджений в Державному підприємстві "ДНЦЛЗ" проф. В.І.Литвиненко із

Таблиця 1

Результати дослідження ефективності методів екстрагування

Назва методу	Кількісний вміст дубильних речовин в перерахунку на танін, %	Кількісний вміст екстрактивних речовин, %
Метод мацерациї	3,51±0,04	10,23±0,19
Метод фільтраційної екстракції	4,29±0,05	16,21±0,29

співавторами, який дозволяє використовувати в процесі екстракції більш тонко подрібнену сировину (розмір часток 0,02-1 мм), різко зменшити час екстракції (до 5-6 год), підвищити вихід діючих речовин (до 90% від вмісту в сировині) та отримати висококонцентровані витяжки (до 30% від сухого залишку). Метод заснований на принципах розчинення і фронтального змиву речовин із високо розвинутої поверхні подрібненого рослинного матеріалу в динамічно нерівновісних умовах. Проте в екстреморальному виробництві основним способом отримання настоїв та відварів є мацерация. Перевагами цього способу є простота методу і обладнання. Проте існують наступні недоліки: неповнота екстракції діючих речовин (менше 90%); довготривалість процесу; високий вміст баластних речовин у витяжках (ВМС, пектини, слизи, білки та ін.); трудомісткість (подвійне пресування, промивання шроту) [2].

Також метод мацерациї регламентований нормативною документацією для отримання відвару з кори дуба. Тому для вибору оптимального методу екстракції кори дуба нами було обрано метод мацерациї та метод фільтраційної екстракції.

Експериментальна частина

Екстракцію проводили, використовуючи в якості екстрагенту воду очищеною, та отримували десятикратні зливи (по відношенню до маси сировини).

Ефективність методів екстракції оцінювали за виходом дубильних та екстрактивних речовин. Кількісний вміст дубильних речовин в перерахунку на танін розраховували спектрофотометричним методом за розробленою раніше методикою [4]. Кількісний вміст екстрактивних речовин визначали за раніше відомою методикою [1].

Результати та їх обговорення

Експериментальні дані, одержані нами при використанні вказаних методів, наведені в табл. 1.

З даних, наведених в табл. 1, видно, що порівняно з методом мацерациї найбільша кількість екстрактивних речовин вилучається при використанні методу фільтраційної екстракції. Витяжка, отримана методом мацерациї, містить лише 10,2±0,19% екстрактивних речовин, що на 58% менше, ніж у витяжці, отриманій методом фільтраційної

екстракції. При аналізі виходу дубильних речовин можна констатувати, що їх вміст у витяжці також збільшується пропорційно виходу екстрактивних речовин. Тому можна зробити висновок, що використання фільтраційного методу дозволяє максимально вилучати БАР з кори дуба.

Таким чином, на підставі результатів проведених досліджень нами експериментально обрано оптимальний метод екстракції кори дуба — метод фільтраційної екстракції.

Вибір екстрагенту має велике значення в технології фітохімічних препаратів, адже його основна функція полягає в максимальному розчиненні біологічно активних речовин і мінімальному — баластних речовин. Екстрагент підбирають у залежності від природи діючих речовин у сировині та ступені їх гідрофільноті. Тому для кожної окремої лікарської сировини необхідний індивідуальний підбір екстрагенту [2, 9].

Одним із найбільш широко застосованих екстрагентів є вода очищена, яка має ряд переваг: добре проникає через клітинну оболонку; фармакологічно індинферентна; універсальний екстрагент — розчиняє більшість лікарських речовин. Вода очищена доступна, дешева і зручна з точки зору техніки безпеки. До основних недоліків води очищеної як екстрагенту відноситься відсутність антисептичних властивостей, внаслідок чого водні витяжки нестійкі при зберіганні [8, 9].

Відомо, що у фітохімічній промисловості в якості екстрагенту також використовується спирт етиловий — малополярний розчинник, який при змішуванні з водою утворює розчини різного ступеня полярності, що дозволяє використовувати його для вибіркового екстрагування різних біологічно активних речовин. Спирт етиловий в якості екстрагенту має ряд переваг і недоліків. Серед переваг варто відзначити здатність спирту інактивувати ферменти, зменшувати гідролітичні процеси та створювати бактерицидне середовище. До недоліків відносяться його вогне- та вибухонебезпека, фармакологічна неіндинферентність, дорогоціна [2, 10].

З метою вибору оптимального екстрагенту для вилучення максимальної кількості БАР із кори дуба нами було розглянуто ряд розчинників. Оскільки комплекс діючих речовин кори дуба представлений в основному дубильними речовинами, необхідно було вибрати розчинник, який би якомога повніше вилучав з сировини дану групу речовин. Приймаючи до уваги дані чинники як критерії вибору розчинника та екстрагенту діючих речовин з кори дуба, ми зупинилися на воді очищеної та спирті етиловому різної концентрації.

Екстрагування кори дуба різними розчинниками проводили за однакових умов (кора дуба подрібнена методом вальцовування, вміст вологи не

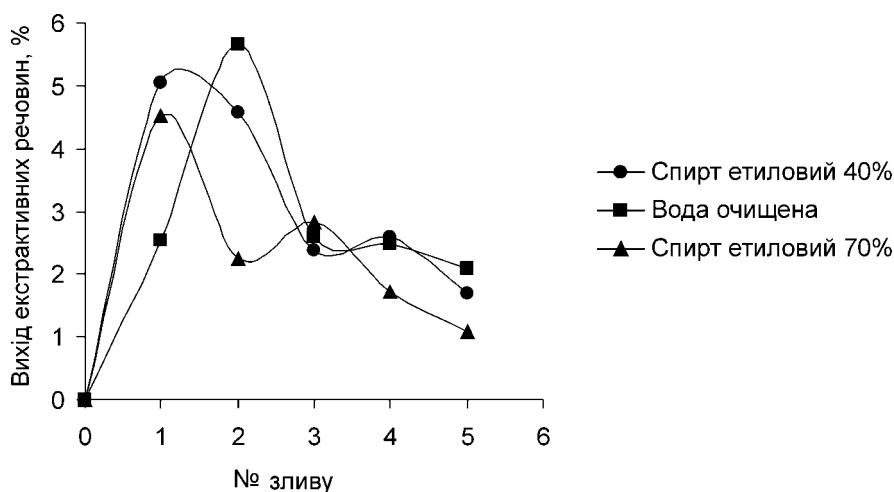


Рис. Вплив екстрагенту на вихід екстрактивних речовин із сировини кори дуба.

Таблиця 2

Вплив екстрагенту на вихід дубильних, екстрактивних речовин і доброкісність витяжки

	Вода очищена	Спирт етиловий 40%	Спирт етиловий 70%
Дубильні речовини в перерахунку на танін, %	4,43±0,04	4,10±0,04	3,26±0,03
Екстрактивні речовини, %	15,36±0,24	16,30±0,27	12,40±0,21

більше 15,0%) методом фільтраційної екстракції, отримуючи п'ятикратний об'єм витяжки по відношенню до маси сировини (при масі наважки 10,0 г отримували об'єм 50 мл). Одержані витяжки з'єднували та аналізували за показниками: масова частка екстрактивних речовин, дубильних речовин у перерахунку на танін. Результати наведені у табл. 2 та на рисунку.

Отримані експериментальні дані, представлені в табл. 2, свідчать, що за здатністю екстрагувати дубильні речовини з кори дуба значну перевагу має вода очищена, яка забезпечує максимальний вихід вказаних сполук — 23,58±0,28%. При екстракції 40% спиртом етиловим порівняно з водою очищеною вихід дубильних речовин зменшується на 8%, проте вміст екстрактивних речовин зростає на 6%. Також, аналізуючи дані, отримані при екстракції 70% та 40% спиртом етиловим, можна зробити висновок, що зі збільшенням концент-

рації спирту етилового зменшується вихід як дубильних речовин, так і екстрактивних.

Як видно з рисунка, при екстрагуванні водою очищеною максимальний вихід екстрактивних речовин спостерігається в другому об'ємі, вихід екстрактивних речовин проходить плавно, без різких коливань концентрацій (на відміну від 40% і 70% спирту етилового). При екстракції 40% та 70% спиртом етиловим максимальний вихід екстрактивних речовин спостерігається в першому об'ємі витяжки, потім вихід екстрактивних речовин різко знижується.

Тобто, одержані експериментальні дані свідчать, що за здатністю екстрагувати комплекс біологічно активних речовин з кори дуба перевагу має вода очищена, яка забезпечує максимальний вихід дубильних речовин.

На підставі вищевикладеного в якості екстрагенту нами було обрано воду очищеною. Вибір даного екстрагенту обумовлений також його технологічними характеристиками (високою здатністю до змочування, яка забезпечує добре проникнення через пори сировини) та порівняною дешевизною і доступністю.

ВИСНОВКИ

1. На підставі результатів проведених досліджень експериментально підібрано оптимальний метод екстракції кори дуба.

2. Проведено дослідження по вибору води очищеної при температурі $90\pm5^{\circ}\text{C}$ в якості оптимального екстрагенту при екстракції БАР із кори дуба.

3. Отримані дані будуть враховані нами при обґрунтуванні технологічних параметрів отримання густого екстракту з кори дуба.

ЛІТЕРАТУРА

- Государственная фармакопея СССР. Общие методы анализа. — 11-е изд. — М., 1987. — Вып. 1. — 194 с.
- Настойки, экстракты, эликсиры и их стандартизация / Под ред. проф. В.Л.Багировой, проф. В.А.Северцева. — С.Пб.: СпецЛит, 2001. — 223 с.
- Хохленкова Н.В., Ярних Т.Г. // Фармацевтичний часопис. — 2008. — №1 (5). — С. 12-15.

4. Хохленкова Н.В., Ярних Т.Г., Чушенко В.М., Буряк М.В. // *Фармацевтичний часопис.* — 2008. — №3 (7). — С. 10-12.
5. Ярних Т.Г., Хохленкова Н.В., Чушенко В.М., Буряк М.В. // *Провізор.* — 2008. — №8. — С. 36-38.
6. Batty K., Bates J.W., Bell J.N.B // *Can. J. Bot.* — 2003. — №81 (5). — P. 439-451.
7. Gribova N.Yu., Filippenko T.A., Nikolaevskii A.N. et al. // *J. of Analytical Chemistry.* — 2008. — №11 (63). — P. 1034-1037.
8. Gulluce M., Adiguzel A., Ogutcu H. et al. // *Phytother. Res.* — 2004. — №18. — P. 208-211.
9. *Modern Phytomedicine: turning Medicinal Plants into Drugs / Iqbal Ahmad, Farrukh Agil and Mohammad Owais (Ed.)*. — WILEY-VCH Verlag GmbH&Co. KGaA, Weinheim, 2006. — P. 384.
10. Vovk I., Simonovska B., Andrensek S. et al. // *J. of Chromatography A.* — 2003. — №2 (991). — P. 267-274.

УДК 615.451.16:615.014.2:582.632.2

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ОСНОВНЫХ ПАРАМЕТРОВ ЭКСТРАКЦИИ КОРЫ ДУБА. СООБЩЕНИЕ I

Н.В.Хохленкова, Т.Г.Ярных, М.В.Буряк

Экспериментально подобран оптимальный метод экстракции биологически активных веществ из коры дуба. Экспериментально обосновано использование воды очищенной в качестве экстрагента при экстракции коры дуба. Показано, что выбранные параметры экстракции позволяют получить высококонцентрированные извлечения из исследуемого сырья.

UDC 615.451.16:615.014.2:582.632.2

EXPERIMENTAL SUBSTITUTION OF BASIC PARAMETERS OF OAK BARK EXTRACTION. REPORT I

N.V.Khokhlenkova, T.G.Yarnykh, M.V.Buryak

The optimal method of extraction of biologically active substances from oak bark has been experimentally selected. The use of purified water as an extractant has been experimentally grounded while extracting oak bark. The parameters of extraction chosen allow to obtain highly concentrated extractions from the raw material examined.

Рекомендована д.ф.н., професором Д.І.Дмитрієвським

УДК 615.454.1

ВПЛИВ РОЗЧИННИКІВ ТА КАРБОМЕРІВ НА ВЛАСТИВОСТІ БЕЗВОДНИХ ГЕЛІВ

Н.П.Половко, О.Г.Башура

Національний фармацевтичний університет

Вивчені реологічні властивості гелів карбополу різних марок на основі гідрофільних неводних розчинників — етилового спирту, гліцерину та пропіленгліколю. Установлена залежність структурної в'язкості гелів від молекулярної маси, концентрації гелеутворювача, природи гідрофільних неводних розчинників та нейтралізуючого агента. Визначено діапазон значень pH, при яких гелі зберігають необхідну в'язкість і стабільність.

На теперішній час найбільш поширеною формою серед м'яких лікарських та косметичних засобів поряд з мазями і кремами є гелі, що містять переважно рідкозшиті акрилові полімери (РАП) різних марок [1, 2, 4, 6, 8, 9-11]. Гелеві основи не проявляють токсичної дії, легко наносяться на поверхню шкіри та слизових оболонок, утворюючи тонку плівку; більш повно та рівномірно вивільняють лікарські речовини; поглинають екскреторні та секреторні продукти шкіри, добре змиваються водою, додатково забезпечують зволожуючу, пом'якшуочу та охолоджуючу дію [2, 4, 12]. Вивченю властивостей водних гелів РАП присвячена чимала кількість наукових публікацій [1, 3, 5-8]. Для розширення асортименту гідрофільних основ, які забезпечать розчинність і стабільність нерозчинних або важкорозчинних у воді лікарських субстанцій, на наш погляд, цікавим було вивчення властивостей безводних гелів на основі похідних поліакрилової кислоти.

Метою роботи було вивчення властивостей гелів РАП — карбополу різних марок: 940, 980, "Ultrez 10", "Ultrez 21", 2623 на гідрофільних неводних розчинниках (ГНР) — етиловому спирті, гліцерині та пропіленгліколі.

Матеріали та методи

Реологічні дослідження проводили при температурі 20°C на віскозиметрі BROOKFIELD HB DV-II PRO (США) з використанням шпінделя SC4-21 для камери об'ємом 8,3 см³. Значення pH дослідних гелів визначали потенціометричним методом на іономір (іономір універсальний ЕВ-74).

Результати та їх обговорення

У ході експериментальної роботи вивчали залежність структурної в'язкості дослідних зразків

гелю від марки карбополу, природи розчинника, значення pH (при додаванні 10% розчину NaOH та органічного лугу — триетаноламіну (ТЕА)). На основі результатів попередніх досліджень встановлена залежність в'язкості безводних гелів від концентрації гелеутворювача — карбополу 980. Експериментальні зразки гелів готували шляхом диспергування та набухання карбополу в ГНР. У процесі набухання зразки періодично переміщували при повільніх обертах мішалки. Відмічено, що залежно від марки карбополу та природи розчинника набухання відбувається по-різному. В етиловому спирті всі дослідні зразки набухають протягом 60-90 хв з утворенням прозорих гелів різної в'язкості. Утворення гліцеринових та пропіленгліколевих гелів відбувається повільніше. Залежно від марки карбополу дещо відрізняються показники в'язкості отриманих гелів (таблиця).

Експериментально визначено, що карбопол марок 980 та "Ultrez 21" у порівнянні з іншими марками швидше набухає в неводних розчинниках та утворює гелі з більш високими реопараметрами. При дослідженні залежності стабільності та в'язкості гелів від значення pH встановлена закономірність, характерна для всіх марок карбополу. При введенні лугів до складу спиртових гелів спостерігається незначне підвищення в'язкості в 1,5-2 рази залежно від марки гелеутворювача. Подальше введення органічних та неорганічних лугів до pH вище 5,5-6,0 залежно від марки карбополу та природи лугу призводить до коагуляції гелю. Даний факт свідчить про стабільність спиртових гелів карбополу різних марок в досить вузькому діапазоні pH та недоцільність використання лугів для регулювання в'язкості спиртових гелів карбополу.

Значимим фактором впливу на в'язкість гелів є природа ГНР. Загалом в'язкість гліцеринових гелів є вищою, ніж в'язкість гелів на інших ГНР, а пропіленгліколевих — нижчою порівняно з гліцериновими. На відміну від спиртових пропіленгліколеві та гліцеринові гелі при введенні лугів значно підвищують в'язкість та не підлягають

Таблиця

Залежність структурної в'язкості гелів карбополу різних марок від природи розчинника та pH розчину

Контрольований параметр	Марка карбополу				
	980	940	Ultrez 10	Ultrez 21	2623
Спиртові гелі					
pH	3,9±0,1	4,0±0,1	4,2±0,2	4,0±0,1	4,2±0,1
В'язкість, мПас·с 2% гелю, (η)	1800±70	1570±20	1330±30	1400±20	2180±20
В'язкість, мПас·с 2% гелю після нейтралізації 10% NaOH, (η)	2280±50	1950±40	1850±60	2040±30	2370±60
В'язкість, мПас·с 2% гелю після нейтралізації TEA, (η)	2360±40	2020±30	2140±40	2200±10	2480±40
Пропіленгліколеві гелі					
pH	4,9±0,1	4,9±0,2	5,0±0,1	4,9±0,1	5,1±0,2
В'язкість, мПас·с 1% гелю, (η)	950±30	750±20	920±20	940±10	900±20
В'язкість, мПас·с 0,5% гелю, (η)	730±20	480±10	650±20	740±10	710±10
В'язкість 0,5% гелю, мПас·с після нейтралізації 10% NaOH, (η)	3350±60	3330±40	3170±30	3740±40	2980±60
В'язкість, мПас·с 0,5% гелю, після нейтралізації TEA, (η)	2960±90	2640±60	2520±80	2860±90	2700±80
Гліцеринові гелі					
pH	4,8±0,1	5,1±0,1	5,1±0,1	5,0±0,2	4,9±0,1
В'язкість, мПас·с 1% гелю, (η)	3800±100	3300±80	3500±90	3700±80	3600±90
В'язкість, мПас·с 0,25% гелю, (η)	1250±30	1010±20	1100±30	1200±50	1220±40
В'язкість, мПас·с 0,25% гелю після нейтралізації 10% NaOH, (η)	5530±50	5510±40	4850±60	6360±80	5760±60
В'язкість, мПас·с 0,25% гелю після нейтралізації TEA, (η)	5880±90	5420±60	4670±80	5740±95	5550±60

деструкції. Розрідження гелів відбувається поступово при pH вище 7-10 залежно від марки карбополу та природи лугу. При додаванні органічних амінів в'язкість підвищується менше, а розрідження відбувається повільніше і при більш високих значеннях pH.

Рис. 1 та 2 наочно демонструють залежність в'язкості гелів на основі гліцерину та пропілен-

гліколю від pH гелів на прикладі карбополу марок "Ultrez 21" та 940. Аналогічна закономірність характерна для усіх дослідних зразків. Відмічено, що введення розчину NaOH призводить до розріженння гелів при pH близько 7,0; при введенні TEA можна отримати гелі з дещо нижчими реопараметрами, але стабільні в широкому діапазоні — при pH від 5,0 до 9,0.

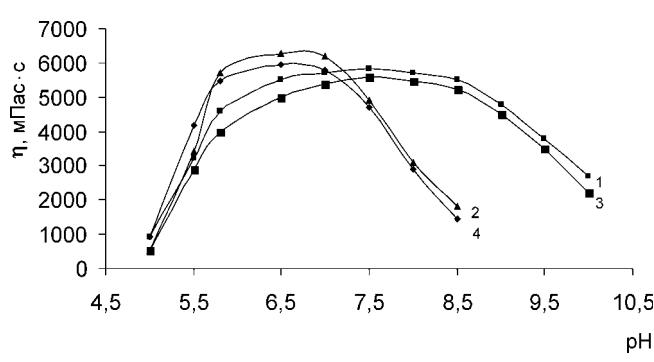


Рис. 1. Залежність структурної в'язкості 0,25% у гліцеринових гелів карбополу від значення pH (марки Ultrez 21: 1 — 10% NaOH, 2 — TEA; марки 940: 3 — 10% NaOH, 4 — TEA).

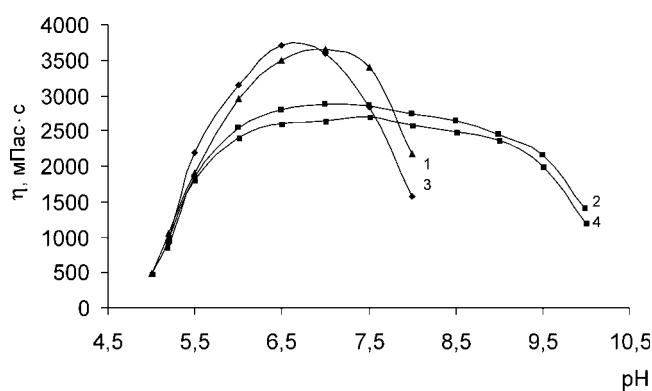


Рис. 2. Залежність структурної в'язкості 0,5% пропіленгліколевих гелів карбополу від значення pH (марки Ultrez 21: 1 — 10% NaOH, 2 — TEA; марки 940: 3 — 10% NaOH, 4 — TEA).

Для подальших досліджень структурно-механічних та осмотичних властивостей гелів РАП на основі гідрофільних неводних розчинників обрано карбопол марки 980, який показав оптимальний час набухання та значення в'язкості.

Отримані результати будуть використані при розробці складу гелевої основи для нерозчинних у воді лікарських субстанцій.

ВИСНОВКИ

1. Досліджено реологічні властивості гелів різних марок карбополу на основі гідрофільних не-

водних розчинників — етилового спирту, гліцерину та пропіленгліколю.

2. Вивчено залежність структурної в'язкості гелів поліакрилової кислоти від марки, природи розчинника та нейтралізуючого агента.

3. Визначено діапазон значень pH, при яких гелі зберігають необхідну в'язкість і стабільність.

4. Експериментально визначено, що найбільш оптимальним для виготовлення гелів на основі гідрофільних неводних розчинників є карбопол марки 980.

ЛІТЕРАТУРА

1. Баранова І.І. Розробка складу і технології гелю для лікування вугрової хвороби: Дис. ... канд. фарм. наук: 15.00.01. — Х., 2001. — 121 с.
2. Башура О.Г., Гладух С.В., Баранова І.І., Половко Н.П. // Вісник фармації. — 1999. — №2 (20). — С. 73-76.
3. Воловик Н.В., Ляпунов Н.А., Зінченко А.А. // Фармаком. — 2001. — №4. — С. 18-23.
4. Давтян Л.Л. Науково-практичне обґрунтування технології м'яких лікарських форм для стоматології: Дис. ... докт. фарм. наук: 15.00.01. — К., 2006. — 396 с.
5. Ляпунов М.О., Воловик Н.В., Зінченко О.А. та ін. // Фармаком. — 2003. — №3. — С. 55-61.
6. Ляпунов Н.А., Воловик Н.В. // Фармаком. — 2001. — №2. — С. 52-61.
7. Bolman P., Maloney J. // J. of the Amer. Acad. of Dermatol. — 2002. — Vol. 46, №6. — P. 907-913.
8. Carbolmers. — European Pharmacopoeia, 4-th Ed. — Strasburg Council of Europe, 2000. — P. 488-489.
9. Kata M., Aigne Z. // Acta Pharmac. Hungarica. — 1999. — №2. — P. 107-112.
10. Kornchankul W., Parik K., Zademavski R. et al. // Fett wiss Yechnd. — 1992. — Vol. 94, №4. — P. 149-152.
11. Kutz G., Biehl P., Waldmann-Lane M., Jackwerth B. // Seifen-Oele-Fette-Waesch J. — 1997. — №123. — P. 145-149.
12. Norlen L. // J. Invers. Dermatol. — 2001. — Vol. 117, №4. — P. 803-806.

УДК 615.454.1

ВЛИЯНИЕ РАСТВОРИТЕЛЕЙ И КАРБОМЕРОВ НА СВОЙСТВА БЕЗВОДНЫХ ГЕЛЕЙ

Н.П.Половко, А.Г.Башура

Изучены реологические свойства гелей карбопола разных марок на основе гидрофильных неводных растворителей — этилового спирта, глицерина и пропиленгликоля. Установлена зависимость структурной вязкости гелей от молекулярной массы, концентрации гелеобразователя и природы гидрофильных неводных растворителей. Определен диапазон значений pH, при которых гели сохраняют необходимую вязкость и стабильность.

UDC 615.454.1

INFLUENCE OF SOLVENTS AND CARBOPOL ON PROPERTIES OF ANHYDROUS GELS

N.P.Polovko, A.G.Bashura

The rheological properties of carbopol gels of different brands on the basis of hydrophilic anhydrous solvents — ethyl alcohol, glycerol and propylene glycol have been studied. Dependence of the structural viscosity of gels on the molecular weight, concentration of a gel former and the nature of hydrophilic anhydrous solvents has been found. The range and pH of gels where they keep the viscosity and stability required have been determined.

Рекомендована д.ф.н., професором Є.В.Гладухом

УДК 615.015.32.07:615.11

ТЕОРЕТИЧНІ АСПЕКТИ РОЗРОБКИ ЗАГАЛЬНОЇ СТАТТІ ДО ДЕРЖАВНОЇ ФАРМАКОПЕЇ УКРАЇНИ ПО ВИГОТОВЛЕННЮ ГОМЕОПАТИЧНИХ БАЗИСНИХ ПРЕПАРАТІВ

О.І.Тихонов, С.О.Тихонова, О.О.Гайдукова, Г.Б.Юр'єва, О.Ю.Сергеєва,
Р.І.Скрипник-Тихонов

Національний фармацевтичний університет

Представлено аналіз підходів до виготовлення гомеопатичних базисних препаратів. Обґрунтована необхідність включення до ДФУ загальної статті "Методи приготування гомеопатичних базисних препаратів та потенціювання".

Високий інтерес практичної медицини до гомеопатичного методу лікування, який отримав офіційне визнання та розповсюдження в Україні, спонукає до подальшої роботи у цьому напрямку спеціалістів та науковців. Умови сучасної світової фармацевтичної та медичної галузі вимагають удосконалення та розширення законодавчої бази, що обумовлює потребу у подальшій розробці нормативної документації для виготовлення, стандартизації та контролю якості гомеопатичних лікарських засобів (ГомЛЗ). Вирішення даної проблеми дозволить стимулювати виробництво ефективних та безпечних вітчизняних гомеопатичних препаратів, забезпечуючи тим самим поліпшення рівня лікарського забезпечення населення України.

Згідно з Законом України "Про лікарські засоби" гомеопатичні препарати мають статус лікарських засобів та внесені до Реєстру як окрема фармакотерапевтична група [5]. Традиційно більша їх частина виготовляється в спеціалізованих аптеках у вигляді екстемпоральних лікарських форм. Крім того, широкий перелік гомеопатичних препаратів випускається рядом вітчизняних фірм-виробників. Слід зазначити, що ГомЛЗ виготовляють з базисних препаратів (stocks) — речовин, продуктів або препаратів, які звичайно являють собою для сировини рослинного, тваринного або людського походження матричну настоїку або гліцериновий мацерат; для сировини хімічного або мінерального походження — безпосередньо саму речовину [4]. Таким чином, базисні препарати використовують як вихідні матеріали для виробництва ГомЛЗ, тому велика увага у гомеопатичних фармакопеях різних країн світу приділяється саме технології їх приготування та контролю якості.

У нашій країні спостерігається потреба у розробці нормативно-правової бази гомеопатичної фармації. Тому метою даної роботи є обґрунтування необхідності включення до ДФУ статті "Методи приготування гомеопатичних базисних препаратів та потенціювання".

Стан гомеопатії та гомеопатичної фармації в різних країнах має істотні особливості, обумовлені багатьма причинами, серед яких: позиція держави стосовно гомеопатії, сформовані в медицині традиції, наявність нормативно-правової бази тощо. Наприклад, в Індії гомеопатія має статус державної медицини, що, безумовно, сприяє інтенсивному розвитку і поширенню цього методу [8]. У багатьох країнах розроблені і затверджені законодавчі та нормативні документи, що регламентують функціонування гомеопатичної фармації, обов'язковою частиною яких є нормування процесу виготовлення ГомЛЗ.

Перша гомеопатична фармакопея "Pharmacopoeia homoeopathica polyglottica", в якій описані основні принципи гомеопатії та технологія виготовлення ГомЛЗ, була опублікована в Німеччині в 1872 р. В.Швабе. З часом вона була перекладена різними мовами та стала прикладом для національних гомеопатичних фармакопей багатьох країн світу.

Як свідчить гомеопатична практика, принципи приготування ГомЛЗ, опрацьовані С.Ганеманом та В.Швабе, збереглися до цього часу. Проте досягнення фармацевтичної технології останніх років вплинули на процес виробництва препаратів і знайшли своє відображення у сучасній нормативній документації.

Нами були вивчені гомеопатичні фармакопеї та нормативні документи різних країн світу, що стосуються методів приготування гомеопатичних базисних препаратів (ГомБП).

Аналіз Німецької гомеопатичної фармакопеї (German Homeopathic Pharmacopoeia (GHP)) показав, що в ній описано близько 50 методик виготовлення ГомБП. Okрім класичних методів



Рис. Перелік національних особливостей приготування ГомБП та їх розведень.

приготування, GHP наводить оригінальну методику технології настоек із свіжої рослинної сировини без додавання екстрагенту шляхом ферментації соку. Як ферментативні агенти при цьому використовують дріжджі, медичну лактозу, сироватку молока [13].

Німецькими науковцями також опрацьована технологія водних, олійних та гліцеринових витяжок із свіжої рослинної сировини, які отримують при різних температурних режимах (при нагріванні, охолодженні, кімнатній температурі). Як екстрагенти використовують гліцерин 85%, рослинні олії (горіхова, оливкова, соняшникова), аскорбінатно-фосфатний буферний розчин та воду очищенну. Крім того, описані методи приготування матричних настоек за допомогою мацерації чи переколяції з використанням спирту етилового різної концентрації (*об/об*): 96%, 90%, 80%, 70%, 50%, 36%, 18% [13].

Основних принципів приготування ГомБП рослинного походження (матричні настоїки), які викладені у GHP, дотримуються спеціалісти Великобританії, де у 1993 р. була видана гомеопатична фармакопея, яка логічно взаємопов'язана з основним документом Німеччини [10]. Аналогічний підхід до виробництва настоек спостерігається у Росії та Польщі [1, 6, 7].

Слід відзначити, що технологія ГомБП рослинного походження, описана у гомеопатичних фармакопеях Індії та Франції, дещо відрізняється від методик GHP. При цьому для виробництва матричних настоек використовується класичний метод мацерації, а при розрахунку кількості екстрагенту (переважно спирту етилового) враховують вологість сировини та ступінь спиртопоглияння [14, 15].

У США контроль за виробництвом та якістю лікарських засобів, у тому числі гомеопатичних

препаратів, покладений на FDA (Food and Drug Administration) [6]. Згідно з положеннями законодавчого документа — Food, Drugs and Cosmetic Act гомеопатичні препарати у США ще у 1938 р. визнані як лікарські засоби, для виробництва та контролю якості яких використовується гомеопатична фармакопея. Згідно з гомеопатичною фармакопеєю США для приготування ГомБП (матричних настоек) передбачено три методи — класи:

- клас “C” та “D” — для препаратів рослинного походження;
- клас “E” — для препаратів тваринного походження [16, 17].

Більш високий статут має Європейська фармакопея (European Pharmacopoeia (EP), в якій, починаючи з 4-го видання, гомеопатія представлена окремим розділом і містить як загальні, так і окремі статті на вихідні матеріали та лікарські засоби, що використовуються виключно в гомеопатичній медицині. Робота в цьому напрямку не припиняється і в 2007 р. У рамках 5-го дополнення до EP вийшла стаття, що стосується методів приготування гомеопатичних базисних препаратів “Methods of Preparation of Homoeopathic Stocks and Potentization”. У ній описано 4 основні методи виготовлення ГомБП із сировини рослинного та тваринного походження, які гармонізовані з іншими гомеопатичними фармакопеями світу [12]. Також винесене на обговорення європейською спільнотою дополнення до даної фармакопейної статті, в якому окрім 4 основних методів виготовлення ГомБП наведено методи приготування рідких ділюцій (розведені), тритурацій, рідких ділюцій з тритурації, комплексних ділюцій (розведені) та гліцеринових мацератів.

Різностороннє вивчення гомеопатичних фармакопеї різних країн світу показало, що загальним моментом для них є дотримання основних

Таблиця

Структура проекту фармакопейної статті
“Методи приготування гомеопатичних
базисних препаратів і потенціювання”

Назва методу	Відомості, включені до розділів
<i>Вступ</i>	
Метод 1 (а, б)	Описання методу Доведення до заданого в окремій статті значення Потенціювання
Метод 2 (а, б)	Описання методу Доведення до заданого в окремій статті значення Потенціювання
Метод 3 (а, б, с)	Описання методу Доведення до заданого в окремій статті значення Потенціювання
Метод 4 (а, б, с, д)	Описання методу Доведення до заданого в окремій статті значення Потенціювання
<i>Національна частина _____ N</i>	
	Особливості зберігання Можливості використання методів 1а та 2а
<i>Рідкі розведення</i> Метод 5 (а, б, с)	Описання методу Розріджувачі Потенціювання Допоміжні речовини
<i>Тритурації</i> Метод 6 Метод 7 (а, б)	Описання методу Розріджувачі Співвідношення між сировиною та розріджувачем
<i>Рідкі розведення, отримані з тритурацій</i> Метод 8 (а, б)	Описання методу Розріджувачі Потенціювання
<i>Комплексні розведення</i> Метод 9 (а, б, с, д)	Описання методу Розріджувачі Потенціювання
<i>Гліцеринові мацерати</i> Метод 10 (а, б, с)	Описання методу Потенціювання

принципів приготування ГомБП, опрацьованих засновником гомеопатії С.Ф.Ганеманом ще в XVII столітті, але з урахуванням досягнень сучасної фармації.

Виходячи з аналізу матеріалів ряду гомеопатичних фармакопей, а також проектів фармакопейних статей Росії, можна зробити висновок, що ключовими факторами у виборі методу приготування ГомБП є:

- вид та походження сировини (висушена, свіжа; рослинна, тваринна, хімічна чи мінеральна);
- вміст соку у сировині та/або вологість сировини;
- співвідношення сировини та екстрагенту.

При описанні методів приготування ГомБП у вступній частині більшості фармакопей наводять-

ся загальні аспекти виготовлення та посилання на статті, що стосуються вимог до сировини та допоміжних матеріалів. Далі ведеться описання методу приготування та потенціювання, а для деяких методів наводяться розріджувачі, допоміжні речовини, оформлення та умови зберігання тощо.

Таким чином, наведені вище дані свідчать, що у всьому світі ведеться активна робота з розробки сучасних технологічних прийомів приготування гомеопатичних ліків при дотриманні принципів гомеопатії, що знаходить своє відображення у гомеопатичних фармакopeях.

В Україні зараз інтенсивно формується законодавча база в області гомеопатії. Слід відмітити, що ГомЛЗ не були включені до жодної з Державних фармакопей СРСР та не мали фармакопейного статусу. Основною задачею на сьогодні є надання їм такого статусу.

Традиційно більша частина вітчизняних гомеопатичних препаратів виготовляється в умовах аптечного виробництва згідно з керівництвом В.Швабе “Гомеопатические лекарственные средства”, яке було переведене з німецької мови російською (1950 р.) та видано у Москві під редакцією В.І.Рибака (1967 р.). Разом з тим методи приготування, наведені у керівництві В.Швабе, не відображають сучасний розвиток основних положень та принципів гомеопатії, а методи аналізу застаріли, важко відтворюються, малоінформативні та не завжди дозволяють здійснювати контроль якості ГомЛЗ за вмістом біологічно активних речовин [9].

У зв'язку з відсутністю в Україні вітчизняної нормативної бази для виготовлення та стандартизації гомеопатичних препаратів Фармакопейний комітет тимчасово дозволив посилатись на статті Німецької гомеопатичної фармакопеї: 1950 р., 1978 р. з доповненнями: 1 — 1981 р., 2 — 1983 р., 3 і 4 — 1985 р., а також на керівництво В.Швабе “Гомеопатичні лікарські засоби” (переклад з німецької 1967 р.) (лист Фармакопейного комітету від 03.03.98 р. №11/461).

Дуже важливим кроком для гомеопатичної фармації стало видання в рамках Доповнення 1 до ДФУ трьох загальних статей на ГомЛЗ: “Гомеопатичні лікарські засоби”, “Лікарська рослинна сировина для гомеопатичних лікарських засобів” та “Матричні настоїки для гомеопатичних лікарських засобів”. Але треба звернути увагу на те, що у рамках Фармакопеї як у загальних статтях на лікарські форми, так і у монографіях на субстанції у розділі “Виробництво” наводиться інформація, покликана звернути увагу лише на деякі аспекти виробництва, яка зовсім не є вичерпною [4].

Таким чином, очевидною є потреба вітчизняної гомеопатичної фармації у розробці загальної фармакопейної статті по методах приготування гомеопатичних базисних препаратів з метою її включення до ДФУ.

Вивчення нормативної документації та джерел літератури з метою аналізу сучасного стану гомеопатичної фармації в Україні та за кордоном, ретельного вивчення зауважень та побажань фахівців, що надало змогу розробити та обґрунтувати проект загальної статті “Методи приготування гомеопатичних базисних препаратів і потенціювання”. За її основу був взятий узагальнений стиль статей з методів приготування ГомБП Європейської фармакопеї, який є найбільш зваженим та обґрунтованим.

Принциповим моментом національної частини є питання специфічних підходів до виготовлення ГомБП з використанням спирту 30% та 15%, що обмежує строк зберігання препаратів. Також суттєвою є можливість використання методу 1а для свіжої рослинної сировини, що звичайно містить більше 60% віджатого соку, але не містить ефірних олій, смол або сполук камфори, та методу 2а для свіжої рослинної сировини, що звичайно містить менше 60% віджатого соку, не містить ефірних олій, смол або сполук камфори.

ЛІТЕРАТУРА

1. Акашина Л.В., Багирова В.Л., Костенникова З.П. / Тр. 3-го междунар. съезда “Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов растительного происхождения”. — С.Пб.-Пушкин, 1999. — С. 126-130.
2. Ганеман С. Органон врачебного искусства / С.Ганеман; пер. с англ. — 6-е изд. — М.: Атлас, 1992. — 208 с.
3. Губин Ю.И. // Фармаком. — 2001. — №3. — С. 10-24.
4. Державна фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”. — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — Доп. 1. — 2004. — 520 с.
5. Закон України про лікарські засоби // Відомості Верховної Ради України. — 1996. — №22.
6. Мощич О.П. // Укр. гомеопат. щорічник. — 2002. — Т. V. — С. 163-173.
7. Сокольская Т.А., Даргаева Т.Д., Копытко Я.Ф., Лякина М.Н. // Фармация. — 2002. — №1. — С. 40-42.
8. Тихонов А.И. // Фармаком. — 2003. — №2. — С. 11-15.
9. Швабе В. Гомеопатические лекарственные средства. Руководство по описанию и приготовлению / Под ред. В.И.Рыбака; пер. с нем. — М.: Московское научное общество врачей-гомеопатов, 1967. — 373 с.
10. British Homeopathic Pharmacopoeia. Published by the British Association of Homoeopathic Manufacturers. — 1993. — Vol. 1. — 1560 с.
11. European Pharmacopoeia. — 4-th Ed. — Strasbourg: Council of Europe, 2002. — 2416 p.
12. European Pharmacopoeia. — 4-th Ed. — Strasbourg: Council of Europe, 2003. — Suppl. 5 — 3794 p.
13. European Pharmacopoeia. — 5-th Ed. — Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 2007. — P. 5260-5265.
14. German Homeopathic Pharmacopoeia. — British Homeopathic Assosiation. — Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag, 1993. — 5401 p.
15. Homeopathic Pharmacopoeia of India. — 6-th Vol. Goverment of India Ministry of Health and Family Welfare. — 1990. — 5412 p.
16. Pharmacopée Française. — 10 Ed. — Paris: La Commission Nationally de Pharmacopee. — 1989. — P. 205.
17. The Homeopathic Pharmacopoeia of the United States: Abstracts. — 1996. — 239 p.
18. The United States Pharmacopoeia XXIV; The National Formulary. — 2000. — 2569 p.

УДК 615.015.32.07:615.11

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗРАБОТКИ ОБЩЕЙ СТАТЬИ ДЛЯ ГОСУДАРСТВЕННОЙ ФАРМАКОПЕИ УКРАИНЫ ПО ПРИГОТОВЛЕНИЮ ГОМЕОПАТИЧЕСКИХ БАЗИСНЫХ ПРЕПАРАТОВ

А.И.Тихонов, С.А.Тихонова, Е.А.Гайдукова, А.Б.Юр'єва, О.Ю.Сергеєва, Р.И.Скрипник-Тихонов

Представлен анализ подходов к приготовлению гомеопатических базисных препаратов. Обоснована необходимость включения в ГФУ общей статьи “Методы приготовления гомеопатических базисных препаратов и потенцирование”.

Важливим моментом є включення до статті не тільки методів приготування ГомБП, але й по-даліших їх розведень, а також тритурацій, рідких розведень, у тому числі з тритурації, комплексних розведень та гліцеринових мацератів (рис.).

Наведені в проекті методи спільно з прийнятыми методами потенціювання є лише прикладами, допускається застосування інших методів, описаніх в офіційних нормативних документах. Структура статті наведена в таблиці.

Таким чином, розроблено та представлено для обговорення проект загальної статті по методах приготування гомеопатичних базисних препаратів, що стане ще одним кроком у формуванні законодавчої бази гомеопатичного методу в Україні.

ВИСНОВКИ

1. Проаналізовані гомеопатичні фармакопеї різних країн світу та вивчені основні підходи до виготовлення гомеопатичних базисних препаратів.
2. Обґрунтовано необхідність включення до ДФУ загальної статті “Методи приготування гомеопатичних базисних препаратів та потенціювання”.

UDC 615.015.32.07:615.11

THEORETICAL ASPECTS OF DEVELOPMENT OF A GENERAL MONOGRAPH IN PREPARING HOMOEOPATHIC BASIC MEDICINES FOR THE UKRAINIAN STATE PHARMACOPOEIA

A.I.Tikhonov, S.A.Tikhonova, Ye.A.Gaydukova, A.B.Yuryeva, O.Yu.Sergeeva, R.I.Skrupnyk-Tikhonov

The article presents the analysis of approaches to preparation of homoeopathic basic medicines. The necessity of inclusion of a general monograph “Methods of Preparation of Homoeopathic Basic Medicines and Their Potentiation” to the Ukrainian State Pharmacopoeia has been substantiated.

Рекомендована д.ф.н., професором І.А.Єгоровим

УДК 615.454:665.58.2:54.03.04

ВИБІР ОПТИМАЛЬНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ ТА ВИВЧЕННЯ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ГЕЛІВ З “RAPITHIX A-60”

І.І.Баранова, О.Г.Башура

Національний фармацевтичний університет

Проведено комплексне дослідження властивостей гелеутворювача акрилової природи Rapithix A-60. Встановлено, що гелі з досліджуваним гелеутворювачем є структурованими системами з неєньютонівським типом течії та незначними тиксотропними властивостями. Доведено, що стабільні гелі отримуються при концентрації Rapithix A-60 у межах від 1 до 2%. Показано, що технологія впливає на значення структурної в'язкості та фізичну стабільність гелів. Результати дослідження будуть використовуватися при розробці косметичних засобів м'якої форми випуску.

На теперішній час найбільшим попитом користуються лікувальні та косметичні засоби м'якої форми випуску (гелі, креми, сироватки) [3, 4, 6, 10, 14, 15].

Безперечно, найбільш важливою речовиною при створенні даної групи засобів є гелеутворювачі. Гелеутворювачі є ефективними стабілізаторами, загусниками і основою кремів, гелів, миючих і безлічі інших засобів. Гелеутворювачі здатні змінювати структуру і фізико-хімічні показники лікувальних засобів та косметичної продукції і відрізняються показниками реологічних і тиксотропних властивостей [4, 5, 8, 11, 13, 16].

На теперішній час у якості гелеутворювачів усе більше використовують комплексні акрилові сополімери. За хімічною природою вони є лінійними або розгалуженими полімерними ланцюгами з гідрофільними групами, які вступають у взаємодію з наявною в продукті водою.

Ефект загущення при використанні таких гелеутворювачів часто досягається простим набуханням у водній фазі. Молекули загусника зазвичай згорнуті в клубки. При попаданні у водне або таке, що містить воду, середовище клубки молекул загусника (завдяки сольватації) розкручуються. При цьому обмежується рухливість молекул води, і структурна в'язкість розчину зростає у декілька разів [1, 2, 9, 17, 18].

Експериментальна частина

В якості об'єкту дослідження нами був використаний комплексний сополімер синтетичного

походження “Rapithix A-60” (ISP), який представляє собою акрилову дисперсію на основі емоленту, зручну в застосуванні, як і гелеві системи на її основі.

Дослідження реопоказників проводили на віскозиметрі BROOKFIELD DV-II + PRO (США), використовуючи шпіндель SC 4-21. Вимірювали наступні показники: структурну в'язкість η (мПас) при зсуви τ_r (Па), швидкість зсуву Dr або γ (s^{-1}) [5, 12, 18, 23, 24, 25, 26].

Результати та їх обговорення

Метою дослідження була розробка оптимальної технології гелів на основі “Rapithix A-60” та вивчення фізико-хімічних властивостей даних систем. До переваг “Rapithix A-60” відноситься та обставина, що цей гелеутворювач, як і раніше досліджений нами гелеутворювач “Salcare-80”, не вимагає попереднього диспергування та набухання, що пов'язано з комплексною природою даних полімерів [1, 2, 20, 21, 22].

“Rapithix A-60” утворює гелеві основи при кімнатній температурі після додавання води очищеної з pH 5,5.

Для даного дослідження були вибрані 4 різних способи приготування гелевих систем:

1) розчинення “Rapithix A-60” у воді очищеної при кімнатній температурі при повільному перемішуванні;

2) розчинення “Rapithix A-60” у воді очищеної при температурі 60°C також при повільному перемішуванні;

3) розчинення “Rapithix A-60” у воді очищеної при кімнатній температурі протягом 5-10 хв з наступним підігрівом на водяній бані при 60°C протягом 10 хв при повільному перемішуванні;

4) розчинення “Rapithix A-60” у воді очищеної при кімнатній температурі та наступне активне перемішування.

Нами були приготовані зразки гелів з концентрацією гелеутворювача від 0,5 до 2% (при більшій концентрації “Rapithix A-60” утворювались неоднорідні дуже густі системи). У всіх випадках створювалися гелеві системи молочного кольору

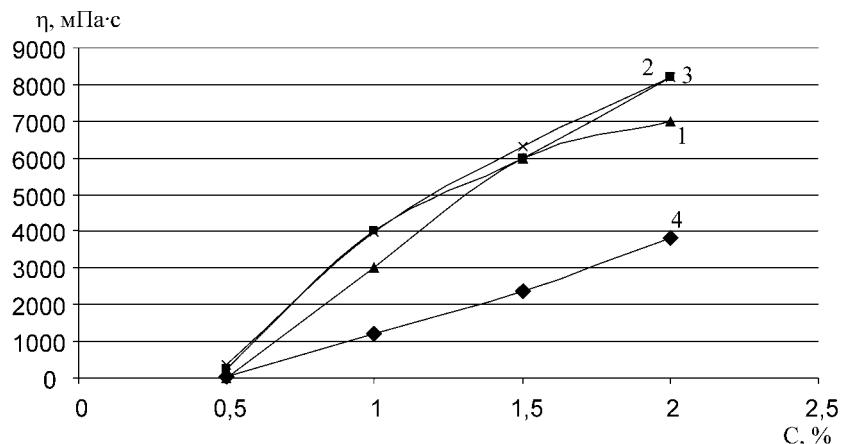


Рис. 1. Залежність структурної в'язкості гелів від концентрації "Rapithix A-60" (при 20 об/хв, 20°C) при різних способах виготовлення, де: 1 — технологія №1, 2 — технологія №2, 3 — технологія №3, 4 — технологія №4.

різної консистенції, що служить підтвердженням того, що технологія отримання гелів значно впливає на такий важливий показник гелів як структурна в'язкість.

Як видно з рис. 1, структурна в'язкість експериментальних зразків гелів безпосередньо залежить від концентрації гелеутворювача. Значення структурної в'язкості усіх зразків різко зростає при збільшенні концентрації гелеутворювача. Найвищі показники в'язкості були зафіковані в гелях, які готовувались при температурі 60°C, однак необхідно відмітити, що дані технології (№2 і №3) є незручними та енерговитратними.

Гелі, утворені за технологією №1, мали середні показники в'язкості та значні переваги у простоті та економічності технології.

Технологія за №4 привела до утворення гелю з найменшими показниками структурної в'язкості, що дає можливість передбачити, що високі оберті мішалки приводять до розриву множинних зв'яз-

ків між молекулами полімера, в результаті чого гелеутворення стає менш ефективним. Проте така технологія має переваги щодо швидкості утворення гелю.

Була розрахована механічна стабільність (МС) для 1% зразків гелів, приготованих за вищеперечисленими технологіями. Відомо, що оптимальне значення МС складає 1,0 [3].

У наших експериментах зразки, які були приготовані по технології №1-3, мали значення МС 0,9-0,92, по технології №4 — 0,86, що підтверджує недоцільність отримання гелів з "Rapithix A-60" названим способом.

У результаті отриманих реопоказників нами також були побудовані реограми гелів, отриманих за технологіями №1-4.

Як видно з даних рис. 2, усі зразки мали неньютонівський тип течії, характерний для гелів на основі акрилових сополімерів. Необхідно відмітити, що одержані гелі мали петлі гістерезису з

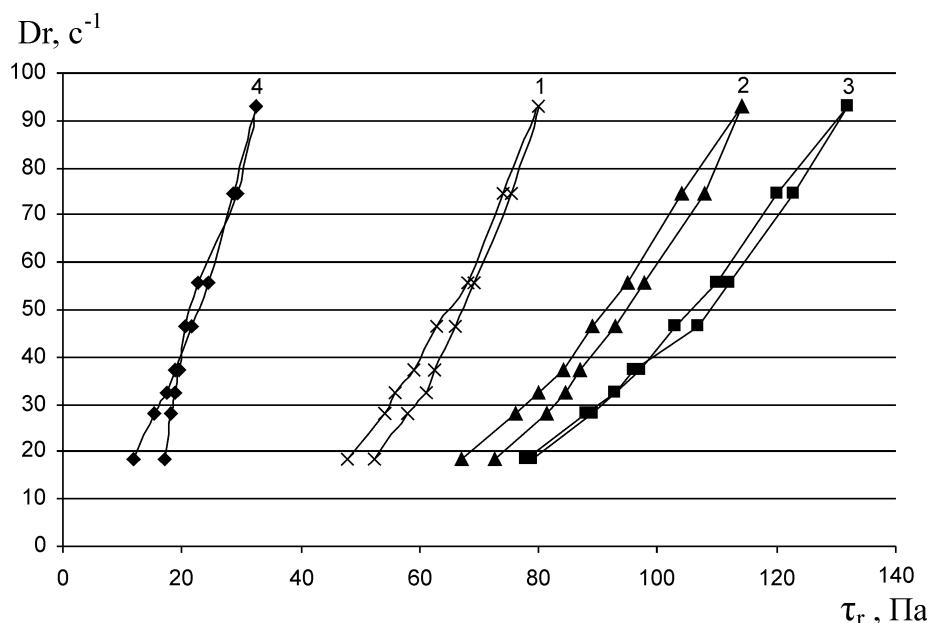
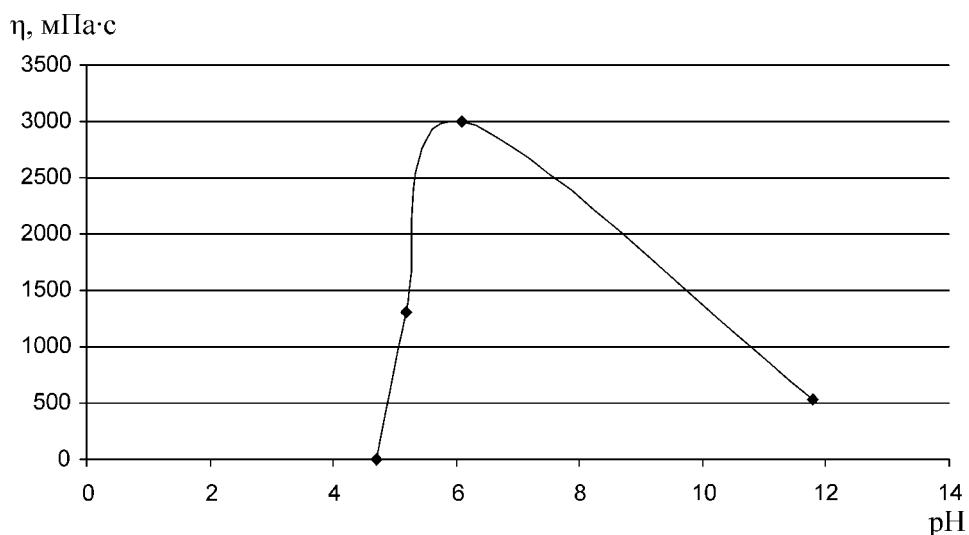


Рис. 2. Реограми гелів з "Rapithix A-60" (при 20 об/хв, 20°C) при різних способах приготування, де: 1 — технологія №1, 2 — технологія №2, 3 — технологія №3, 4 — технологія №4.

Рис. 3. Залежність структурної в'язкості гелів з "Rapithix A-60" від pH (при Dr 18,5 с^{-1} , 20°C).

невеликою площею, що свідчить про практично миттєву тиксотропність.

Наступним етапом було вивчення залежності структурної в'язкості гелевих зразків з "Rapithix A-60" від значення pH: найбільші значення структурної в'язкості були в інтервалі pH від 5,5 до 8. Даний гелеутворювач недоцільно використовувати у кислих значеннях pH у зв'язку з тим, що до pH 4,5 зразки миттєво розріджувалися.

ВИСНОВКИ

1. За допомогою технологічних, фізико-хімічних та реологічних досліджень вивчені властивості

сучасного комплексного гелеутворювача "Rapithix A-60".

2. Виявлено, що значення структурної в'язкості і механічної стабільності залежить від способу отримання гелю. Відмічено, що при збільшенні концентрації досліджуваного гелеутворювача структурна в'язкість гелів збільшується (у досліджуваних межах).

3. Встановлено, що гелі на основі "Rapithix A-60" є структурованими системами з неньютонівським типом течії та незначними тиксотропними властивостями.

4. Відмічено, що даний гелеутворювач можна рекомендувати для створення косметичних засобів з pH у інтервалі від 5,5 до 8.

ЛІТЕРАТУРА

1. Баранова І.І. // Вісник фармації. — 2009. — №2 (58). — С. 40-42.
2. Баранова І.І. // Укр. журн. клін. та лабор. медицини. — 2009. — №1. — С. 16-18.
3. Гладышев В.В., Люлько А.А., Бурлака Б.М и соавт. // Запорож. мед. журн. — 2007. — №4. — С. 81-84.
4. Кутц Г. Косметические кремы и эмульсии. Состав, методы получения и испытаний. — М.: Косметика и медицина, 2004. — 272 с.
5. Малкін А.Я, Ісаев А.І. Реология: концепции, методы, приложения. — С.Пб.: "Профессия", 2007. — 557 с.
6. Мартин Е., Меркл Г. // SOFW (Russian version). — 2002. — №5. — С. 38-42.
7. Структура и текстура пищевых продуктов. Продукты эмульсионной природы / Под ред. Б.М.МакКенна. — С.Пб.: Профессия, 2008. — 471 с.
8. Үйнүүд Р. // SOFW (Russian version). — 2002. — №3. — С. 22-24.
9. Хойєрова Я., Стерн П. // SOFW (Russian version). — 2001. — №2. — С. 45-50.
10. Blue L. Cosmetic ingredient. — Aulendorf: Editio Cantor Verlag, 2000. — 568 S.
11. Braun D.D., Rosen M.R. Rheology Modifiers Handbook. Practical Use and Application. — UK: William Andrew. Appl. Sci. Publisher, 1999. — 509 p.
12. Brummer Rediger. Rheology Essentials of Cosmetic and Food Emulsions. — UK: William Andrew. Appl. Sci. Publisher, 2006. — 180 p.
13. Caggioni M., Spicer P.T., Blair D.L., Lingerg S.E. // J. Rheol. — 2007. — Vol. 51, №5. — P. 851-865.
14. Candice L., De Leo, S. Sachin // J. Rheol. — 2008. — Vol. 52, №6. — P. 1385-1404.
15. Dahms G.H., Zombeck // Cosmetics&Toiletries. — 1993. — №108. — P. 61-68.
16. Flory P.J. Principles of Polymer Chemistry. — Ithaca and London: Cornell University Press, 1953. — 250 p.
17. Harris P. Food Gels. — Amsterdam: El. Sci. Publisher, 1991. — 305 p.

18. Lapasin R., Pricl S. *Rheology of Industrial Polysaccharides: Theory and Application.* — Glasgow: Blackie Academic and Professional, 1990. — 220 p.
19. Malkin A.Y. *Rheology Concepts, Methods, and Applications.* — UK: William Andrew. Appl. Sci. Publisher, 2006. — 474 p.
20. Mezger T.G. *Rheology Handbook.* 2-nd. Ed. — UK: William Andrew. Appl. Sci. Publisher, 2006. — 299 p.
21. Olfner C.M., Klech-Gelotte C.M. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. Gels and Jellies.* — 2002. — P. 1327-1344.
22. Penn L.E. *Gel Dosage Form: Theory, Formulations and Processing.* — New York: Marcel Dekker, 1990. — P. 338-381.
23. Philips G.O., Williams P.A. *Handbook of Hydrocolloids.* — Cambridge: Woodhead Publishing, 2000. — 520 p.
24. Sanderson G.R. // *The British Polymer J.* — 1981. — Vol. 13, №2. — P. 71-75.
25. Whistler R.L., Bemiller J.N. *Industrial Gums: Polysaccharides and their Derivatives.* — San Diego: Academic Pres, 2003. — 490 p.
26. Whitcomb P.J., Macosko C.W. // *J. Rheol.* — 1978. — Vol. 22, №5. — P. 493-505.

УДК 615.454:665.58.2:54.03.04

ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОЙ ТЕХНОЛОГИИ И ИЗУЧЕНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ГЕЛЕЙ С "RAPITHIX A-60"

И.И.Баранова, А.Г.Башура

Проведено комплексное исследование свойств гелеобразователя акриловой природы Rapithix A-60. Установлено, что гели с исследуемым гелеобразователем являются структурированными системами с ненейютоновским типом течения с незначительными тиксотропными свойствами. Доказано, что стабильные гели получаются при концентрации Rapithix A-60 в пределах от 1 до 2%. Показано, что технология влияет на значение структурной вязкости и физическую стабильность гелей. Результаты исследований будут использованы при разработке косметических средств мягкой формы выпуска.

UDC 615.454:665.58.2:54.03.04

CHOOSING THE OPTIMUM TECHNOLOGY AND STUDYING PHYSICAL AND CHEMICAL PROPERTIES OF GELS WITH "RAPITHIX A-60"

I.I.Baranova, A.G.Bashura

The complex research of properties of gel agents with the acryl nature Rapithix A-60 has been conducted. Gels with the gel agents investigated have been found to be the structurized systems with the non-Newton type of flow and with some insignificant thixotropic properties. It has been proven that stable gels are obtained with the concentration of Rapithix A-60 in the range of 1-2%. The technology has been shown to influence upon the structural viscosity value and the physical stability of gels. The research results will be applied when developing cosmetic agents of the soft dosage form.

Рекомендована д.ф.н., професором Д.І.Дмитрієвським

УДК 615.014.21:615.451.6

ПЕРСПЕКТИВИ СТВОРЕННЯ ДИТЯЧИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ НА ОСНОВІ СОЛЕЙ ЦИНКУ

Ю.І.Губін, Т.В.Зборовська, С.М.Коваленко, Л.В.Євсєєва, О.М.Безчаснюк

Національний фармацевтичний університет

Проведено наукові дослідження зі створення препаратів, що містять різні солі цинку. Розроблено склади таблеток, диспергованих на основі цинку ацетату дигідрату та цинку сульфату гептагідрату в кількості 10 мг та 20 мг у перерахунку на цинк. Вивчені фармакотехнологічні показники якості запропонованих таблеток. Розроблено технологію виробництва двох лікарських препаратів на основі солей цинку для застосування у педіатрії.

Діарея у дітей, особливо в ранній період їхнього життя, — гостра проблема сьогодення. Захворювання на діарею може бути різного походження, але, як правило, воно викликається порушенням імунної системи дитини. Основною небезпекою діареї є зневоднення організму [9]. На фармацевтичному ринку України є велика кількість антидіарейних препаратів, що використовуються при всіх видах цього захворювання. Але, на жаль, немає безпечного лікарського засобу, який би відновлював природні захисні функції організму, особливо у дітей [3, 7].

ВООЗ широко рекомендує для лікування діарейних захворювань у дорослих і дітей пероральний метод регідратаційної терапії. Клінічний ефект цього методу при I і II ступенях зневоднення не поступається інфузійній терапії. Перевагами слід вважати можливість її проведення в будь-яких умовах, а також економічність.

При діареї у дітей поряд з регідратаційними розчинами ВООЗ рекомендує застосовувати розчинні або дисперговані таблетки, що містять цинк як одну з форм дитячого лікарського препарату.

Таблетки дисперговані або розчинні — це таблетки без оболонки або таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Перед застосуванням їх диспергують у воді до утворення гомогенної суспензії [1, 8].

Рекомендації ВООЗ містять вимоги до технологічних параметрів таких таблеток:

- кожна таблетка повинна містити 10 мг або 20 мг елементарного цинку;
- розчинення здійснюється в 5 мл води;
- час розчинення — не більше 1 хв;

- смак прийнятний для дітей, металевий присмак повинен бути повністю замаскований;

• термін зберігання таблеток — не менше 2 років [10]. На фармацевтичному ринку України відсутні препарати з цинком для лікування діареї у дітей [3].

Мета роботи — розробка складу і технології таблеток, диспергованих на основі солей цинку для застосування у педіатрії.

Експериментальна частина

Всесвітньою організацією охорони здоров'я для лікування рекомендовано використовувати як діючу субстанцію: цинку сульфат, цинку ацетат або цинку глюконат, які мають рівноцінний фармакологічний ефект [9].

При виготовленні таблеток зазвичай використовуються допоміжні речовини, що надають масі для таблетування необхідні технологічні властивості, забезпечують точність дозування, необхідну міцність таблеток, здатність до розпадання та їх розчинність.

Тому при вирішенні поставленої задачі особливу увагу треба приділяти вибору допоміжних речовин.

До основних вимог щодо допоміжних речовин, які застосовуються у технології дитячих лікарських форм, слід віднести наступні:

- допоміжні речовини не повинні чинити негативної дії на організм дитини;
- повинні маскувати неприємний смак, який можуть мати лікарські речовини;
- отриманий розчин допоміжних речовин повинен утворювати гомогенну сусpenзію;
- мати здатність до розчинення в невеликій кількості розчинника, в якому диспергується лікарська форма;
- володіти швидкою розчинністю допоміжних речовин лікарської форми при збереженні її міцності [10].

Ці вимоги рекомендовані ВООЗ щодо виготовлення таблеток і носять специфічний характер, більш жорсткий, ніж у ДФУ та фармакопеях інших країн [8, 11].

Наказом МОЗ України від 15.01.2003 р. №8 затверджено перелік допоміжних речовин, дозво-

Таблиця 1
Функціональне призначення компонентів [2, 6]

Найменування компонентів	Функціональне призначення
Цинку ацетат дигідрат	Діюча речовина, активна субстанція
Цинку сульфат гептагідрат	Діюча речовина, активна субстанція
<i>Допоміжні речовини</i>	
Крохмаль картопляний	Наповнювач, дезінтегратор
Крохмаль прежелатинізований	Наповнювач, дезінтегратор
Крохмаль кукурудзяний	Наповнювач, дезінтегратор
Глюкоза	Підсолоджувач
Сорбіт	Підсолоджувач, цукрозамінник
Целюлоза мікрокристалічна	Наповнювач, зв'язуюча речовина
Натрію кроскармелоза	Розпушувач
Кислота лимонна	Коригент смаку
Натрію сахаринат	Коригент смаку
Магнію стеарат	Ковзна речовина
Тальк	Ковзна речовина

лених для застосування у виробництві лікарських засобів, які (лікарські засоби) реєструються в Україні [5].

Результати та їх обговорення

Функціональне призначення компонентів, використаних нами в роботі, наведено в табл. 1.

У ході наукових досліджень нами проведено комплекс робіт по створенню препарату, що містить солі цинку у кількості 10 мг та 20 мг у перерахунку на цинк, у вигляді таблеток плоскоциліндричних з рискою діаметром 7 мм та 12 мм. Результати дослідження напрацьованих зразків представлена в табл. 2 та 3.

Нами були визначені фармакотехнологічні показники якості таблеток вищеперелічених складів (табл. 4 та 5).

З наведених даних можна зробити висновок, що склади 01 і 21 з цинку сульфатом та 08 і 60 з цинку ацетатом не відповідають вимогам ДФУ за фармакотехнологічними показниками: розпадання та стираність. Склади 09, 42, 27 та 61, які відповідають усім вимогам, можуть бути використані для подальших досліджень.

Для виготовлення таблеток нами були застосовані два технологічні методи виробництва: ме-

Таблиця 2
Склад та характеристики таблеток, що містять 10 мг цинку

№ протоколу	Діюча речовина	Допоміжні речовини	Метод пресування	Діаметр та маса таблетки	Спостереження
01	Цинку сульфат гептагідрат	МКЦ Крохмаль прежелатинізований Тальк Магнію стеарат	Пряме пресування	D = 7 мм m = 0,2 г	Утворюється осад з нерозчинними пластівцями
09	Цинку сульфат гептагідрат	МКЦ Крохмаль картопляний Лимонна кислота Натрію кроскармелоза Тальк	Пряме пресування	D = 7 мм m = 0,15 г	Таблетки добре пресуються, приемні на смак. Утворюється гомогенна сусpenзія
08	Цинку ацетат дигідрат	Сорбіт Магнію стеарат	Вологе гранулювання	D = 7 мм m = 0,15 г	Таблетки мають гарний вигляд та приемні на смак

Таблиця 3
Склад та характеристики таблеток, що містять 20 мг цинку

№ протоколу	Діюча речовина	Допоміжні речовини	Метод пресування	Діаметр та маса таблетки	Спостереження
1	2	3	4	5	6
21	Цинку сульфат гептагідрат	Глюкоза Крохмаль кукурудзяний МКЦ Магнію стеарат	Вологе гранулювання	D = 12 мм m = 0,5 г	Утворюється осад з нерозчинними пластівцями

Продовження табл. 3

42	Цинку сульфат гептагідрат	Глюкоза Крохмаль картопляний МКЦ Натрію сахаринат Магнію стеарат	Вологе гранулювання	D = 12 мм m = 0,5 г	Недостатня насипна маса та високе вологопоглинання таблеткою води з повітря
1	2	3	4	5	6

Таблиця 4

Фармакотехнологічні показники якості таблеток, що містять цинку сульфат гептагідрат [1, 10]

Параметри для таблетки	Вимоги				Серія 01	Серія 09	Серія 21	Серія 42	Примітка					
	ДФУ		ВООЗ											
	7 мм	12 мм	7 мм	12 мм										
h, мм	(2,4-3,2)±0,4	(3,8-4,6)±0,5	—	—	2,65	2,51	3,86	4,47	Відповідає					
D, мм	7±0,2	12±0,3	—	—	7,01	7,03	12,10	12,05	Відповідає					
Середня маса, г	0,135-0,22	0,475-0,525	—	—	0,211	0,151	0,506	0,487	Відповідає					
Міцність, Н	>20	>50	—	—	20,60	24,56	51,05	60,06	Відповідає					
Розпадання, хв	15	15	1	—	4	0,83	1	1	Не відповідає ВООЗ склад 01					
Стираність, %	<1	<1	—	—	0,70	0,89	1,20	0,90	Не відповідає ДФУ склад 21					
Кількісний вміст цинку в перерахунку на середню масу однієї таблетки, мг	—	—	10	20	10	10	20	20	Відповідає					

тод прямого пресування і метод вологого гранулювання.

Розглянуті технології є традиційними для виробництва таблеток і можуть бути використані на фармацевтичних підприємствах України.

Розроблена технологічна документація згідно з вимогами Настанови 42-01-2003: виробнича ре-

цептура, технологічні інструкції, інструкції по упаковці на дві технології отримання таблеток, які містять різні солі цинку [4].

ВИСНОВКИ

1. Проведено роботи по розробці складу і технології отримання таблеток — дитячої лікарської форми антидіарейного препарату, що містить цинк.

Таблиця 5

Фармакотехнологічні показники якості таблеток, що містять цинку ацетат дигідрат [1, 10]

Параметри для таблетки	Вимоги				Серія 08	Серія 27	Серія 60	Серія 61	Примітка					
	ДФУ		ВООЗ											
	7 мм	12 мм	7 мм	12 мм										
h, мм	(2,4-3,2)±0,4	(3,8-4,6)±0,5	—	—	3,11	3,06	3,89	3,93	Відповідає					
D, мм	7±0,2	12±0,3	—	—	7,07	7,10	12,03	12,03	Відповідає					
Середня маса, г	0,135-0,220	0,475-0,525	—	—	0,151	0,207	0,493	0,511	Відповідає					
Міцність, Н	>20	>50	—	—	27,50	26,26	55,03	54,50	Відповідає					
Розпадання, хв	15	15	1	—	1,30	0,50	0,75	0,83	Не відповідає ВООЗ склад 08					
Стираність, %	<1	<1	—	—	0,23	0,30	1,11	0,97	Не відповідає ДФУ склад 60					
Кількісний вміст цинку в перерахунку на середню масу однієї табл., мг	—	—	10	20	10	10	20	20	Відповідає					

Досліджені фармакотехнологічні та органолептичні показники якості отриманих складів.

2. Технології виготовлення таблеток розчинних, розроблених традиційно, які можуть легко відтворюватися на заводах фармацевтичної галузі. Склади, що опрацьовані, відповідають усім вимогам ВООЗ і ДФУ.

3. Технологічна документація на виробництво лікарських препаратів: таблеток диспергованих для орального застосування по 0,020 г та 0,010 г на основі солей цинку розроблена згідно з вимогами Настанови 42-01-2003 “Лікарські засоби. Технологічний процес. Документація” у форматі ЗТД.

ЛІТЕРАТУРА

1. Державна фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”. — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
2. Кожакина И.П. Оптимизация промышленного производства ряда таблетированных препаратов: Автoref. дис. ... канд. фармац. наук. — Львов, 1996. — 20 с.
3. Компендіум 2008 — лікарські препарати: у 2-х т. / За ред. В.М.Коваленко, О.П.Вікторова. — К.: Моріон, 2008. — Т. 1. — 1128 с.; Т. 2. — 1126 с.
4. Лікарські засоби. Технологічний процес. Документація: Настанова 42-01-2003. — К.: МОЗ України, 2003. — 42 с.
5. Перелік допоміжних речовин, дозволених для застосування у виробництві лікарських засобів, які (лікарські засоби) реєструються в Україні: Наказ МОЗ України від 15.01.2003 р. №8. — К., 2003. — 47 с.
6. Технологія ліків промислового виробництва: Підручн. / В.І.Чуєшов, Л.М.Хохлова, О.О.Ляпунова та ін.; за ред. В.І.Чуєшова. — Х.: Вид-во НФАУ; Золоті сторінки, 2003. — 720 с.
7. Bhatnagar S., Natchu U.M. // Ind. J. of Pediatry. — 2004. — Vol. 13, №2. — P. 991-998.
8. European Pharmacopoeia. — 5-th Ed. — Strasbourg: Council of Europe, 2006. — 4369 p.
9. Implementing the new recommendations on the clinical management of diarrhea: guidelines for policy makers and programme managers. — World Health Organization. — Geneva, 2006. — 36 p.
10. Production of Zinc Tablets and Zinc Oral Solutions. Guidelines for Programme Managers and Pharmaceutical Manufacturers. — World Health Organization. — Geneva, 2007. — 28 p.
11. USP 30 — NF25. The Official of Standards — Official May 1, 2007. — 3502 p.

УДК 615.014.21:615.451.6

ПЕРСПЕКТИВЫ СОЗДАНИЯ ДЕТСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ НА ОСНОВЕ СОЛЕЙ ЦИНКА

Ю.И.Губин, Т.В.Зборовская, С.Н.Коваленко, Л.В.Евсеева, Е.М.Безчастнюк

Проведены научные исследования по созданию препаратов, которые содержат разные соли цинка. Разработаны составы таблеток, диспергированных на основе цинка ацетата дигидрат и цинка сульфата гептагидрата, в количестве 10 мг и 20 мг в пересчете на цинк. Изучены фармакотехнологические показатели качества предложенных таблеток. Разработана технология производства двух лекарственных препаратов на основе солей цинка, которые применяются в педиатрии.

UDC 615.014.21:615.451.6

PROSPECTS OF CREATION OF CHILD'S MEDICAL FORMS ARE ON BASIS OF SALTS OF ZINC

Yu.I.Gubin, T.V.Zborovskaya, S.N.Kovalenko, L.V.Yevseeva, Ye.M.Bezchashnyuk

The research in creating medicines containing different salts of zinc have been carried out. The compositions of tablets dispersed on the basis of zinc acetate dihydrate and zinc sulphate heptahydrate (10 mg and 20 mg zinc per tablet) have been developed. The pharmacotechnological quality indexes of the tablets proposed have been studied. Technology for manufacturing two medicines containing zinc salts for application in pediatry has been developed.

ОРГАНІЗАЦІЯ ТА ЕКОНОМІКА ФАРМАЦІЇ

Рекомендована д.ф.н., професором А. С. Немченко

УДК 615.15:331.103.12

НАУКОВИЙ АНАЛІЗ ТА ВИЗНАЧЕННЯ КОМПЕТЕНЦІЙ ЗАВІДУВАЧА АПТЕКИ

Л. В. Галій

Національний фармацевтичний університет

Проведено дослідження компетенцій завідувача аптеки методом інтер'ювання для отримання прикладів поведінки. У якості респондентів за-лучені спеціалісти фармації Дніпропетровської, Полтавської та Харківської областей України. Визначені диференціюючі компетенції завідувача аптеки (що відрізняють ефективне та неефективне виконання обов'язків) та компетенції порогові (обов'язкові для виконання роботи, але не пов'язані з рівнем її ефективності).

На сучасному етапі розвитку фармацевтичної галузі у зв'язку з впровадженням у діяльність організацій системи належних практик зростають вимоги до якості надання фармацевтичного забезпечення та компетентності спеціалістів фармації. З іншого боку, професійна компетентність спеціалістів фармації відображає їх рівень владіння фармацевтичною компетенцією, під якою розуміють систему базових якостей працівників, що інтегрує в єдине ціле їх окремі знання, вміння, навички, цінності, установки, психофізіологічні здібності і мотиви здійснення фармацевтичної діяльності та виявляється через певні зразки ефективної поведінки [3, 5].

Враховуючи зазначене, актуальним є дослідження компетенцій працівників фармацевтичних організацій і, перш за все, тих, що обіймають ключові фармацевтичні посади. Отже, метою нашої роботи стали аналіз та визначення компетенцій завідувача аптеки.

Науковим методом, що був уперше використаний нами для вирішення поставленого завдання, є метод інтерв'ювання для отримання прикладів поведінки (ІОПП) [1, 2, 4]. ІОПП являє собою специфічну форму проведення інтерв'ю з виконавцем певної роботи, під час якого інтерв'юер ставить запитання, що примушують працівника згадати критичні випадки, тобто завершенні подій, які описують поведінку, міркування, дії, що вико-

нувалися ним у реальних ситуаціях. Інакше кажучи, ІОПП — це докладний опис поведінки працівника під час найбільш та найменш успішних випадків власної професійної діяльності. При цьому важливо, щоб виконавець роботи чітко описав досліднику певну ситуацію та її учасників, надав характеристику власним міркуванням, почуттям та спробам вирішити критичний випадок, описав конкретні власні дії та їх результат.

Отримані характеристики критичних випадків, що відбувалися у професійній діяльності виконавця, дослідник піддає тематичному аналізу з метою визначення у вихідних даних певних тем або гіпотетичних компетенцій [4].

Перевагою ІОПП є те, що цей метод дозволяє встановити як дії працівника, так і послідовність (алгоритми) виконання ним функціональних обов'язків, які він здійснює, виконуючи роботу ефективно. Основними недоліками ІОПП вважають значні витрати часу для його проведення та аналізу (ІОПП з одним працівником займає один людино-день). Також ІОПП висуває високі вимоги до підготовки фахівців, що безпосередньо здійснюють та обробляють інтерв'ю. Узагальнений опис методу ІОПП наведено на рисунку.

Отже, нами було проведено ІОПП з п'ятидесятма спеціалістами фармації Дніпропетровської, Полтавської та Харківської областей, які обіймають посаду завідувача аптеки.

Залучені спеціалісти працюють в організаціях з роздрібної реалізації ЛЗ державної (12,0%), колективної (36,0%), комунальної (36,0%) та приватної (16,0%) форми власності, які у тому числі представлені центральними міськими, центральними районними, лікарняними та міжлікарняними аптеками.

Відповідно до тривалості стажу професійної діяльності 16,2% з них працюють на посаді завідувача аптеки до п'яти років, 25,0% — від п'яти до десяти, 32,6% — від десяти до п'ятнадцяти, 15,6% —

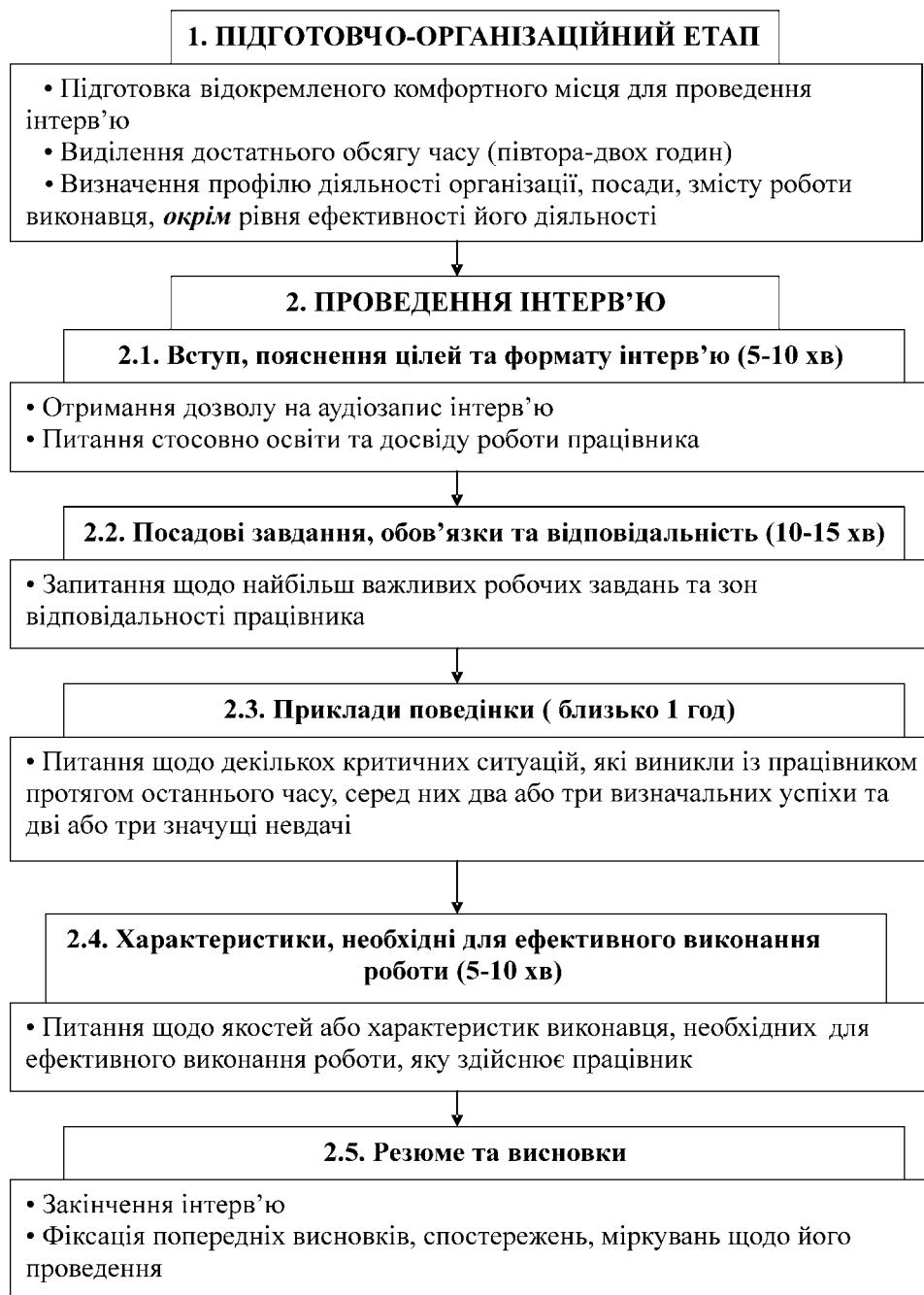


Рис. Описання методу інтерв'ювання для отримання прикладів поведінки.

від п'ятнадцяти до двадцяти та 10,6% — понад двадцять років.

Аналізуючи дані, отримані завдяки методу ІОПП, можна зазначити:

- ефективні виконавці та виконавці із середньою ефективністю під час інтерв'ю описують різні ситуації, тобто фокусують увагу на різних аспектах роботи. Так, перші з них розповідають про роботу з людьми, (пациєнтами, підлеглими), інші — про адміністрування (перевірки контролюючих органів, інвентаризацію товарних цінностей). На нашу думку, основовою Я-концепції ефективних завідувачів аптек є образ

“Я-провізор”, навпаки ж, середні виконавці розуміють себе як “Я-адміністратор”; • ефективні виконавці проактивні, тобто вони використовують ініціативу або чинять певні нестандартні дії для вирішення проблем, вони наполегливі і здатні долати значні перешкоди; виконавці ж з середньою ефективністю під час роботи демонструють більш стандартні та очікувані дії; • ефективні виконавці досліджуваної роботи виявляють позитивне відношення до колег, пациентів, партнерів. Завідувачі аптек із середньою ефективністю подекуди дають негативну оцінку відносинам з пациентами та партнерами;

Таблиця

Ранжування компетенцій завідувача аптеки, визначених методом ІОПП

Компетенція	Опис компетенції	Вплив на ефективність роботи у балах
<i>Диференціюючі компетенції</i>		
Ініціатива	Прагнення робити більше, ніж очікується, або пошуку нових можливостей	5
Здатність чинити вплив	Прагнення чинити вплив на підлеглих	5
Побудова відносин	Прагнення будувати та підтримувати відносини з корисними людьми для досягнення цілей організації	5
Командне лідерство	Прагнення взяти на себе роль лідера групи	4
Розвиток інших	Прагнення розвивати підлеглих	4
Концептуальне мислення	Здатність проводити індуктивні міркування, розуміти ситуацію (проблему) у цілому	4
Орієнтація на досягнення	Прагнення працювати добре або досягти певного результату	3
Самоконтроль	Здатність стримувати емоції та негативні дії	3
<i>Порогові компетенції</i>		
Фармацевтична експертиза	Володіння обсягом професійних знань та прагнення їх використання та розширення	
Аналітичне мислення	Здатність здійснювати логічні міркування та визначати причинні відносини певних явищ	
Командна робота та співпраця	Прагнення спільно працювати з іншими	

- ефективним завідувачам аптек притаманне вміння планувати діяльність у середній та довгостроковій перспективі, середні виконавці частіше спрямовують зусилля на реалізацію тактичних рішень;
- виконавці з високою та середньою ефективністю виявляють різну мотивацію у виконанні професійних обов'язків, так, ефективних завідувачів аптек мотивують думки про виконання роботи шляхом впливу на інших, середні ж виконавці виявляють мотивацію особистісного досягнення та кращого виконання завдань.

До того ж, ефективні виконавці мають більш привабливий зовнішній вигляд, вони легко та переконливо розповідають власні історії та майже насоложджуються розмовою. Навпаки, під час інтерв'ю із середніми виконавцями відчувається певна напруженість та дискомфорт, вони не завжди надають докладні розповіді щодо власного професійного досвіду, а інколи навіть відмовляються від інтерв'ювання.

Отже, систематизація результатів тематичного аналізу даних ІОПП дозволила визначити та описати компетенції завідувача аптеки, при цьому нами певною мірою було використано досвід зарубіжних дослідників з вивчення компетенцій персоналу [6-9, 11].

Важливо, що декілька компетенцій, які ми описали як "фармацевтична експертіза", "аналітичне мислення" та "командна робота і співпраця", були виявлені при аналізі усіх без виключення ІОПП, що дало можливість віднести їх до порогових, тобто компетенцій, як необхідні для виконання обов'язків завідувача аптеки, але тих,

що не дозволяють відрізняти ефективне та неефективне їх виконання.

У подальшому перелік компетенцій, виявлених за допомогою методу ІОПП, окрім порогових, піддавався експертній оцінці на предмет визначення впливу певної компетенції на ефективність діяльності на посаді завідувача аптеки. Зазначимо, що для забезпечення всебічної оцінки (оценки у 360°) [10] у якості експертів були залучені близько трьохсот спеціалістів фармації, які об'ймають різноманітні фармацевтичні посади (завідувач аптечного складу, завідувач аптеки, заступник завідувача аптеки, завідувач відділом аптеки, провізор, фармацевт та ін.).

Результати ранжування компетенцій завідувача аптеки, встановлені методом ІОПП, та стислий опис цих компетенцій див. у таблиці.

Так, компетенціями завідувача аптеки, що отримали максимальну середньозважену експертну оцінку (5) в ефективності його роботи, визначені "ініціатива", "здатність чинити вплив" та "побудова відносин".

Комpetенціями, які отримали високу середньозважену експертну оцінку (4) в ефективності роботи завідувача аптеки, стали "командне лідерство", "розвиток підлеглих" та "концептуальне мислення".

Помірну середньозважену експертну оцінку (3) в ефективності роботи завідувача аптеки отримали компетенції "орієнтація на досягнення" та "самоконтроль".

ВИСНОВКИ

- Методом ІОПП проведено аналіз та визначені компетенції завідувача аптеки.

2. Диференціюючі компетенції завідувача аптеки наступні: ініціатива, здатність чинити вплив, побудова відносин, командне лідерство, розвиток підлеглих, концептуальне мислення, орієнтація на досягнення та самоконтроль. Порогові компетенції завідувача аптеки — це фармацевтична екс-

пертиза, аналітичне мислення, командна робота та співпраця.

3. Створення моделі компетенцій завідувача аптеки потребує розробки шкали оцінювання кожної з визначених компетенцій, що і стане предметом наших подальших досліджень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Армстронг М. *Практика управления человеческими ресурсами*. 8-е изд. / Пер. с англ. под ред. С.К.Мордовина. — С.Пб.: Питер, 2008. — 832 с.
2. Бояцис Р. *Компетентный менеджер. Модель эффективной работы* / Пер. с англ. — М.: HIPPO, 2008. — 352 с.
3. Галій Л.В. // Вісник фармації. — 2009. — №3 (59). — С. 49-51.
4. Спенсер С., Спенсер Л. *Компетенции на работе* / Пер. с англ. — М.: HIPPO, 2005. — 384 с.
5. Толочко В.М., Галій Л.В. *Наукове обґрунтування та розробка моделей компетенцій спеціалістів фармації: Метод. рекоменд.* — К., 2009. — 23 с.
6. Boyatzis R. // J. of Management Development. — 2008. — Vol. 27, №1. — P. 5-12.
7. Donaldson-Feilder E., Yarker J., Lewis R. // Strategic HR Rev. — 2008. — Vol. 7, №2. — P. 11-16.
8. Heinsman H., Hoogh A., Koopman P.L., Jaap J. van Muijen // Personnel Rev. — 2008. — Vol. 37, №6. — P. 609-628.
9. Hills J., Rawes C. // Strategic HR Rev. — 2009. — Vol. 8, №1. — P. 10-15.
10. McCarthy A.M., Garavan T.N. // Personnel Rev. Volume. — 2007. — Vol. 36, №6. — P. 903-917.
11. Wickramasinghe V., Zoyza N. // J. of Management Development. — 2009. — Vol. 28, №4. — P. 344 - 360.

УДК 615.15:331.103.12

НАУЧНЫЙ АНАЛИЗ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОМПЕТЕНЦИЙ ЗАВЕДУЮЩЕГО АПТЕКОЙ

Л.В.Галий

Проведены исследования по определению компетенций заведующего аптекой методом интервьюирования для получения поведенческих примеров. В качестве респондентов привлечены специалисты Днепропетровской, Полтавской и Харьковской областей Украины. Определены дифференцирующие компетенции заведующего аптекой (которые отличают эффективное и неэффективное выполнение обязанностей), а также пороговые компетенции (обязательные для выполнения работы, но не обзывающие эффективность).

UDC 615.15:331.103.12

SCIENTIFIC ANALYSIS AND DETERMINATION OF COMPETENCIES OF A PHARMACY HEAD

L.V.Galiy

The investigation in determining the competencies of a pharmacy head by the method of interview in order to get the examples of behaviour has been carried out. The specialists of Dnepropetrovskaya, Poltavskaya and Kharkovskaya regions of Ukraine were involved as respondents. The differentiating competencies of a pharmacy head (which distinguish effective and ineffective implementation of the head's duties), as well as the threshold competencies (obligatory for performing the work, but not stipulating its efficiency) have been determined.

Рекомендована д.ф.н., професором О.І. Тихоновим

УДК 614.27

ФАРМАКОЕКОНОМІЧНА СКЛАДОВА СУЧАСНОЇ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

Т.І. Єрмоленко

Харківський національний медичний університет

Проблема раціонального використання наявних ресурсів для охорони здоров'я набуває великого значення і вимагає негайного комплексного вирішення як у методологічному, так і у законодавчому плані, а також у науковому обґрунтуванні основних принципів і підходів до її реалізації. Сформульовані основні методи фармацеоекономічного аналізу для економічного обґрунтuvання з раціоналізації та оптимізації вартісної ефективності лікарської терапії. Розглядаються деякі аспекти фармацеоекономіки в раціональному використанні наявних ресурсів для охорони здоров'я в Україні та деяких країнах світу.

Зростаючі витрати охорони здоров'я на забезпечення потреб медичного обслуговування населення та ефективне використання лікарських засобів стали глобальною міжнародною проблемою охорони здоров'я незалежно від політичного та економічного шляху розвитку держави [2, 3].

Витрати на охорону здоров'я обумовлюються багатьма взаємодіючими чинниками. З одного боку, зростаючі потреби у кваліфікованій і доступній медичній і лікарській допомозі, швидкий розвиток медичних і фармацевтичних наук мають наслідком появу нових, більш витратних медичних технологій і дорогих лікарських препаратів. З іншого, відбуваються зміни в демографічних показниках, спостерігається різке збільшення частки осіб літнього і похилого віку, які є одними з основних "споживачів бюджету охорони здоров'я" [8].

Проблема раціонального використання наявних ресурсів для охорони здоров'я набуває великого значення і вимагає комплексного вирішення як у методологічному, так і у законодавчому плані, а також у науковому обґрунтuvанні основних принципів і підходів до її реалізації [4].

У таких умовах формування ринкових економічних відносин, коли на кожному рівні системи охорони здоров'я планується обмежений бюджет, фармацеоекономіка має вирішувати питання пошуку оптимальних шляхів використання ресурсів, що є в наявності, а також планувати подальшу політику їхнього застосування [6, 8].

З економічної точки зору система охорони здоров'я представляється як процес надання медичної допомоги, що включає лікарське забезпе-

чення, медичне спостереження, стаціонарну та амбулаторну допомогу з обов'язковою оцінкою результатів проведеного лікування. Співставити витрати і переваги, одержані при різному використанні обмежених фінансових ресурсів, дозволяє фармацеоекономічний аналіз [11].

В основі фармацеоекономічного аналізу покладені певні методи досліджень, як правило, не менше одного з п'яти існуючих [1, 8] (таблиця).

Необхідність фармацеоекономічного аналізу ефективності організації діяльності складових охорони здоров'я визначається рядом чинників. По-перше, це пов'язано з тенденціями посилення державного регулювання системи охорони здоров'я, спрямованого на раціональне застосування лікарських препаратів (ЛП) і стримування загальних витрат на лікування. По-друге, в останні роки з'явилися альтернативні методи терапії, велика кількість нових високовартісних медичних технологій, розширився фармацевтичний ринок завдяки новим ЛП, а також збільшилась вартість загальномедичних послуг. Тому одним з першорядних завдань медицини є необхідність вірогідної оцінки, як часто і наскільки ефективно допомагають ті або інші методи лікування. Тобто важливо перевести клінічний досвід і знання лікаря на мову кількісних оцінок і об'єктивних економічних висновків, які мають бути в основі організації лікарського забезпечення хворих [3, 8, 11].

Ключова роль при цьому належить як клінічній фармакології, так і фармакотерапевтичним аспектам лікування. Оптимізація лікарського забезпечення в умовах фінансових обмежень, а також створення ефективного лікарського формуляря неможливі без проведення фармацеоекономічних досліджень [5, 15, 16].

Вивчаючи клінічні та економічні переваги ЛП, фармацеоекономіка припускає ідентифікацію, вимірювання та порівняння вартості та ефективності використання ЛП при наданні медичної допомоги. У цьому зв'язку фармацеоекономічні дослідження важливі для прийняття рішень про вибір конкретних технологій лікування, реєстрацію, перереєстрацію і закупівлю ЛП, при формуванні цін на них, оцінці результатів клінічних випробувань [7, 13, 14].

У відповідь на зростаючі витрати на ЛП уряди країн Європи застосовують заходи з раціоналізації

Таблиця

Методи фармакоекономічних досліджень та оцінка їх результатів

Методи досліджень	Оцінка результатів
“Вартість лікування хвороби”	Альтернативні варіанти не з’ясовуються і не використовуються
“Витрати — ефективність”	Альтернативні варіанти оцінюються за результатами досягнення однакового результату в натуральних показниках
“Мінімізація витрат”	Визначаються еквівалентні результати за усіма курсами лікування; результати лікування не вимірюються
“Витрати — корисність”	Оцінюється еквівалентність результативна або нерівноцінна за ступенем досягнення (роки збереження якісного життя)
“Витрати — вигода”	Оцінюється ефективність результативна або нерівноцінна за ступенем досягнення у фінансовому (грошовому) виразі

та оптимізації вартісної ефективності лікарської терапії. Уперше офіційні вимоги до фармацевтичних компаній про надання економічного обґрунтування використання їхніх ЛП були запроваджені у 1993 р. в Австралії і Новій Зеландії [7].

З 1993 р. австралійська Рада по пільгових лікарських препаратах (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee — PBAC) почала використовувати фармакоекономічну ефективність як критерій для ухвалення рішення про державні компенсаційні виплати за використання ЛП відповідно до Реєстру пільгових лікарських препаратів. У тому ж році в Новій Зеландії було засновано Фармацевтичне керування (Pharmaceutical Management Agency — PHARMAC), у завдання якого входить адміністрування Фармацевтичного реєстра. Рекомендації PHARMAC ґрунтуються на порівнянні витрат і ефективності застосування ЛП і технологій лікування.

З 1995 р. у Канаді надання фармакоекономічних даних є необхідною умовою включення нових ЛП у місцеві списки рекомендованих лікарських засобів. Заявки на включення повинні бути складені відповідно до нормативних документів Канадського координаційного правління по оцінці технологій охорони здоров’я (Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment — ССО-НТА) або Міністерства охорони здоров’я Канади. У наступні 10 років аналогічні вимоги були впроваджені в більшості європейських країн [4].

У теперішній час своєрідним стандартом у проведенні фармакоекономічних досліджень є діяльність Національного інституту оцінки клінічної якості (NICE), заснованого в Англії в 1999 р. Його завдання — оцінка клінічних переваг і економічної ефективності засобів лікування, що надаються Міністерством охорони здоров’я і Національною асамблеєю. NICE не приймає рішень безпосередньо по компенсаційних виплатах, але дає рекомендації з використання ЛП, які можуть призначатися всім пацієнтам або обмеженим групам, або їх застосування не рекомендується.

Таким чином, головною метою фармакоекономічних досліджень є оцінка ефективності методів лікування, використання різних ЛП для лікування конкретних захворювань при умові забезпечення ефективного і у той же час порівняно

дешевого лікування. За такої мети послідовно вирішуються завдання: аналіз результатів терапії в межах впливу на охорону здоров’я і суспільство; з’ясування соціально-економічних втрат від захворювань; порівняння вартості лікування та можливий вплив на якість життя; порівняння альтернативних варіантів лікування, оцінка їх економічної і клінічної ефективності; раціональний вибір ЛП для оптимізації лікарської терапії; підсумки та контроль витрат [3, 4, 5].

За кордоном давно прийшли до усвідомлення важливості і необхідності використання методів фармакоекономічного аналізу і доказової медицини в практиці охорони здоров’я, що дозволяє крім підвищення якості терапії і, відповідно, якості життя людей, істотно заощаджувати витрати на конкретного хворого, в тому числі на придбання ЛП [11].

Прийнятне співвідношення вартості та ефективності ЛП у деяких країнах уже стало необхідною умовою його використання при створенні державних або муніципальних реєстрів з дозволу до застосування ЛП.

У 1984 р. уперше у світі Австралія законодавчо затвердила застосування критеріїв співвідношення вартості та ефективності для реєстрації і використання ЛП на території країни. У теперішній час аналогічні програми впроваджені у Франції, Голандії, деяких штатах США та інших країнах [10, 12].

В Україні значно зрос інтерес до фармакоекономічних методів вартісної оцінки ефективності медичних технологій, схем лікарської терапії. З’явилася перші цілісні дослідження в області фармакоекономіки, дослідження із застосуванням математичних моделей, шкал оцінки якості життя пацієнтів. І головне — в Україні започаткована фармакоекономіка як наука.

Накопичується досвід проведення фармакоекономічних досліджень стосовно встановлення оптимальних схем лікарського забезпечення хворих за нозологічними формами захворювань, пільгових категорій населення, населення промислових регіонів, в умовах впровадження страхової медицини і рецептури тощо.

Завдяки фармакоекономічним дослідженням за-пропоновані наукові підходи до удосконалення лікарського забезпечення пільгового контингенту

населення в умовах промислового регіону; обґрутовані підходи фармакоекономічного аналізу препаратів рослинного походження при створенні національного переліку основних лікарських засобів; здійснене фармакоекономічне обґрутування вибору гіполіпідемічних лікарських препаратів і антидепресантів; проведена фармакоекономічна оцінка антибактеріальних препаратів, вартості лікування хворих із серцево-судинними захворюваннями в амбулаторних умовах; застосовані методи фармакоекономічного аналізу при вивченні використання антибактеріальних препаратів у багатопрофільному стаціонарі; досліджена ефективність антагоністів кальцію шляхом фармакоекономічного аналізу; проведений аналіз арсеналу лікарських засобів для лікування хворих із психічними розладами; досліджені фармакоекономічні аспекти застосування інгібіторів ангіотензинпретворюючого ферменту в клінічній практиці; досліджені фармакоекономічні аспекти санаторно-курортного лікування хворих; проведений аналіз динаміки арсеналу гормональних контрацептивів з метою вивчення фармакоекономічних аспектів контрацепції в Україні; здійснений фармакоекономічний аналіз фармакотерапії ревматоїдного артриту в умовах стаціонару, проведені порівняльні дослідження α -адреноблокаторів та ін. [3, 4].

На підставі використання фармакоекономічних методів при дослідженнях медичної та лікарсь-

кої допомоги населенню України формується нормативно-правова база, яка все більше впливає на організаційно-економічні явища охорони здоров'я. Серед них — створення Переліків лікарського забезпечення для лікувально-профілактичних закладів, тимчасові галузеві уніфіковані стандарти медичних технологій, Національний перелік основних (життєво необхідних) лікарських засобів і виробів медичного застосування тощо.

ВИСНОВКИ

1. На сьогодні в Україні започаткована фармакоекономіка як наука, а також опрацьовані її методи аналізу, які все активніше використовуються у вітчизняній охороні здоров'я. Досвід їх використання показує, що на сучасному етапі розвитку охорони здоров'я вони надають можливість оптимізувати систему фінансування за умов наявності обмежених коштів і раціонального їх використання на державному, регіональному рівнях і на рівні окремих медичних установ.

2. Фармакоекономіка та її методи аналізу посідають важливе місце у загальнодержавних заходах розвитку охорони здоров'я. У теперішній час вони відіграють провідне місце у світовій практиці при наданні медичних послуг і лікарської допомоги населенню в умовах страхової медицини, при відшкодуванні вартості ЛП, що створює умови для закріплення фармакоекономічних досліджень на законодавчому рівні.

ЛІТЕРАТУРА

1. Васькова Л.Б., Мусина Н.З. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 112 с.
2. Гиляревский С.Р. // Экономика здравоохранения. — 2001. — №9. — С. 19-22.
3. Гудzenko О.П., Толочко В.М., Тихонов О.І. // Вісник фармації. — 2001. — №3. — С. 92.
4. Заліська О.М., Парновський Б.Л. // Фармац. журн. — 2003. — №3. — С. 25-31.
5. Кобяцкая Е.Е. // Экономика здравоохранения. — 2001. — №9. — С. 23-26.
6. Косарев В., Лотков В., Бабанов С. // Врач. — 2006. — №4. — С. 28-30.
7. Омельяновский В.В. // Фармация. — 2001. — №2. — С. 10-12.
8. Прикладная фармакоэкономика: Учеб. пособ. / Под ред. В.И.Петрова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. — 336 с.
9. Devereux R., Palmieri V., Sharpe N. et al. // Circulation. — 2001. — Vol. 104. — P. 1248-1254.
10. Godard P., Chanez P., Siraudin L. et al. // Eur. Respir. J. — 2002. — Vol. 19. — P. 61-67.
11. Lecompte P., De Hert M., van Dijk M. et al. // Value in Health. — 2001. — Vol. 3. — P. 1-11.
12. Mandell L.A., Marrie T.J., Grossman R.F. et al. // Clin. Infect. Dis. — 2000. — Vol. 31. — P. 383-421.
13. Neutel C.I. // Pharmacoepidemiol. Drug Saf. — 2000. — Vol. 9. — P. 65-70.
14. Stempel D.A., O'Donnell J.C., Meyer J.W. // J. Allergy Clin. Immunol. — 2002. — Vol. 109, №3. — P. 312-398.
15. Weiss K.B., Sullivan S.D. // Ibid. — 2001. — Vol. 107. — P. 3-8.
16. Williams D., Bennett K., Feely J. // Eur. J. Clin. Pharmacol. — 2005. — Vol. 61. — P. 127-133.

УДК 614.27

ФАРМАКОЕКОНОМИЧЕСКАЯ СОСТАВЛЯЮЩАЯ СОВРЕМЕННОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Т.И.Ермоленко

Проблема рационального использования имеющихся ресурсов в здравоохранении приобретает большое значение и требует немедленного комплексного решения как в методологическом, так и в законодательном плане, а также научного обоснования основных принципов и подходов к их реализации. Сформулированы основные методы фармакоэкономического анализа для экономического обоснования рационализации и оптимизации стоимостной эффективности лекарственной терапии. Рассматриваются некоторые аспекты фармакоэкономики в рациональном использовании имеющихся ресурсов в здравоохранении Украины и некоторых стран мира.

UDC 614.27

THE PHARMACOECONOMIC COMPONENT OF THE MODERN PUBLIC HEALTH SERVICES

T.I.Yermolenko

The problem of the rational use of available resources in public health services is of great importance and requires the immediate complex solution both in the methodological, and in the legislative aspect, as well as the scientific foundation of the basic principles and approaches of their realization. The basic methods of the pharmacoeconomic analysis for the economic foundation in rationalization and optimization of the cost efficiency of the drug therapy have been formulated. Some aspects of pharmacoeconomics in the rational use of available resources for public health services in Ukraine and some countries of the world are also considered.

Рекомендована д.ф.н., професором О.В.Посилкіною

УДК 615.1:353.2:658.7

ДОСЛІДЖЕННЯ ТЕРИТОРІАЛЬНИХ ОЗНАК, ЯКІ ВПЛИВАЮТЬ НА ОБСЯГ ДІЯЛЬНОСТІ РЕГІОНАЛЬНОЇ СИСТЕМИ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

В.М.Толочко, І.В.Шишкіна, О.А.Хмельницька, О.В.Ахмад

Національний фармацевтичний університет

Проведені дослідження територіальних ознак, які впливають на обсяг діяльності регіональної системи контролю якості лікарських засобів (ЛЗ) з метою її покращення. Встановлено, що такі ознаки доцільно враховувати при визначенні і плануванні обсягу діяльності територіальних державних інспекцій шляхом математичного моделювання і тим самим їх оптимізації.

На кожному етапі розвитку держави здійснюються певні адміністративні та організаційні перетворення в системі контролю якості лікарських засобів (ЛЗ) з метою її покращення. Особлива увага приділяється удосконаленню організації регіонального контролю якості ЛЗ, т.я. в регіонах функціонують суб'єкти фармацевтичної діяльності (СФД), мережа аптечних (АП) і лікувально-профілактичних закладів (ЛПЗ), до діяльності яких підвищуються вимоги з наступною адаптацією їх до законодавства Європейського Союзу (ЄС) [1, 2, 3].

Тому Постановою Уряду України №837 від 10.09.2008 р. Державна інспекція з контролю якості ЛЗ Міністерства охорони здоров'я України була ліквідована і на її базі утворена Державна інспекція як центральний орган виконавчої влади, безпосередньо підпорядкований Кабінету Міністрів України (КМУ). Вказане значно підвищило та розширило повноваження Державної інспекції згідно з Положенням про неї, яке було затверджене додатковою Постановою КМУ №1121 від 20.12.2008 р. У свою чергу, ці повноваження делегуються територіальним органам — обласним інспекціям з контролю якості ЛЗ, що збільшує обсяг їх діяльності [5].

За таких умов постає важливе питання про дослідження територіальних ознак, які впливають на обсяг діяльності регіональної системи контролю якості ЛЗ з метою її оптимізації, що і обумовило мету нашого повідомлення.

Базовою інформацією у дослідженнях слугували показники бюджетної програми 2302010 “Керівництво та управління у сфері контролю якості ЛЗ”, офіційна статистика регіонів України, повідомлення в науково-практичних виданнях (біль-

ше 35 спостережень). Для обробки результатів та математичного моделювання використано кореляційно-регресійний аналіз [4, 6]. Розрахунки здійснювались за допомогою комп’ютерної програми “STATISTICA”, версії №6 по різних варіантах лінійних і нелінійних залежностей.

Встановлено, що у якості територіальних ознак доцільно виділити вісім показників, які наведені у табл. 1.

З табл. 1 видно, що відібрані ознаки представлени показниками регіонального фармацевтичного ринку (X_1-X_3), обсягом діяльності територіальних інспекцій (X_4, X_5) і даними статистики областей (регіонів) (X_6-X_8).

На наступному етапі досліджень була складена матриця взаємозв’язку між відібраними ознаками шляхом розрахунку парних коефіцієнтів кореляції (r) за схемою: $X = f(X_n)$.

Чим більше знаходився коефіцієнт кореляції (r) до $\pm 1,0$, тим тісніший зв’язок між ознаками. За прийнятими у математичній статистиці вимогами такий зв’язок нами оцінювався як: $r < 0,3$ — зв’язку немає; $r = 0,4-0,7$ — зв’язок середній; $r > 0,7$ — зв’язок тісний. Додатково у кожному конкретному випадку математичного моделювання показники зв’язків (r) між ознаками оцінювались за допомогою коефіцієнта t — Стьюдента та значень показника F — критерію Фішера [4, 7, 8, 9]. Результати розрахунків наведені у табл. 2.

Встановлено, що показники першої ознаки — **кількість СФД (x_1)** в регіонах (областях) та в м. Києві і Севастополі значно коливаються від 28 (м. Севастополь) до 475 (м. Київ) або у середньому складають 219 одиниць. Завдяки зведенним даним у табл. 2 є змога з’ясувати, які ознаки регіону значно впливають на їх кількість і мають враховуватись при формуванні їх мережі. Це кількість АП (x_2) і чисельність населення (x_6), яке проживає (відповідно, $r = 0,88$ і $0,81$). Середній вплив має також наявність ЛПЗ (x_3 , $r = 0,40$).

У свою чергу, кількість СФД має значний вплив на обсяг діяльності регіональної системи контролю якості ЛЗ, так як встановлений тісний зв’язок між окремими показниками такого обсягу (кіль-

Територіальні ознаки,
які відібрані для вивчення

Таблиця 1

Умовні позначки	Територіальні ознаки
X ₁	Кількість суб'єктів фармацевтичної діяльності (СФД)
X ₂	Кількість аптечних закладів та їх структурних підрозділів (АП)
X ₃	Кількість лікувально-профілактичних закладів (ЛПЗ)
X ₄	Кількість перевірок, здійснених територіальними інспекціями СГД і ЛПЗ протягом року
X ₅	Кількість проаналізованих серій ЛЗ протягом року
X ₆	Кількість населення (млн чол.)
X ₇	Площа регіону (обласні) (тис. кв. метрів)
X ₈	Відстань територіальної інспекції до Державної інспекції з контролю якості (ЛЗ) (до м. Києва, км)

кількість перевірок — X₄ і кількість перевіреніх серій X₅), значення r, відповідно, складають 0,82 і 0,88.

Наступна ознака — **кількість ЛП (X₂)**. За фактичними даними встановлено, що його показники в регіонах коливаються від 192 (м. Севастополь) до 1816 (Донецька обл.) або у середньому складають 845 одиниць. З табл. 2 видно, що формування мережі аптек та їх структурних підрозділів суттєво залежить від чисельності проживаючого населення (X₆) і кількості СФД (X₁), відповідно, r = 0,96 і 0,88. Існує також взаємозв'язок середнього рівня з наявністю ЛПУ (X₃, r = 0,44) і площею регіону (X₇, r = 0,34).

Встановлено, що ця ознака суттєво впливає на обсяг діяльності регіональної системи контролю якості ЛЗ (X₅ і X₆), відповідно, r = 1,00 і 0,74.

Кількість ЛПЗ (X₃) в межах регіонів коливається від 33 (м. Севастополь) до 503 (Рівненська обл.) або у середньому складає 247 одиниць. Як свідчать дані табл. 2, ця ознака формується майже незалежно від інших відібраних ознак. З'ясований лише середній зв'язок з площею (X₇) і населенням (X₆) регіону, відповідно, r = 0,50 і 0,49 та АП (X₂) і СФД (X₁), відповідно, r = 0,44 і 0,40.

Разом з тим кількість ЛПЗ суттєво впливає на обсяг діяльності регіональної системи контролю якості ЛЗ (r = 0,81 і 0,46), що необхідно брати до уваги при його оцінці та організації.

Безумовно, що за таких умов територіальна ознака — **чисельність населення (X₆)**, у свою чергу, суттєво впливає на формування мережі АП (X₂, r = 0,96) і СГД (X₁, r = 0,81), впливає також на мережну ЛПУ (X₃, r = 0,49). Ця ознака також тісно пов'язана з показниками обсягу діяльності регіональної системи контролю якості ЛЗ. У нашому дослідженні, як зазначалось раніше, він представлений кількістю (X₄) і кількістю перевіреніх серій (X₅), відповідно r = 0,95 і 0,75.

Ще одна територіальна ознака — **площа регіону (X₇)** суттєво не впливає на інші ознаки, але має середній зв'язок з формуванням мережі ЛПЗ (X₃, r = 0,50). З'ясовані зв'язки свідчать про те, що мережа СФД (X₁) і АП (X₂) розвивається без урахування територіального розташування їх суб'єктів господарювання. Тобто відбувається відсутність відповідних нормативних розрахунків по їх розміщенню.

Таким чином, отримані результати свідчать про те, що на обсяг діяльності регіональної системи контролю якості ЛЗ суттєво впливають такі територіальні ознаки: кількість СФД (X₁, r = 0,82), кількість ЛПЗ (X₃, r = 0,81), чисельність населення в області (X₆, r = 0,75), кількість АП (X₂, r = 0,74).

Тому саме ці ознаки мають враховуватись при плануванні та організації регіональної системи контролю якості ЛЗ. Як відомо, планування та організація обсягу діяльності регіональної системи контролю якості ЛЗ багато в чому залежить від кадрового забезпечення територіальних державних інспекцій. Тому для перевірки такого висновку на заключному етапі досліджень нами був досліджений вплив територіальних ознак на кадрове забезпечення інспекцій. Для цього використаний показник “загальна кількість штатних одиниць”, який розглядався як результативна ознака (y), а вплив територіальних ознак — як факторіальні (X_n) шляхом використання методів парної та множинної кореляції за схемою: Y = f (X₁, X₂, X₃, X₆, X₇).

Встановлено, що кожна із відібраних ознак впливає на показник штатного розпису терито-

Таблиця 2

Зведені дані про взаємозв'язки між територіальними ознаками (значення r)

	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	X ₅	X ₆	X ₇	X ₈
X ₁	1,00	0,88	0,40	0,82	0,88	0,81	0,05	0,02
X ₂	0,88	1,00	0,44	0,74	1,00	0,96	0,34	0,18
X ₃	0,40	0,44	1,00	0,81	0,46	0,49	0,50	-0,29
X ₄	0,82	0,74	0,81	1,00	0,75	0,75	0,27	-0,17
X ₅	0,88	1,00	0,46	0,75	1,00	0,95	0,35	0,17
X ₆	0,81	0,96	0,49	0,75	0,95	1,00	0,36	0,14
X ₇	0,05	0,34	0,50	0,27	0,35	0,36	1,00	-0,09
X ₈	0,02	0,18	-0,29	-0,17	0,17	0,14	-0,09	1,00

Таблиця 3

З'ясовані параметри множинної регресії (R) між територіальними ознаками (X_n) і кадровим забезпеченням регіональних державних інспекцій (у)

Вид множинної регресії	Коефіцієнт регресії (R)	Коефіцієнт детермінації (R^2)	Скоригований коефіцієнт детермінації (R^2)	Коефіцієнт Фішера (F)	Помилка моделі (р)
Лінійна функція з вільним членом	0,84	0,70	0,63	9,72 (5,21)	0,000064 (0,05)
Лінійна функція без вільного члена	0,98	0,95	0,94	85,44 (5,21)	0,0000 (0,05)

ріальних інспекцій, і за рівнем впливу вони можуть знаходитись у такій послідовності: $x_2 - r = 0,82$; $x_1 - r = 0,78$; $x_6 - r = 0,77$; $x_3 - r = 0,43$; $x_7 - r = 0,20$. Як видно, найважоміший вплив на кадрове забезпечення має мережа АП, кількість СФД та чисельність населення в регіоні. Вплив середнього рівня має мережа ЛПЗ; слабкий вплив має площа регіону.

Виходячи з того, що територіальні ознаки свій вплив на кадрове забезпечення інспекцій здійснюють одночасно і в комплексі між собою, додатково нами це явище було досліджено методом множинної кореляції за раніше вказаною схемою за двома варіантами лінійних моделей: з вільним членом і без вільного члена. Параметри оцінки рівня такої множинної регресії наведені у табл. 3.

Із табл. 3 видно, що за значеннями параметрів множинної регресії обидві моделі значимі (в дужках — табличні значення коефіцієнта F — Фішера і помилки моделі), але переваги має лінійна функція без вільного часу.

Таким чином, проведені дослідження територіальних ознак показали, що вони не тільки впливають на обсяг діяльності регіональної системи

ми контролю якості ЛЗ, але й у комплексі цей вплив може описуватись математичними моделями. Тобто у подальшому існує реальна можливість у кожному конкретному регіоні на підставі моделювання прогнозувати обсяги діяльності територіальної державної інспекції на перспективу.

ВИСНОВКИ

1. З'ясований вплив територіальних ознак на обсяг діяльності регіональної системи контролю якості ЛЗ. Серед них виявлені ті, які чинять суттєвий вплив: кількість суб'єктів фармацевтичної діяльності, кількість лікувально-профілактичних закладів, чисельність населення в області, кількість аптечних установ, площа регіону.

2. Встановлено, що вплив досліджених ознак може описуватись математичними моделями, а тому існує реальна можливість у кожному регіоні з використанням моделювання визначати фактичні обсяги діяльності територіальних державних інспекцій з контролю якості ЛЗ та передбачати його на перспективу (наведений приклад розрахунків стосовно загальної кількості штатних одиниць інспекцій).

ЛІТЕРАТУРА

1. Бронникова О.Ю. // Провізор. — 2006. — №13. — С. 3-4.
2. Бронникова О.Ю. // Провізор. — 2006. — №13. — С. 8-11.
3. Варченко В.Г. // Держава і економіка. — 2001. — №5-6. — С. 2-4.
4. Статистика: Підруч. / С.С.Герасименко, А.В.Головач, А.М.Єріна та ін.; За наук. ред. С.С.Герасименко. — 2-ге вид., перероб. і доп. — К.: КНЕУ, 2000. — 467 с.
5. Толочко В.М., Шишкіна І.В. Materialy v Miedzynarodowej naukowi-praktyczny konferencji "Naukowa przestrzen Europy — 2009". — Vol. 15. — Przemysl: Nauka i studia, 2009. — S. 3-7.
6. Третьякова Е.А. // Фармация. — 2006. — №3. — С. 20-22.
7. Grangust L., Kovar J.G. Editing in survey data: how much it enough? / The Survey Management and Process Quality. — New York: Wiley, 1997. — P. 415-435.
8. Rivere P. Quality et Statistique / Courrier des statistique. — Paris: INSEE, 1999. — №90. — P. 47-58.
9. Survey Methods and Practices. — Ottawa: Statistics Canada, 2003. — 396 p.
10. Thonas R. // Social Res. Online. — 1996. — Vol. 1, №3. — 13 p.

УДК 615.1:353.2:658.7

ИССЛЕДОВАНИЕ ТЕРРИТОРИАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ, КОТОРЫЕ ВЛИЯЮТ НА ОБЪЕМ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ РЕГИОНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

В.М.Толочко, И.В.Шишкіна, О.А.Хмельницкая, О.В.Ахмад
Проведены исследования территориальных факторов, которые влияют на объем деятельности региональной системы контроля качества лекарственных средств. Установлено, что такие факторы целесообразно учитывать при определении и планировании объема работы территориальных государственных инспекций путем математического моделирования и тем самым ее оптимизации.

UDC 615.1:353.2:658.7

THE STUDY OFF THE TERRITORIAL FACTORS INFLUENCING ON THE ACTIVITY VOLUME OF THE DRUG QUALITY CONTROL REGIONAL SYSTEM

V.M.Tolochko, I.V.Shishkina, O.A.Khmelnitskaya, O.V.Akhmad
The research of the territorial factors influencing on the activity volume of the drug quality control regional system has been conducted. It has been found that such factors are expedient to take into account when determining and planning the volume of work of the territorial state inspections by mathematical modeling, and therefore, the work is optimized.

Рекомендована д.ф.н., професором О.І.Тихоновим

УДК 339.13:615.38:616 — 053.2

МАРКЕТИНГОВИЙ АНАЛІЗ ВІТЧИЗНЯНОГО РИНКУ АНТИГЕМОРАГІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ

О.П.Гудзенко, К.В.Кулдиркаєва

Національний фармацевтичний університет

Проведено дослідження вітчизняного ринку антигеморагічних лікарських препаратів. Сьогодні їхній асортимент налічує 78 найменувань. Установлено, що заповнення ринку гемостатиками здійснюється переважно продукцією відомих закордонних фірм-виробників, при цьому практично всі імпортні лікарські засоби відносяться до високовартісної категорії, що підкреслює гостру необхідність розробки нових препаратів з урахуванням сучасних вимог клінічної практики.

Геморагічні прояви сьогодні складають вагому частку серед окремих захворювань, а також у спектрі клінічних симптомів численних патологій, на фоні яких з'являється схильність до кровотеч і крововиливів, у тому числі інфекційно-септичних, імунних, неопластичних, серцево-судинних тощо. Особливо гострою вважається проблема представляється для педіатрії: у 20% дітей в нашій країні відмічаються рецидивні носові кровотечі, що виникають навіть без видимих травм. У неонатології геморагічний синдром (ГС) є найтяжчим ускладненням, частота якого коливається від 15 до 25% та призводить до ранньої смертності та інвалідизації дітей [4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13].

На теперішній час у роботах вітчизняних та закордонних авторів вивчені окремі ланки патогенезу ГС, обумовленого, перш за все, функціонально-структурним дисбалансом компонентів гемостазу, а саме: стінки кровоносних судин, клітин крові та плазменних ферментних систем — згортуючої, фібринолітичної, калікреїнової. При цьому найбільш розповсюдженою причиною геморагій виступає порушення тромбоцитарного ланцюга, що складає 60-80% усіх гемостазіопатій. ГС може бути обумовлений також захворюваннями сполучної тканини з недостатнім або аномальним утворенням колагенових структур та порушенням вегетативної регуляції судинного тонусу [1, 2, 12].

Отже, багатовекторність факторів, що сприяють виникненню та розвитку захворювань і патологічних станів, пов'язаних з підвищеною проникністю кровоносних судин, потребує наявності

широкого арсеналу лікарських засобів для клінічної практики.

Усе вищенаведене окреслило мету дослідження, а саме: вивчення сучасного стану вітчизняного фармацевтичного ринку антигеморагічних препаратів промислового виробництва.

Аналіз проводився шляхом застачення вторинних джерел, у тому числі з використанням інформаційно-пошукової системи “Лікарські засоби” ТОВ “Моріон”, що дозволяє оперативно відслідковувати зміни в структурі пропозиції, в рамках загального асортименту антигеморагічних лікарських засобів, що станом на початок 2009 р. знаходяться в обігу на фармацевтичному ринку України [3, 5].

Згідно з АТС-класифікацією ВООЗ антигеморагічні препарати включені до групи В — “Засоби, що впливають на систему крові та гемопоез” і складають підгрупу В02 “Антигеморагічні засоби”.

Як видно з даних, наведених у табл. 1, найбільшу питому вагу у структурі асортименту зареєстрованих гемостатиків має група “Фактори зідання крові”, що нараховує понад 30 позицій.

Маркетинговий аналіз у площині пропозиції лікарських препаратів за окремою діючою речовиною підтверджує думку про максимальну частку препаратів факторів зідання крові, лікарської рослинної сировини, а також амінокапронової кислоти, що складають у загальній структурі асортименту 38, 19, 11%, відповідно (табл. 2). Поряд з цим кількість найменувань препаратів, розроблених на основі апротиніну та етамзилату, дещо менша та охоплює по 8% показника, що вивчається. Інші ж позиції не мають істотної ваги в аналізованих умовах. Варто зазначити, що деякі лікарські засоби надходять на ринок одночасно від декількох виробників, тобто спостерігається ефект “дублювання асортименту”.

Порівняльна оцінка внеску різних лікарських форм у структуру пропозиції вказує на те, що найбільшу питому вагу в цьому аспекті мають порошки, розчини для парентерального застосування, збори на фоні незначної частки таблеток, екстрактів та препаратів для місцевого застосування, що сумарно складають 12,82% (рис. 1). На

Таблиця 1

Розподіл лікарських засобів у групі В02
“Антигеморагічні засоби”

Класифікаційна категорія	Кількість зареєстрованих препаратів	Питома вага, %	
Інгібітори фібринолізу	Амінокислоти	11	14,10
	Інгібітори протеїназ	7	8,97
Вітамін К та інші гемостатичні засоби	Вітамін К	1	1,28
	Гемостатичні засоби для місцевого застосування	4	5,13
	Фактори зсідання крові	33	42,31
	Інші гемостатичні засоби для системного застосування	22	28,21
	Разом:	78	100

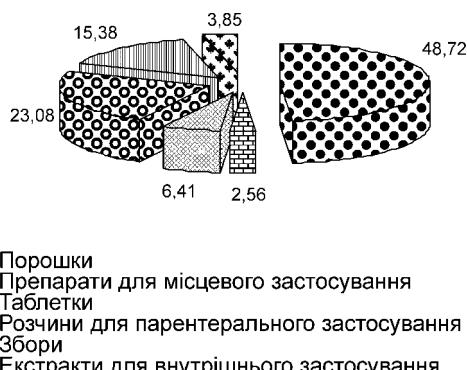


Рис. 1. Розподіл асортименту антигеморагічних препаратів за формами випуску, %.

жаль, звертає на себе увагу повна відсутність специфічних дитячих лікарських форм (сиропи, гранули, шиплячі таблетки тощо).

Встановлено, що серед 78 препаратів, які знаходяться в обігу на українському фармацевтичному ринку, 39,74% — лікарські засоби вітчизняного

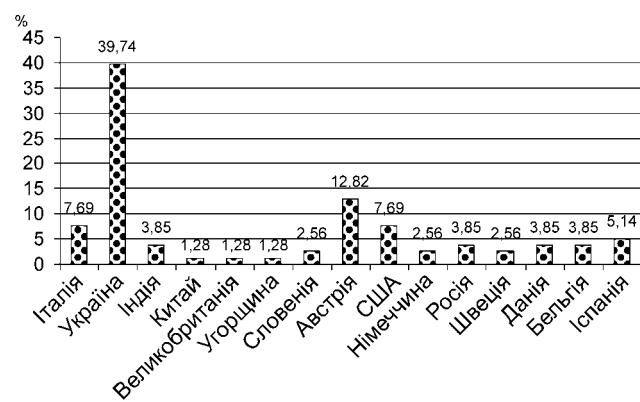


Рис. 2. Розподіл асортименту антигеморагічних препаратів за країнами-постачальниками, %.

виробництва, представлені 21 виробником, та 60,26% — імпортні, випущені 19 закордонними фірмами (рис. 2).

При цьому лідером за кількістю запропонованих препаратів виступає Україна, яка репрезентує на внутрішньому фармацевтичному ринку 31 асортиментну позицію. Випуск вітчизняних гемостатичних засобів забезпечують 21 завод-виробник, у тому числі ЗАТ “Фармацевтична фірма “Дарниця” (Київ), ВАТ “Фітофарм” (Артемівськ), КП “Луганська фармацевтична фабрика” (Луганськ), “Фармаком” (Київ), ЗАТ “Віола” (Запоріжжя). Українські постачальники пропонують від 1 до 4 найменувань лікарських засобів, що представлені у вигляді п’яти форм випуску.

Поряд з цим лікарські препарати у рамках дослідження представляють 14 країн світу, серед яких найбільшу кількість препаратів на український фармацевтичний ринок постачають Австрія, США, Італія та Іспанія. Сумарна ж частка асортименту препаратів виробництва Угорщини, Китаю та Великобританії складає лише 3% (рис. 3).

Таблиця 2

Розподіл лікарських препаратів за міжнародними непатентованими назвами

INN	Кількість найменувань	Кількість препаратів	Співвідношення вітч/імп
Фактор зсідання VIII	22	22	0/22
Фактор зсідання IX	8	8	0/8
Лікарська рослинна сировина	6	15	14/1
Амінокапронова кислота	3	9	9/0
Апротинін	7	7	2/5
Етамзилат	4	6	4/2
Комбіновані ЛЗ	4	4	1/3
Ептаког альфа	3	3	0/3
Транексамова кислота	2	2	0/2
Батроксобін	1	1	0/1
Менандіон	1	1	1/0
Разом:	61	78	31/47

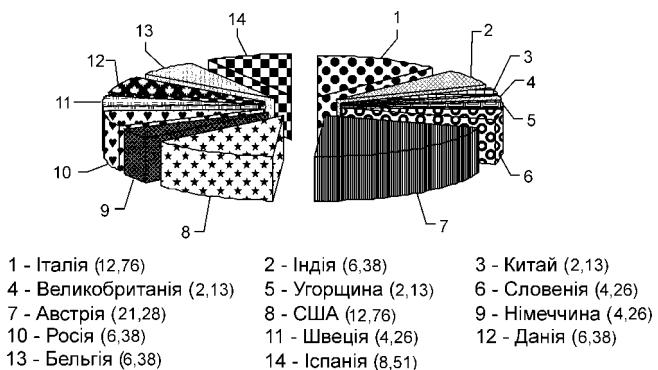
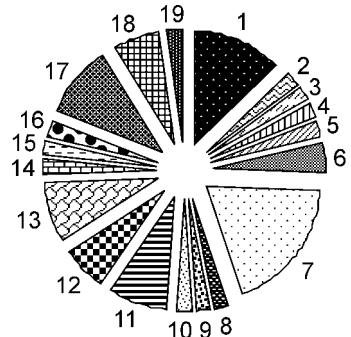


Рис. 3. Питома вага окремих країн-постачальників антигеморагічних препаратів у структурі імпорту, %.



1 - Kedrion, Італія (12,76)
2 - Genom Biotech, Індія (2,13)
3 - Тобиши, Китай (2,13)
4 - Mili Healthcare, Великобританія (2,13)
5 - Gedeon Richter, Угорщина
6 - Sandoz, Lek, Словенія (4,26)
7 - Baxter, Австрія (19,15)
8 - Nycomed, Австрія (2,13)
9 - ЗАТ "Мир-Фарм", Росія (2,13)
10 - Tulip Lab., Індія (2,13)
11 - Institutio Grifols, Іспанія (8,5)
12 - Talerics Biotherapeutics, США (6,38)
13 - Bayer, Німеччина (8,5)
14 - AWD Pharma, Німеччина (2,13)
15 - Keenmind Pharmaseuticals, Індія (2,13)
16 - BAT "Красногорсклексерства", Росія (2,13)
17 - Octapharma, Швеція (10,64)
18 - Novo Nordisk, Данія (6,38)
19 - ТОВ "Технобіофарм", Росія (2,13)

Рис. 4. Розподіл асортименту антигеморагічних ЛЗ за фірмами-виробниками, %.

Сьогодні препарати вказаної фармакологічної спрямованості пропонуються численними закордонними фармацевтичними фірмами, серед яких за кількістю найменувань чільне місце посідають компанії Baxter (Австрія), Kedrion (Італія), Octapharma (Швеція) (рис. 4).

У площині, що розглядається, не можна обійтися увагою також компанії Instituto Grifols (Іспанія), Novo Nordisk (Данія), Talerics Biotherapeutics (США),

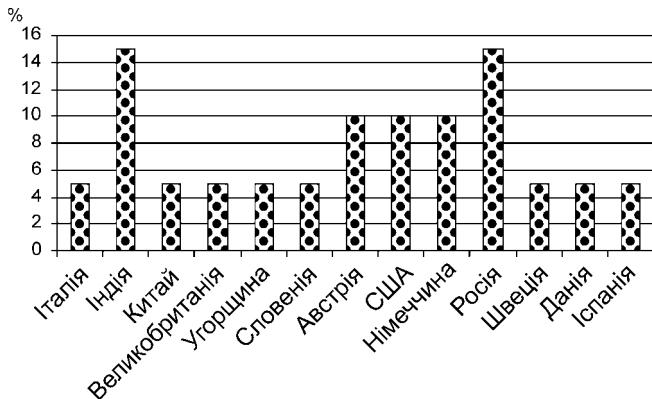
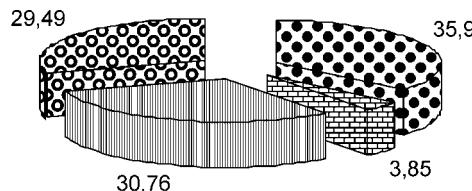


Рис. 5. Країни фірм-виробників антигеморагічних препаратів.



■ Низьковартісні (до 20 грн) □ Середньовартісні (21-70 грн)
■ Високовартісні (вище 70 грн) ■ Відсутня пропозиція

Рис. 6. Розподіл антигеморагічних препаратів за ціновими нішами, %.

що поставляють в Україну по 3-4 найменування лікарських засобів.

Найбільша кількість виробників антигеморагічних ліків, експортованих в Україну, відмічена в Індії, Росії, Австрії, США, Німеччині (рис. 5).

Розподіл препаратів за ціновими нішами виявив, що найбільша кількість лікарських засобів належить до низьковартісної категорії, що формується 19 вітчизняними виробниками (рис. 6). При цьому менше 4% препаратів складають середньовартісну нішу, представлена 3 фармацевтичними підприємствами. Слід зазначити, що до високовартісних ліків потрапили антигеморагічні препарати 8 іноземних та одного вітчизняного виробників.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що український ринок антигеморагічних препаратів сформований переважно зарубіжними виробниками, які репрезентують високовартісні ліки. Серед країн-імпортерів лідером є Австрія.

2. Виявлено, що на вітчизняному ринку відмічається повна відсутність лікарських форм для педіатрії.

3. Усе вищезазначене відкриває нові перспективи для розширення асортименту досліджуваної групи лікарських засобів та є підґрунтам для створення нових вітчизняних препаратів, які б задовільняли потреби сучасної медицини та фармації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. — М., 1988. — 528 с.
2. Болотова Н.В., Киричук В.Ф., Николаева Н.В. // Педіатрія. — 2005. — №3. — С. 16-19.

3. Довідково-пошукова система “Лікарські засоби” компанії “Моріон” (електронна версія).
4. Жданович О.І. // Лікарська справа. — 2001. — №2. — С. 86-88.
5. Компендиум 2008 — лекарственные препараты / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова. — К.: МОРИОН, 2008. — 2270 с.
6. Свирин П.В., Филин В.А., Ларина Л.Е. // Педиатрия. — 2007. — №3 (86). — С. 68-72.
7. Чистякова В.Ю. Гемостазиологический катамнез: клинико-лабораторные характеристики у детей, перенесших внутричерепные кровоизлияния в перинатальном периоде: Автoref.дис ... канд.мед. наук. — С.Пб., 2006. — 32 с.
8. Caldwell J.M., Ziglar M.M. // Amer. J. of Nursing. — 2001. — Vol. 101. — P. 25-27.
9. Cargo M.D., Blanchette V.S. // Br. J. of Haematol. — 1998. — Vol. 101. — P. 70-73.
10. Chiche G., Thomas S. // Eur. J. of Internal Medicine. — 2008. — Vol. 19 (2). — P. 135-136.
11. Martin J.S. // Eur. J. of Internal Medicine. — 2009. — Vol. 23 (2). — P. 49-59.
12. Robert W., Colman A. // Am. J. of Haematol. — 1993. — Vol. 44. — P. 139-144.
13. Svirin P., Shiller E. The aspects of pathogenesis of the spontaneous recurring nose bleedings in children / XVII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. — Washington, 1999. — P. 419.

УДК 339.13:615.38:616 — 053.2

МАРКЕТИНГОВЫЙ АНАЛИЗ ОТЕЧЕСТВЕННОГО РЫНКА АНТИГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

А.П.Гудзенко, Е.В.Кулдыркаева

Проведено исследование отечественного рынка антигеморрагических лекарственных препаратов. Сегодня их ассортимент составляет 78 наименований. Установлено, что заполнение рынка гемостатиками осуществляется преимущественно продукцией известных зарубежных фирм-производителей. При этом практически все импортные лекарственные средства относятся к высокостоимостной категории, что подчеркивает острую необходимость разработки новых препаратов с учетом современных требований клинической практики.

UDC 339.13:615.38:616 — 053.2

THE MARKETING ANALYSIS OF THE DOMESTIC MARKET OF ANTIHAEMORRHAGIC MEDICINES

A.P.Gudzenko, Ye.V.Kuldyrkaeva

The research of the domestic market of antihaemorrhagic medicines has been conducted. Today their assortment comprises 78 names. It has been found that providing of pharmaceutical market with antihaemorrhagic medicines is realized mainly by products of well-known foreign manufacturing companies. Besides practically all foreign medicines belong to high cost categories. This fact emphasizes the urgent necessity of new drugs creation taking into account modern requirements of clinical practice.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ФАРМАКОЛОГІЯ

Рекомендована д.м.н., професором С.М.Дроговоз

УДК 616.14-008.64:615.454.1:615.322:615.225.3

ВИВЧЕННЯ ВЕНОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ ГЕЛЮ “ГІНГОВЕН” – НОВОГО ПРЕПАРАТУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ ВЕНОЗНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ НИЖНІХ КІНЦІВОК

Л.В.Яковлєва, О.О.Пастухов

Національний фармацевтичний університет

Наведені результати експериментального дослідження венопротекторної дії гелю на основі екстрактів насіння каштану кінського та листя гінкго білоба під назвою “Гінговен”. У дослідах на кролях встановлено, що гель “Гінговен” проявляє виразну антитромботичну активність на початкових етапах тромбоутворення та в процесі лізису тромба. Застосування препарату запобігало руйнуванню венозної стінки, пригнічувало розвиток запалення у тканинах вуха та системної посттромбофлебічної реакції, що підтверджено результатами біохімічних та гістологічних досліджень. Порівняно з референс-препаратами “Венен Тайсс гель” та “Гінкор гель” дія гелю “Гінговен” проявляється швидше і є більш виразною та комплексною. Отримані дані свідчать про ефективність застосування композиції діючих речовин гелю “Гінговен” при тромботичних та запальних процесах у венозному руслі, що відіграють важливу роль у патогенезі венозної недостатності нижніх кінцівок.

Хронічна венозна недостатність (ХВН) нижніх кінцівок — складний синдромокомплекс, який характеризується порушенням відтоку крові з венозного басейну нижніх кінцівок, що спричиняє каскад патологічних змін на молекулярному, клітинному і тканинному рівнях [3, 5].

Результати епідеміологічних досліджень свідчать, що ХВН зустрічається з частотою 10-15% у чоловіків і 20-25% у жінок загальної популяції світу [3, 9]. Згідно з цими даними в Україні на ХВН страждає близько 8 млн осіб. Така поширеність захворювання робить його важливою медико-соціальною проблемою і обумовлює пошук нових шляхів у лікуванні і профілактиці.

Достеменно встановлено, що незалежно від причини розвитку в основі патогенезу ХВН ле-

жить загальний механізм — прогресуюче ускладнення відтоку крові з нижніх кінцівок, її депонування з підвищением венозного тиску. Враховуючи це, на протязі тривалого часу чи не як єдиний спосіб ефективного лікування ХВН у хворих, у яких неможливе хірургічне втручання, розглядали компресійну терапію (пов'язки, панчохи); лікарські засоби при цьому застосовували виключно для короткострокової симптоматичної терапії. Однак, результати сучасних досліджень вказують на провідну роль клітинно-молекулярних реакцій (КМР) на рівні ендотелію венул як у розвитку, так і у прогресуванні ХВН [6]. Зрозуміло, що безпосередньо вплинути на перебіг КМР можуть лише фармакологічні агенти. На теперішній час встановлено, що кумарини, флавоноїди та сапоніни здатні впливати на функції ендотеліоцитів, лейкоцитів, тромбоцитів, пригнічувати КМР, проявляючи комплексну венопротекторну дію [8, 7, 10].

Метою даної роботи було вивчення венопротекторної дії нового препарату для місцевого лікування ХВН нижніх кінцівок — гелю “Гінговен”.

Матеріали та методи

Дані експериментальні дослідження проведенні з дозволу комісії з біоетики НФаУ на 25 безпородних кролях самцях з масою тіла 2,0-2,5 кг. Тварин утримували при кімнатній температурі $20\pm2^{\circ}\text{C}$, природному світловому режимі з вільним доступом до їжі та води.

Об'єктом досліджень був новий препарат для лікування ХВН — гель з робочою назвою “Гінговен”, розроблений на ВАТ “ХФЗ “Червона зірка” (м. Харків, Україна) під керівництвом директора з виробництва канд. фарм. наук І.В.Трутса. До складу гелю входить комплекс БАР з виразною венотропною дією — екстракт насіння каштану кінського та екстракт листя гінкго білоба.

Як референс-препарати у дослідженнях використовували аналоги гелю “Гінговен” за фарма-

Таблиця 1

Вплив гелю “Гінговен” та референс-препаратів на величину довжини тромба в умовах гострого тромбофлебіту вени вуха у кролів, $\bar{X} \pm S_x$, n=5

Група тварин	Довжина тромба, мм				
	24 год	4 доба	6 доба	8 доба	10 доба
Позитивний контроль	40,8±4,8	38,8±4,6	37,8±4,3	30,0±3,5	21,6±0,8
“Гінговен”	23,6±1,7*	23,6±1,6*	20,8±1,1*	17,4±0,7*	9,6±0,8*
	-42,2%	-39,2%	-45,0%	-42,0%	-55,6%
“Гінкор гель”	31,0±2,0	31,6±2,1	22,2±1,5*	17,6±0,7*	9,8±1,0*
	-24,0%	-18,6%	-41,3%	-41,3%	-54,6%
“Венен Тайсс гель”	36,2±2,9	34,2±2,4	24,2±1,7*	17,2±1,0*	15,8±1,2*
	-11,3%	-11,9%	-36,0%	-42,7%	-26,9%

Примітка. * — відхилення статистично значуще щодо позитивного контролю, p<0,05.

кологічною дією і частково за складом, доступні на фармацевтичному ринку України: “Гінкор гель” (“Бофор Іпсен Індустрі”, Франція), що містить троксерутин та екстракт листя гінкго білоба, і “Венен Тайсс гель” (“Др. Тайсс Натурварен ГмбХ”, Німеччина), що містить екстракт насіння каштану кінського та екстракт квіток календули.

Вазопротекторну дію гелю “Гінговен” вивчали на моделі гострого тромбофлебіту вени вуха у кролів, яка дозволяє отримати порушення кровотоку внаслідок веностазу і запалення венозної стінки, характерні для більшості тромботичних станів у людини. Патологію відтворювали за методом Л.М.Малоштан та співавт. [1]. Дизайн досліджень включав формування 5 груп тварин по 5 особин у кожній: 1 — позитивний контроль — неліковані тварини з відтвореною патологією; 2 — тварини, у яких на тлі патології застосовували гель “Гінговен”; 3 і 4 — тварини, у яких на тлі патології застосовували референс-препарати.

Препарати наносили тонким шаром на уражену ділянку вуха тварини двічі на день впродовж 10 діб у добовій дозі 0,5 г/кг маси тіла, що була визначена як умовно терапевтична для гелю “Гінговен” за результатами попередніх скринінгових досліджень. Виведення тварин з експерименту здійснювали на 10-у добу експерименту шляхом повітряної емболії під ефірним наркозом.

Оцінку показників розвитку патології та фармакологічної дії препаратів проводили на основі вимірювання довжини затромбованої ділянки вени, рівня лейкоцитів крові, часу зсідання крові та протромбінового часу. Інтенсивність патологічних процесів у судинній стінці та ангіопротекторну дію гелю “Гінговен” і референс-препаратів оцінювали також за результатами гістологічних досліджень уніфікованими методами світлової мікроскопії [2].

Отримані в експериментах дані представляли як “середньостатистичне значення ± помилка середнього” ($\bar{X} \pm S_x$). Статистичну обробку даних про-

водили, використовуючи багатофакторний дисперсійний аналіз, критерії Ньюмана-Кейлса та Даннета на рівні значущості 0,05 [4].

Результати та їх обговорення

Спостереження за розвитком тромбофлебіту у кролів показали, що через 24 год після початку розвитку тромбозу у тварин групи позитивного контролю у крайовій вені вуха утворювався тромб довжиною близько 40 мм (табл. 1). Тромбоз супроводжувався реактивним запаленням тканин, прилеглих до ураженої ділянки вени, що проявлялося яскраво вираженою гіпремією та набряком ураженої ділянки вуха. Про розвиток системної запальної реакції свідчить статистично значуще підвищення загальної кількості лейкоцитів (табл. 2).

Застосування гелю “Гінговен” сприяло виразному пригніченню процесів тромбоутворення — на тлі застосування препарату величина затромбованої ділянки вени вже через перші 24 год експерименту була на 42% менше порівняно з нелікованими тваринами (табл. 1), у той час як довжина тромба у тварин, які отримали референс-препарати “Гінкор гель” і “Венен Тайсс гель”, була зменшеною лише на 24% та 11% відповідно. Впродовж наступних 9 діб довжина тромба у тварин групи позитивного контролю зменшилася з 40 до 20 мм. Застосування гелю “Гінговен” сприяло підвищенню темпу лізису тромба. В усі терміни спостереження у кролів, які отримували досліджуваний препарат, затромбована ділянка вени на 42–56% була статистично значуще меншою за показник нелікованих тварин, тоді як референс-препарати подібну за виразністю дію проявили лише через 5 діб застосування.

Пригнічуючи процеси тромбоутворення, гель “Гінговен”, як і референс-препарати, гальмував також розвиток запалення у тканинах вуха та системної запальної реакції, про що свідчить практично сталий впродовж усього експерименту рівень лейкоцитів у тварин, які отримували лікування.

Таблиця 2

Вплив гелю “Гінговен” та референс-препаратів на кількість лейкоцитів та показники системи зсідання крові в умовах гострого тромбофлебіту вени вуха у кролів, $\bar{X} \pm S_x$, n=5

Показник	Доба	Інтактний контроль	Позитивний контроль	“Гінговен”	“Гінкор гель”	“Венен Тайсс гель”
Загальний вміст лейкоцитів, $10^9/\text{л}$	0	7,15±0,49	7,25±0,78	7,10±0,57	7,00±0,37	7,05±0,24
	2	7,13±0,31	10,05±0,87*/**	8,30±0,38	8,95±1,20	8,25±0,41
	6	6,90±0,31	9,36±0,28**	7,75±0,29**/***	8,35±0,57	7,75±0,38**/***
	10	7,23±0,37	8,60±0,37	7,35±0,53	7,70±0,48	7,25±0,63
Час зсідання крові, с	0	97,60±8,52	97,80±9,35	96,2±10,33	95,6±12,22	96,6±10,08
	2	99,00±7,67	121,20±8,45*/**	90,00±7,17	108,40±17,17	91,40±4,52
	6	95,20±5,38	56,20±6,49*/**	76,80±8,89	97,40±21,10	59,6±4,49*
	10	101,00±2,45	60,80±3,25*/**	92,20±10,77	72,60±17,15	76,60±15,56
Протромбіновий час, с	0	10,46±0,47	11,20±0,56	10,86±0,40	11,04±0,40	10,90±0,50
	2	10,68±0,33	15,62±3,24**	7,84±0,05*/***	11,18±2,05	8,00±0,24*/***
	6	10,49±0,42	8,54±0,58	10,84±1,14	10,16±0,94	8,92±0,50
	10	10,38±0,49	8,28±0,46	10,44±0,76	11,16±1,28	11,20±1,30

Примітки: * — відхилення статистично значуще щодо вихідних даних, $p<0,05$; ** — відхилення статистично значуще щодо інтактного контролю, $p<0,05$; *** — відхилення статистично значуще щодо позитивного контролю, $p<0,05$.

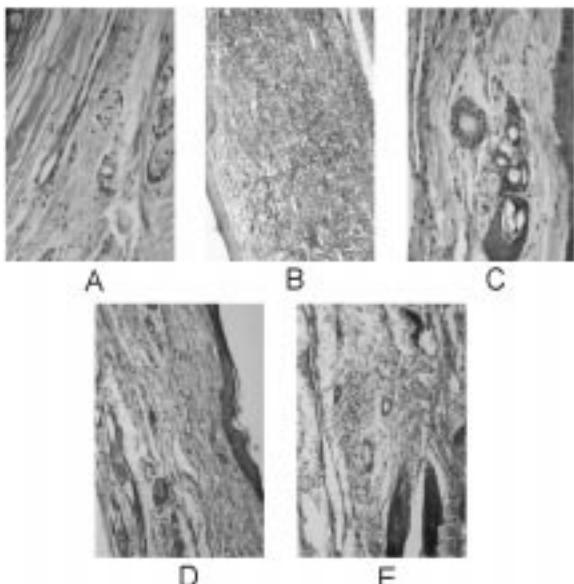


Рис. Ділянки вуха кролів з групи інтактного (A) та позитивного (B) контролю; і тварин, які отримували гель “Гінговен” (C) та референс-препарати “Гінкор гель” (D) та “Венен Тайсс гель” (E). Гематоксилін-еозин. $\times 150$.

Лікування гелем “Гінговен” ефективно сприяло збереженню гомеостазу у системі зсідання крові кролів порівняно з виразним дисбалансом, що розвинувся у тварин групи позитивного контролю (табл. 2).

Гістологічна оцінка стану стінки вени та прилеглих тканин відповідає динаміці клінічних та біохімічних показників і підтверджує виразний пригнічуючий вплив гелю “Гінговен” на розвиток

гострого тромбофлебіту та посттромбофлебічної реакції у кролів. Застосування препарату запобігало руйнуванню венозної стінки, зменшувало запальну реакцію у тканинах вуха. У тварин, яких лікували гелем “Гінговен”, також були відсутні осередки нагноєння та крововиливи в тканині вуха, які спостерігаються у нелікованих тварин (рис.).

Референс-препарати “Венен Тайсс гель” та “Гінкор гель” проявили подібну позитивну дію на стан венозної стінки та тканин вуха, але за виразністю окремих компонентів венопротекторної дії дещо поступалися гелю “Гінговен”. Так, у тварин, яких лікували референс-препаратами, спостерігали крововиливи у прилеглі до ураженої вени тканини вуха; гель “Венен Тайсс гель” менш ефективно сприяв збереженню цілісності стінки вени, а гель “Гінкор гель” практично не впливав на розвиток запальної реакції у тварин.

ВИСНОВКИ

1. У результаті проведених досліджень встановлені виразні анти тромботичні властивості гелю “Гінговен” на початкових етапах тромбоутворення та в процесі лізису тромба.

2. В умовах протромботичного стану гель “Гінговен” проявляє виразну протекторну дію по відношенню до венозної стінки, що підтверджено результатами гістологічних досліджень.

3. Порівняно з референс-препаратами гелем “Венен Тайсс гель” та “Гінкор гель” дія гелю “Гінговен” проявляється швидше, є більш виразною та комплексною, що дозволяє прогнозувати подібну активність в умовах клінічної практики.

ЛІТЕРАТУРА

1. Малоштан Л.М., Должикова О.В., Батура І.О. Спосіб моделювання тромбофлебітів периферичних судин: Інформаційний лист. — К.: Укрмедпатентпром, 2002. — 2 с.
2. Меркулов Г.А. Курс патологогистологической техники. — М.: Медицина, Ленинград. отд-ние, 1969. — 424 с.
3. Савельев В.С., Гологорский В.А., Кириенко А.И. и др. Флебология: руководство для врачей. / Под ред. В.С.Савельева. — М.: Медицина, 2001. — 664 с.
4. Салимов Р.М. Основные методы статистической обработки результатов фармакологических экспериментов. / В кн.: Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. — М.: Ремедиум, 2000. — С. 349-354.
5. Чазов Е.И., Беленков Ю.Н., Борисова Е.О. и др. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний: Рук. для практикующих врачей / Под ред. Е.И.Чазова, Ю.Н.Беленкова. — М.: Литтерра, 2005. — 972 с.
6. Eberhardt R.T., Raffetto J.D. // Circulation. — 2005. — Vol. 111. — P. 2398-2409.
7. Nicolaides A.N. // Angiol. — 2003. — Vol. 54. — P. S33-S44.
8. Pittler M.H., Ernst E. Horse chestnut seed extract for chronic venous insufficiency. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 1. Art. No.: CD003230. DOI: 10.1002/14651858.CD003230.pub3.
9. Robertson L., Evans C., Fowkes F.G. // Phlebol. — 2008. — Vol. 23. — P. 103-111.
10. Vanscheidt W., Rabe E., Naser-Hijazi B. et al. // Vasa. — 2002. — Vol. 31. — P. 185-190.

УДК 616.14-008.64:615.454.1:615.322:615.225.3

ІЗУЧЕННЯ ВЕНОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВІЯ ГЕЛЯ
“ГИНГОВЕН” — НОВОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ ЛЕЧЕНЯ
ХРОНИЧЕСКОЇ ВЕНОЗНОЇ НЕДОСТАТОЧНОСТІ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Л.В.Яковлева, А.А.Пастухов

Приведены результаты экспериментального изучения вено-протекторного действия геля на основе экстрактов семян каштана конского и листьев гinkго билоба под названием “Гинговен”. В опытах на крысях установлено, что гель “Гинговен” проявляет выраженную антитромботическую активность на начальных этапах тромбообразования и в процессе лизиса тромба. Применение препарата предотвращало разрушение венозной стенки, угнетало развитие воспаления в тканях уха и системной посттромбофлебической реакции, что подтверждено результатами биохимических и гистологических исследований. В сравнении с референс-препаратаами “Венен Тайсс гель” и “Гинкор гель” действие геля “Гинговен” проявляется быстрее, является более выраженным и комплексным. Полученные данные свидетельствуют об эффективности применения композиции действующих веществ геля “Гинговен” при тромботических и воспалительных процессах в венозном русле, которые играют важную роль в патогенезе венозной недостаточности нижних конечностей.

UDC 616.14-008.64:615.454.1:615.322:615.225.3

THE STUDY OF THE ANTI-EXUDATION ACTION OF
“GINGOVEN” GEL — A NEW MEDICINE FOR TREAT-
ING CHRONIC VENOUS INSUFFICIENCY OF LEGS

L.V.Yakovleva, A.A.Pastukhov

The results of the experimental study of the venoprotective action of gel named “Gingoven” containing extracts of horse chestnut seeds and ginkgo biloba leaves have been presented. The experiments in rabbits showed that “Gingoven” gel revealed a marked antithrombotic activity during the initial stages of thrombogenesis and thrombolysis. The drug application prevented destruction of venous wall, reduced inflammation in tissues of the ear and the systemic post-thrombophlebitic reaction, it was confirmed by the results of biochemical and histological studies. In comparison with the reference medicines “Venen Theiss” gel and “Ginkor gel”, “Gingoven” acts more quickly, it is more powerful and complex. The data obtained testify the efficiency of application of composition with active substances of “Gingoven” gel in thrombotic and inflammatory processes in the venous network playing an important role in the pathogenesis of venous insufficiency of legs.

Рекомендована д.б.н., професором Л.М.Вороніною

УДК 616.72:612.398.145.3:611.08

ВПЛИВ КОМБІНАЦІЇ ГЛЮКОЗАМИНУ ГІДРОХЛОРИДУ З ПАРАЦЕТАМОЛОМ ТА ДИКЛОФЕНАКОМ НАТРІЮ НА ОБМІН МАКРОМОЛЕКУЛ МАТРИКСУ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ І МАРКЕРИ ЗАПАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ В ЕКСПЕРИМЕНТИ

В.О.Туляков

ДУ “Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І.Ситенка АМН України”

Комплексний аналіз параметрів метаболізму глукозаміногліканів у суглобовому хрящі та у сироватці крові в експериментальних білих щурів із кортикостероїдною дистрофією, пролікованих композиціями глукозаміну гідрохлориду з парацетамолом і диклофенаком натрію у співвідношеннях 25:25:4; 33:16:4; 40:10:4 і 53:6:4 (при співвідношеннях глукозаміну гідрохлориду і парацетамолу відповідно 1:1; 2:1; 4:1 і 8:1) показав, що всі зазначені комбінації суттєвим чином активують анabolічні та пригнічують катаболічні зміни макромолекул сполучної тканини, зменшують запальні процеси.

У сучасному світі значна частина сукупного виробленого продукту витрачається на медикаментозну та оперативну корекцію дегенеративно-дистрофічних захворювань опорно-рухової системи. Значно збільшилася кількість пацієнтів із остеоартрозом, причому перебіг захворювання в більшості з них характеризується розвитком запальних ускладнень [2]. Сучасні методи терапії для зазначененої групи хворих пропонують використання хондропротекторних препаратів, аналгетичних засобів, а також нестероїдних протизапальних препаратів [9, 10]. Оскільки останні прискорюють руйнацію суглобового хряща, їх триває використання є шкідливим для хворих. Відомі хондропротекторні препарати не мають виражених протизапальних та аналгетичних властивостей [2], тому доцільним є поєднання в одній лікарській формі протиартрозного препарату хондропротекторних, протизапальних та аналгетичних складових.

Матеріали та методи

Кортикостероїдну дистрофію у 48 експериментальних білих щурів лінії Вістар 3-місячного віку самців з масою тіла 180-200 г моделювали за методом R.G.Gray, N.L.Gottlieb [8] з нашими модифікаціями, що полягали в зменшенні добової дози гідрокортизону ацетату до 200 мг/кг і збільшенні

тривалості введення до 14 діб. Тварини, випадковим чином розділені на 8 груп, після відтворення моделі кортикостероїдної дистрофії одержували відповідно наступне лікування: глукозаміну гідрохлорид 50 мг/кг (відповідає DE₂₀ за хондропротекторною активністю у щурів), парацетамол 10 мг/кг (приблизно 1/4 середньотерапевтичної дози із переважанням на організм щурів), диклофенак натрію 4 мг/кг (удвічі менша доза, ніж DE₅₀ з антиексудативною активністю у щурів), комбінації глукозаміну гідрохлориду з парацетамолом та диклофенаком натрію із співвідношенням інградієнтів 25:25:4, 50 мг/кг; 33:16:4, 50 мг/кг; 40:10:4, 50 мг/кг; 53:6:4, 50 мг/кг. Контрольна група одержувала 0,5 мл фізіологічного розчину. Субстанції і комбінації вводили внутрішньошлунково один раз на добу у водному розчині чи суспензії без стабілізатора об'ємом 0,5 мл протягом 21 доби. Паралельно досліджували показники 6-ти інтактних тварин. Після закінчення експерименту піддослідних тварин забивали декапітацією під ефірним наркозом. При забої проводили забір крові і хрящового покриття кульшових, плечових і колінних суглобів.

Вміст неколагенових білків у суглобному хрящі оцінювали за рівнем тирозину [4]; вуглеводно-білкових білків — за кількістю гексозамінів [6].

У сироватці крові експериментальних тварин визначали вміст сіалових кислот, глікопротеїнів [1] у якості маркерів перебігу запальних процесів [5, 7]. Для непрямої оцінки інтенсивності запалення також використовували визначення активності лужної фосфатази [1].

Результати біохімічних досліджень були статистично оброблені за допомогою пакета програм Microsoft Excel із використанням t-критерію Стьюдента з визначенням середніх арифметичних, стандартного відхилення і вірогідності ряду. Після цього результати рядів експериментальних груп порівнювали з даними контрольної групи, а також

Таблиця

Біохімічні показники сироватки крові експериментальних щурів з кортикостероїдною дистрофією, пролікованих комбінаціями глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом і диклофенаком натрію ($M \pm m$)

Субстанція, комбінація, n=6	У сироватці крові			У суглобовому хрящі	
	вміст глікопротеїнів, ммоль/л	вміст сіалових кислот, ммоль/л	активність лужної фосфатази, ммоль/л год	вміст тирозину, г/100 г	вміст гексозамінів, г/100 г
Інтактні тварини	2,914±0,161	4,001±0,190	2,871±0,129	0,55±0,09	1,09±0,09
Контрольна група	4,071±0,039 +39,70% ^{1) 6)}	5,194±0,297 +22,97% ^{1) 5)}	5,911±0,267 +105,89% ^{1) 6)}	0,43±0,05 -21,82% ¹⁾	0,39±0,06 -64,22% ^{1) 6)}
Глюкозаміну гідрохлорид, 50 мг/кг	3,595±0,201 +23,37% ^{1) 4)} -11,69% ²⁾	5,034±0,207 +33,47% ^{1) 5)} -3,08% ²⁾	4,701±0,215 +64,05% ^{1) 6)} -20,47% ^{2) 5)}	0,59±0,06 +7,27% ¹⁾ +14,64% ²⁾	1,09±0,12 +0,00% ¹⁾ +179,49% ^{2) 6)}
Парацетамол, 10 мг/кг	3,200±0,190 +9,81% ¹⁾ -21,40% ^{2) 6)}	4,602±0,173 +15,01% ^{1) 4)} -11,39% ²⁾	4,988±0,207 +73,74% ^{1) 6)} -15,61% ^{2) 4)}	0,49±0,04 -10,91% ¹⁾ +13,95% ²⁾	0,75±0,09 -31,19% ^{1) 4)} +92,3% ^{2) 5)}
Диклофенак натрію, 4 мг/кг	3,315±0,223 +13,80% ¹⁾ -18,60% ^{2) 5)}	4,421±0,243 +10,50% ¹⁾ -14,90% ²⁾	4,925±0,354 +71,50% ^{1) 6)} -16,70% ^{2) 4)}	0,39±0,03 -29,10% ¹⁾ -9,30% ²⁾	0,32±0,03 -70,60% ^{1) 6)} -17,90% ²⁾
Глюкозаміну гідрохлорид: парацетамол: диклофенак натрію 25:25:4 (1:1) ³⁾ , 50 мг/кг	3,400±0,200 +16,68% ^{1) 4)} -16,48% ^{2) 5)}	4,531±0,178 +13,25% ¹⁾ -12,76% ²⁾	5,067±0,187 +76,48% ^{1) 6)} -14,28% ^{2) 4)}	0,51±0,03 -7,27% ¹⁾ +18,60% ²⁾	0,71±0,09 -34,86% ^{1) 4)} +82,05% ^{2) 4)}
Глюкозаміну гідрохлорид: парацетамол: диклофенак натрію 33:16:4 (2:1) ³⁾ , 50 мг/кг	3,200±0,190 +9,81% ¹⁾ -21,40% ^{2) 6)}	4,601±0,171 +15,00% ^{1) 4)} -11,42% ²⁾	4,988±0,207 +73,74% ^{1) 6)} -15,61% ^{2) 4)}	0,52±0,04 -5,45% ¹⁾ +20,93% ²⁾	0,82±0,09 -24,77% ¹⁾ +110,25% ^{2) 5)}
Глюкозаміну гідрохлорид: парацетамол: диклофенак натрію 40:10:4 (4:1) ³⁾ , 50 мг/кг	3,311±0,194 +13,62% ¹⁾ -18,67% ^{2) 5)}	4,800±0,199 +19,97% ^{1) 4)} -7,59% ²⁾	4,521±0,179 +57,47% ^{1) 6)} -23,51% ^{2) 4)}	0,52±0,05 -5,45% ¹⁾ +20,93% ²⁾	0,94±0,10 -13,76% ¹⁾ +141,03% ^{2) 5)}
Глюкозаміну гідрохлорид: парацетамол: диклофенак натрію 53:6:4 (8:1) ³⁾ , 50 мг/кг	3,361±0,287 +15,34% ^{1) 4)} -17,44% ^{2) 5)}	4,771±0,217 +29,80% ^{1) 4)} -8,14% ²⁾	4,859±0,237 +69,24% ^{1) 6)} -17,80% ^{2) 4)}	0,53±0,06 -3,64% ¹⁾ +23,26% ²⁾	1,00±0,12 -8,26% ¹⁾ +156,41% ^{2) 5)}

¹⁾ — в порівнянні з результатами інтактної групи тварин; ²⁾ — в порівнянні з результатами контрольної групи тварин;

³⁾ — співвідношення глюкозаміну гідрохлориду і парацетамолу в комбінації; ⁴⁾ — P<0,05; ⁵⁾ — P<0,01; ⁶⁾ — P<0,001

між собою. Статистично достовірним вважали розходження при P<0,05 і менше [3].

Результати та їх обговорення

Введення експериментальним тваринам гідрокортизону ацетату призводило до розвитку в останніх вираженої дистрофії сполучної тканини, що підтверджується значним зниженням вмісту неколагенових білків у хрящі (таблиця) і є ознакою дефіциту міцності хрящових структур. Окрім цього, у тварин розвивалися виражені запальні зміни. Так, вміст сіалових кислот у сироватці крові був підвищеним на 22,97%, глікопротеїнів — на 39,70%. Непрямою ознакою запалення є також збільшення активності лужної фосфатази. Спостерігалося зниження на 21,82% вмісту в суглобному хрящі тирозину, що є маркером обміну неколагенових білків, а також на 64,22% гексозамінів — структурних компонентів багатьох формотворюючих об'єктів суглобного хряща.

Лікування експериментальних тварин глюкозаміну гідрохлоридом у дозі 50 мг/кг значно поліпшувало метаболізм макромолекул сполучної тканини з відновленням нормального вмісту в хрящі вуглеводно-білкових сполук.

Вміст глікопротеїнів у сироватці крові дослідних щурів залишався на 23,37% більш високим, ніж у інтактних тварин. Вміст сіалових кислот у сироватці крові щурів практично не змінювався.

Глюкозаміну гідрохлорид знижував підвищену активність лужної фосфатази на 20,47%, проте нормалізація даного показника не наставала. Із зазначеного вище видно, що протизапальна активність глюкозаміну гідрохлориду є недостатньою для самостійної корекції виражених запальних процесів і вимагає застосування разом з ним активних протизапальних засобів.

При лікуванні експериментальних тварин парацетамолом у дозі 10 мг/кг виявлено стимулю-

вання обміну неколагенових білків і вуглеводно-білкових сполук, показники якого значно наближалися до таких у інтактних щурів, але все ж не досягали рівня останніх.

Після лікування диклофенаком натрію в дозі 4 мг/кг спостерігалося посилення втрати суглобово-вим хрящем експериментальних тварин неколагенових білків і вуглеводно-білкових сполук, що підтверджує негативний вплив препарату на метаболізм дистрофічної сполучної тканини.

Введення експериментальним тваринам диклофенаку натрію передбачено призводило до пригнічення запальних процесів, що виражалося у зменшенні вмісту в сироватці їх крові маркерів запалення в порівнянні з даними щурів контрольної групи. В той же час повної нормалізації не наступало.

При порівнянні впливу диклофенаку натрію на сполучну тканину з таким у парацетамолу, а також глюкозаміну гідрохлориду слід зазначити, що в досліджуваних дозах негативна дія диклофенаку натрію поступається позитивному хондропротекторному ефекту парацетамолу та глюкозаміну гідрохлориду. Тому правомірно припустити, що при поєднанні диклофенаку натрію з глюкозаміну гідрохлоридом і парацетамолом останні можуть подолати негативну дію диклофенаку натрію і результативна дія комбінації буде позитивною.

Лікування щурів експериментальною комбінацією глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом і диклофенаком натрію із співвідношенням компонентів 25:25:4 в дозі 50 мг/кг приводило до гальмування дистрофічного процесу. В суглобовому хрящі вдалося істотним чином нормалізувати і підвищити по відношенню до такого у контрольної групи вміст неколагенових білків і гексозамінів на 18,60% і 82,05% відповідно.

Активність лужної фосфатази в сироватці крові експериментальних тварин була значно більшою, ніж у контрольних щурів. В умовах дистрофії це може бути розглянуто як сприятлива ознака активації остеобластів, хоча показники у тварин інтактної групи не були досягнуті.

Вміст глікопротеїнів у сироватці крові, інтегрального показника запалення та інтоксикації у дослідних щурів був на 16,48% менше, ніж у контрольних тварин і на 16,68% більшим, ніж у інтактних щурів. Вміст же сіалових кислот, що розглядається нами як маркер запалення переважно опорно-рухової системи, був меншим, ніж у щурів контрольної групи на 12,76%, але вищим, ніж у тварин інтактної групи на 13,25%.

Після лікування щурів комбінацією глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом і диклофенаком натрію із співвідношенням компонентів 33:16:4 в дозі 50 мг/кг відбулися значні зміни у вмісті гексозамінів у суглобовому хрящі зі збільшенням цього показника більш ніж удвічі в порівнянні з

контрольною групою, але за даним показником щури, проліковані досліджуваною комбінацією, поступалися інтактним.

Вміст у суглобовому хрящі експериментальних тварин неколагенових білків був аналогічний такому у щурів, пролікованих попередньою комбінацією, і перевершував дані контрольної групи.

Активність лужної фосфатази в сироватці крові була знижена на 15,61% по відношенню до контрольних тварин і підвищена на 73,74% при порівнянні з інтактними тваринами.

За вмістом глікопротеїнів і сіалових кислот щури даної групи поступалися тваринам контрольної групи на 21,40% і 11,42% і перевершували рівень інтактних тварин на 9,81% і 15,00% відповідно.

Комбінації глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом і диклофенаком натрію з високим вмістом глюкозаміну із співвідношенням компонентів 40:10:4 і 53:6:4 продемонстрували подібну дію на метаболізм сполучної тканини.

Після лікування комбінацією із співвідношенням 40:10:4 вміст гексозамінів у сироватці крові щурів не досягав повної нормалізації, проте був значно більшим, ніж такий у контрольних щурів.

Спостерігалася нормалізація вмісту неколагенових білків у суглобовому хрящі, що підтверджується приростом вмісту тирозину на 20,93% за відсутності відмінностей від такого у інтактних тварин.

Активність лужної фосфатази була дещо меншою, ніж після лікування раніше розглянутими комбінаціями із зниженням по відношенню до даних контрольної групи. Проте цей показник був вищим, ніж у інтактних щурів. Це свідчить про уповільнення реактивної перебудови кістки, що прилягала до хрящового покриття.

Відзначено зниження вмісту глікопротеїнів у сироватці крові експериментальних тварин на 18,67% по відношенню до такого у контрольних тварин з перевищенням рівня даного показника у інтактних щурів на 13,62%. За вмістом сіалових кислот показники дослідних щурів відповідали таким у контрольних тварин, але перевершували дані інтактних щурів.

Комбінація глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом і диклофенаком натрію у співвідношенні 53:6:4 активно стимулювала біосинтез і накопичення вуглеводно-білкових сполук та неколагенових білків. Доказом цього служить підвищення вмісту гексозамінів та тирозину на 156,41% та 23,26% по відношенню до такого у контрольних тварин відповідно.

Активність лужної фосфатази була достатньо високою і перевищувала рівень такої у інтактних щурів на 69,24%, в той же час поступаючись показнику у контрольних тварин на 17,80%.

Виразність вторинних запальних процесів, індукованих у сполучній тканині експерименталь-

них тварин дистрофічними змінами, була дещо меншою, ніж у контрольних тварин, але перевершувала таку в інтактних щурів, що говорить про помірну протизапальну дію даного складу. Так, вміст глікопротеїнів у сироватці крові дослідних тварин був більшим, ніж у контрольної групи на 15,34%, але на 17,44% меншим, ніж у інтактних щурів.

Вміст сіалових кислот у сироватці крові достовірно не відрізняється від такого у контрольних тварин, на 29,80% перевищуючи такий у інтактних щурів.

ВИСНОВКИ

1. Комплексний аналіз параметрів метаболізму гліказаміногліканів у суглобовому хрящі та у сироватці крові в експериментальних білих щурів із

кортикостероїдною дистрофією, пролікованих композиціями глюказаміну гідрохлориду з парацетамолом і диклофенаком натрію в співвідношеннях 25:25:4; 33:16:4; 40:10:4 і 53:6:4 (при співвідношеннях глюказаміну гідрохлориду і парацетамолу відповідно 1:1; 2:1; 4:1 і 8:1) в дозі 50 мг/кг при внутрішньошлунковому введенні показав, що всі зазначені комбінації суттєвим чином активують анаболічні та пригнічують катаболічні процеси гліказаміногліканів сполучної тканини.

2. Ступінь стимулювання обміну гліказаміногліканів комбінаціями глюказаміну гідрохлориду з парацетамолом та диклофенаком натрію підвищується з підвищенням частки глюказаміну гідрохлориду в комбінації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Камышников В.С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика: Справочник в 2-х т. Т. 1 / В.С.Камышников. — Мн: Интерсервис, 2003. — 495 с.
2. Корж Н.А., Хвисюк А.Н., Дедух Н.В. и др. Остеоартроз. Консервативна терапія / Под ред. Н.А.Коржа, Н.В.Дедух, И.А.Зупанца. — Х.: Золотые страницы, 2007. — 424 с.
3. Лапач С.Н., Губенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. — К.: Морион, 2000. — 320 с.
4. Слуцкий Л.И. Биохимия нормальной и патологически измененной соединительной ткани. — Л.: Медицина, 1969. — 375 с.
5. Anastassiades T., Rees-Milton K. // J. Rheum. — 2005. — Vol. 32, №4. — P. 578-579.
6. Boas N.F. // J. Biol. Chem. — 1953. — Vol. 204, №2. — P. 553-562.
7. Garner P., Mazieres B.M., Gueguen A. // J. Rheumatol. — 2005. — Vol. 32. — P. 697-703.
8. Gray R.G., Gottlieb N.L. // Clin. Orthop. and Rel. Res. — 1983. — №177. — P. 235-263.
9. Lippiello L. // Osteoarthritis Cartilage. — 2003. — Vol. 11, №5. — P. 335-342.
10. Richy F., Bruyere O., Ethgen O. et al. // Arch. Intern. Med. — 2003. — Vol. 14, №163 (13). — P. 1514-1522.

УДК 616.72:612.398.145.3:611.08

ВЛИЯНИЕ КОМБИНАЦИЙ ГЛЮКОЗАМИНА ГИДРОХЛОРИДА С ПАРАЦЕТАМОЛОМ И ДИКЛОФЕНАКОМ НАТРИЯ НА ОБМЕН МАКРОМОЛЕКУЛ МАТРИКСА СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ И МАРКЕРЫ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

В.А.Туляков

Комплексный анализ параметров метаболизма неколлагеновых белков и углеводно-белковых соединений, а также маркеров воспалительного процесса в суставном хряще и в сыворотке крови у экспериментальных белых крыс с кортикостероидной дистрофией, леченных композициями глюказамина гидрохлорида с парацетамолом и диклофенаком натрия в соотношениях 25:25:4; 33:16:4; 40:10:4 и 53:6:4 (при соотношениях глюказамина гидрохлорида и парацетамола соответственно 1:1; 2:1; 4:1 и 8:1) показал, что все указанные комбинации существенным образом активируют анаболические и подавляют катаболические изменения макромолекул соединительной ткани, уменьшают воспалительные процессы.

UDC 616.72:612.398.145.3:611.08

THE INFLUENCE OF COMBINATIONS OF GLUCOSAMINE HYDROCHLORIDE, PARACETAMOL AND SODIUM DICLOFENAC ON THE CONNECTIVE TISSUE MATRIX MACROMOLECULES METABOLISM AND INFLAMMATION PROCESSES MARKERS IN THE EXPERIMENT
V.A.Tulyakov

The complex analysis of the metabolism parameters of glycosaminoglycans in an articular cartilage and in the blood serum in the experimental white rats with corticosteroidal dystrophy treated by the combinations of glucosamine hydrochloride with paracetamol and sodium diclofenac in the ratios of 25:25:4; 33:16:4; 40:10:4 and 53:6:4 (when the ratios of glucosamine hydrochloride and paracetamol are 1:1; 2:1; 4:1 and 8:1, respectively) has demonstrated that the combinations activate substantially anabolic changes of the connected tissue macromolecules and suppress catabolic ones, as well as decrease inflammatory processes.

Рекомендована д.м.н., професором А.І.Березняковою

УДК 615.22.616:127.577:121

ВИВЧЕННЯ ПРОТИАРИТМІЧНОЇ ДІЇ КОМПЛЕКСУ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН З ЧИНИ ПОСІВНОЇ ПІСЛЯ ТРИВАЛОЇ РЕГІОНАРНОЇ ІШЕМІЇ МІОКАРДА

В.А.Волковой

Національний фармацевтичний університет

Вивчено антиаритмічну дію комплексу біологічно активних речовин (БАР) з чини посівної в умовах тривалої регіонарної ішемії міокарда. Спочатку відтворювали гостру ішемію міокарда за методом Harris шляхом двоступеневої перев'язки лівої коронарної артерії у собак, після перев'язки розвилася лівошлуночкова екстрасистолія на протязі тривалого часу. Через 24 год після тривалої ішемії вводили комплекс БАР з чини посівної, що призводило до відсутності екстрасистолії впродовж однієї години. Доведено, що комплекс БАР з чини посівної проявляє антиаритмічну дію при тривалій регіонарній ішемії міокарда.

Серцево-судинні захворювання займають одне з провідних місць серед захворювання людей. Порушення серцевого ритму — найбільш часті тяжкі ускладнення серцево-судинних захворювань [1, 2]. В сучасній медицині однією з актуальних проблем є профілактика та лікування серцево-судинних захворювань. За останні роки арсенал використаних у клініці антиаритмічних засобів значно розширився [6].

Одним із важливих завдань сучасної фармакології є пошук антиаритмічних препаратів, які не викликають побічної дії, не токсичні і можуть використовуватися протягом тривалого часу. Препарати рослинного походження у цьому плані становлять особливий інтерес, і такою лікарською рослиною є чина посівна, з якої на кафедрі фармакогнозії НФаУ був розроблений комплекс біологічно активних речовин (БАР). Експериментально було доведено, що комплекс БАР з чини посівної проявляє антиаритмічну дію (стабілізує основні показники геодинаміки і серцевої діяльності) за умов короткотривалої гострої ішемії міокарда [3, 7, 12].

Метою цієї роботи було вивчення протиаритмічної дії комплексу БАР з чини посівної в умовах тривалої регіонарної ішемії міокарда.

Матеріали та методи

Дослід проводили на 5-ти безпородних собаках обох статей. Тварин анестезували за допомогою нембуталу (30 мг/кг внутрішньовенно). Інтубува-

ли, переводили на штучне дихання, фіксували на операційному столі на правому боці. Перикард надрізали, виділяли низхідну гілку лівої коронарної артерії нижче краю вушка лівого передсердя. Під артерію підводили дві лігатури. Паралельно осі артерії накладали ін'єкційну голку №20. Першу лігатуру зав'язували на голці, що створювало після зняття голки зменшення циркуляції крові в нижній частині міокарда. Другу лігатуру зав'язували наглухо через 30 хв після першої. Рану пошарово зашивали, вводили антибіотики (пеніцилін). Впродовж операції і після неї проводилось кардіомоніторне спостереження. В поверхневу яремну вену вводили поліхлорвініловий катетер для досліджуваного комплексу БАР з чини посівної. За даними Harris (1966) та за власними спостереженнями в операційних собак через добу з моменту двоступеневої перев'язки коронарної артерії стала розвиватися лівошлуночкова екстрасистолія, яка продовжувалася як мінімум на протязі 24 год [5, 8, 10, 11].

Через 24 год в експеримент брали тільки тих тварин, які знаходились у задовільному стані та мали стійке порушення серцевого ритму. У всіх серіях експерименту комплекс БАР з чини посівної вводили внутрішньовенно повільно з постійною швидкістю і в сталому об'ємі фізіологічного розчину за допомогою ін'єктора Seringer pump 355 (Sage Instruments, USA) в дозі 40 мг/кг маси тіла тварини [9, 14]. (Експерименти виконані в науково-дослідному інституті фармакології, м. Москва).

Результати та їх обговорення

Довівши високу антиаритмічну активність комплексу БАР з чини посівної в гостру фазу інфаркту міокарда, в наступній серії експериментів вивчали антиаритмічну дію комплексу в більш пізні строки від моменту з початку гострої ішемії.

В даних експериментах показано, що кількість ектопічних скорочень через 24 год від моменту двоступеневої перев'язки коронарної артерії коливається від 78,4% до 95%, що складає у середньому 86,7±5,1%.

На протязі перших 2-4 хв від моменту закінчення введення комплексу частота серцевих ско-

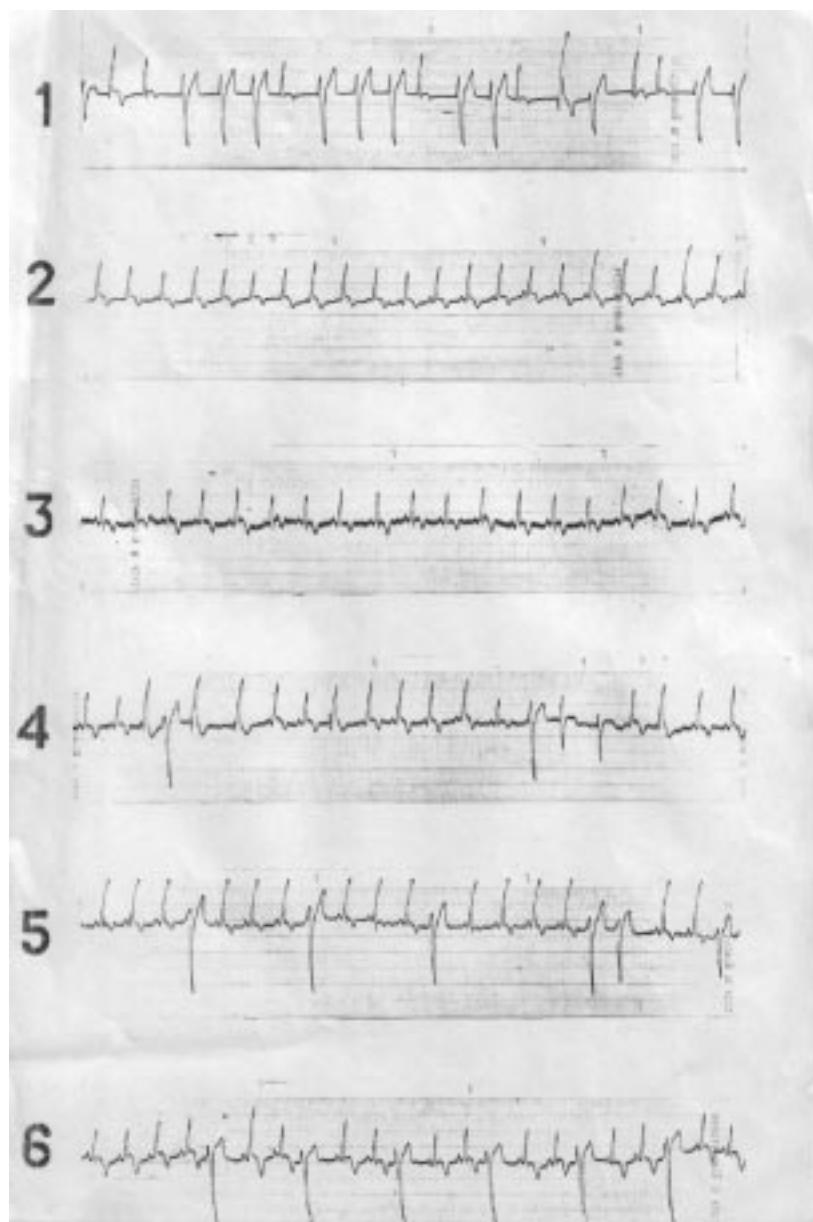


Рис. Вплив комплексу БАР з чини посівної (40 мг/кг) на ритмічну активність серця через 24 год з моменту двоступеневої перев'язки низхідної гілки лівої коронарної артерії за методом Harris. Позначення: ЕКГ II стандартне відведення. Зверху донизу: 1 — фон перед введенням комплексу; 2 — через 5 хв, 3 — 15 хв, 4 — 30 хв, 5 — 45 хв, 6 — 90 хв з моменту введення комплексу.

рочень (ЧСС) знижується в середньому на $12,9 \pm 4,6\%$. При цьому кількість ектопічних скорочень не перевершує 13%, а у двох дослідах з 5-ти до 5-ї хв серцевий ритм повністю нормалізувався (рис.) [3]. У цих двох тварин повне пригнічення ектопічної активності подовжувалося на протязі відповідно 35 та 45 хв. У останніх тварин на протязі першої години з моменту закінчення введення комплексу кількість ектопічних скорочень коливалась у межах 10-18%. Починаючи з 60-ї хв досліду, у всіх тварин кількість ектопічних скорочень прогресивно зростала і до закінчення другої години з моменту введення комплексу статистично значимо не відрізнялась від фонової величини.

Таким чином, на основі даних, отриманих у цій серії досліджень, можна казати про те, що комплекс БАР з чини посівної на моделі Harris проявляє достатньо ефективну протиаритмічну дію, яку можна порівняти з ефективністю еталонних протиаритмічних засобів I класу за класифікацією Vaughan Williamse [13]. Однак тривалість позитивної дії комплексу не перевершувала 45-60 хв.

ВИСНОВОК

У результаті проведених досліджень антиаритмічної дії комплексу БАР з чини посівної в умовах тривалої регіонарної ішемії міокарда досліджуваний комплекс проявив антиаритмічну дію і в подальшому може стати джерелом створення антиаритмічного препарату.

ЛІТЕРАТУРА

1. Актуальные аспекты проблем нарушений сердечного ритма // Терапевт. архив. — 1999. — Т. 63, №9. — С. 8-22.
2. Бобров В.А., Долженко М.Н., Довганич Н.В. // Укр. кардіол. журн. — 2003. — №4. — С. 103-107.
3. Кечкер М.И. Электрокардиологические заключения и краткое описание изменений ЭКГ. — М.: Оверлей, 1993. — 95с.
4. Ковалев В.Н., Шестко И.Є., Конкина И.А. Фитохимическое изучение биологически активных комплексов околоводоплодника гречихи и травы чины посевной / В сб.: Состояние и перспективы создания новых готовых лекарственных средств и фитохимических препаратов. Тез. докл. Всесоюз. науч.-техн. конф. — Х., 1990. — 15 с.
5. Методические рекомендации по экспериментальному и клиническому изучению антиаритмических средств / Под ред. В.С.Даниленко. — К., 1996. — 76 с.
6. Электрофизиологические эффекты нового антиаритмического препарата с противоишемическими свойствами "Брадизол" / Н.В.Каверина, Т.Г.Чичканов, В.В.Лыковцев и др. Человек и лекарство: Тез. докл. X. Рос. Нац. Конгр. — М., 2002. — 622 с.
7. Coumel P., Thomas O., Lenhardt A. // J. Am. Cardiol. — 1996. — Vol. 77. — P. 3A-9A.
8. Harris A.S. // Am. Heart. — 1966. — Vol. 71. — P. 797-802.
9. Janse M.J. // J. Eur. Heart. — 1995. — Vol. 16 (Suppl.G). — P. 2-6.
10. Jennings R.B., Murry C.E., Reimer R.A. // J. Mol. Cell. Cardiol. — 1996. — Vol. 23, №62. — P 1449-1458.
11. Reiffel J.A., Estes N.A.M., Waldo A.L. // Clin. Cardiol. — 1998. — Vol. 17. — P. 452-458.
12. Singh B.N. // J. Am. Cardiol. — 1996. — Vol. 78. — P. 41-53.
13. Vaughan-Williams E.M. // J. Clin. Pharmacol. — 1992. — Vol. 32. — P. 964-977.
14. Wong W., Pavlov H., Hillemann D.E. // J. Am. Cardiol. — 1992. — Vol. 69. — P. 206-216.

УДК 615.22.616:127.577:121

ІЗУЧЕННЯ ПРОТИВОАРІТМІЧЕСКОГО ДЕЙСТВІЯ
КОМПЛЕКСА БІОЛОГІЧЕСКИ АКТИВНИХ ВЕЩЕСТВ
ІЗ ЧИНЫ ПОСЕВНОЇ ПОСЛЕ ДЛІТЕЛЬНОЇ РЕГІОНАРНОЇ ІШЕМІЇ МІОКАРДА

В.А.Волкової

Ізучено антиаритмічне дієвість комплекса біологічески активних веществ (БАР) із чини посевної в умовах длітельної регіонарної ішемії міокарда. Спочатку воспіривали острю ішемію міокарда по методу Harris путем двухстепенної перевязки левої коронарної артерії у собак, після перевязки розвинувася левожелудочкова екстрасистолія в течіє длітального времени. Через 24 ч після длітальної ішемії вводили комплекс БАР із чини посевної, що приводило к відсутності екстрасистолії на протяженні одного часа. Доказано, що комплекс БАР із чини посевної проявляє антиаритмічне дієвіство при длітельній регіонарній ішемії міокарда.

UDC 615.22.616:127.577:121

THE STUDY OF THE ANTIARRHYTHMIC ACTION OF
THE BAS COMPLEX FROM CHINA SOWING AFTER
LONG REGIONAL ISCHEMIA OF MYOCARDIUM

V.A.Volkovoy

The antiarrhythmic action of the complex of biologically active substances (BAS) from China sowing in the conditions of the long regional ischemia of myocardium has been studied. At first, the acute myocardial ischemia by the Harris method bandaging twice the left coronary artery in dogs was reproduced, after bandaging left-ventricle extrasystolia developed for a long period of time. In 24 hours after the protracted ischemia a BAS complex from China sowing was introduced, it resulted in the absence of extrasystolia for one hour. The BAS complex from China sowing has been proven to reveal the antiarrhythmic action in the protracted regional myocardial ischemia.

Рекомендована д.м.н., професором С.М.Дрогозов

УДК 615.9:615.454.1

ВИВЧЕННЯ ІМУНОТОКСИЧНОЇ ДІЇ ГЕЛЮ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ОПОРНО-РУХОВОГО АПАРАТУ ТА ФЛЕБІТІВ

О.Ю.Кошова, К.П.Бездітко, Д.С.Пуляєв, В.І.Чуєшов

Національний фармацевтичний університет

Вивчено імунотоксичну дію гелю під умовою назвою “Альгозан”, до складу якого входить диклофенак діетиламіну та екстракт з насіння гіркокаштану. Встановлено, що гель “Альгозан” при нащірному нанесенні виявляє імунодепресивну дію на Т-клітинну ланку імунітету, що є характерним для багатьох НПЗЗ, але на відміну від інших він не впливає на гуморальний компонент імунітету.

Висока поширеність серед населення ревматологічних захворювань, які характеризуються прогресуючим перебігом, високою частотою ураження осіб працездатного віку, раннім зниженням функціональної працездатності, втратою професійних та соціальних навичок та високою (1/3 усіх пацієнтів) інвалідизацією хворих, та обмежений вибір ефективних, низькотоксичних та доступних лікарських засобів обумовлюють актуальність пошуку та створення нових лікарських препаратів для використання в ревматологічній практиці [9, 12]. З огляду на цей факт на кафедрі промислової фармації Національного фармацевтичного університету спільно з ВАТ ХФЗ “Червона зірка” був підібраний склад, розроблена технологія виробництва гелю під умовою назвою “Альгозан”, діючими речовинами якого є диклофенак діетиламіну та екстракт з насіння гіркокаштану [6, 11]. При проведенні доклінічних досліджень гелю у ЦНДЛ НФаУ під керівництвом д.ф.н., проф. Л.В.Яковлевої встановлені його виражені протизапальні, аналгетичні властивості, позитивний вплив на лізис тромба та на реологічні властивості крові. Поряд з високою фармакологічною активністю однією з найважливіших характеристик лікарських препаратів, що створюються, є їх безпечність. Сучасні вимоги до пошуку та створення нових лікарських засобів передбачають обов’язкове вивчення їх імунотоксичноності, дослідження якої і стало метою даної роботи.

Матеріали та методи

Для визначення можливої імунотоксичної дії гелю “Альгозан” досліджували характер його впливу на головні ланки імунної системи, а саме на гуморальну і клітинну імунну відповідь. Дослідження

імунотоксичних властивостей проводили відповідно до вимог Фармакологічного центру МОЗ України з доклінічного вивчення нових лікарських засобів [1].

Вивчення впливу досліджуваного гелю на клітинну ланку імунітету проведено в реакції гіперчувствливості повільного типу (ГПТ) за методом К.Р.Kitamura [1, 8]. Тест проведений на 30-и статевозрілих мишах самцях масою 18-20 г. Тварин імунізували однократним внутрішньоочеревинним уведенням сусpenзії свіжовідмитих еритроцитів барана в дозі $2 \cdot 10^5$ клітин в об’ємі 0,5 мл фізіологічного розчину натрію хлориду на 20 г маси тіла. Гель наносили тонким шаром на вистрижену ділянку шкіри спини, яка складала приблизно 5% від площині шкірних покривів тварин, а саме $2 \times 1,5$ см один раз на добу [1]. Для визначення впливу досліджуваного об’єкту на індуктивну і продуктивну фазу імунної відповіді його наносили щоденно протягом 10-и днів перед імунізацією і 4 дні після неї до дня обліку результатів (5-а доба). Загальна тривалість нанесення досліджуваного об’єкту склала 14 діб. Як контроль використовували імунізованих і неімунізованих (інтактних) тварин.

На 5-у добу для виявлення імунізації мишам під апоневротичну пластинку однієї з нижніх кінцівок (дослідна лапа) вводили завершальну дозу антигену, що містила до 10^8 еритроцитів барана, в об’ємі 0,02 мл на тварину. У контролатеральну лапу (контрольна лапа) вводили фізіологічний розчин у тому ж об’ємі. Через 24 год тварин виводили з експерименту шляхом зсуву шийних хребців під ефірним наркозом. Вилучали селезінку, зважували її для розрахунку масового коефіцієнта органу як додаткового показника стану імуногенезу. Для оцінки місцевої реакції відрізали стопи задніх кінцівок на рівні надступакового-мілкового суглоба, які зважували на торсійних вагах ВТ-500. Індекс реакції (IP) розраховували за формулою (1):

$$IP = \frac{m_{д. лапи} - m_{к. лапи}}{m_{к. лапи}} \times 100\%,$$

де: $m_{д. лапи}$ — маса дослідної лапи, мг;
 $m_{к. лапи}$ — маса контрольної лапи, мг.

Таблиця 1

Вплив гелю “Альгозан” на перебіг реакції ГПТ ($\bar{X} \pm S_x$)

Групи тварин	Кількість тварин, особин	Індекс реакції	Масовий коефіцієнт селезінки
Ін tactний контроль	8	4,90±2,08*	0,78±0,08
Імунізований контроль	7	11,00±1,75	0,69±0,07
Гель “Альгозан”	7	3,86±0,90*	0,71±0,11

Примітка. * — відхилення вірогідне щодо показників імунізованого контролю, $p<0,05$.

Таблиця 2

Вплив гелю “Альгозан” на кількість АУК селезінки мишей при первинній імунній відповіді ($\bar{X} \pm S_x$)

Групи тварин	Кількість тварин, особин	Кількість АУК на селезінку
Імунізований контроль	7	11500,00±2240,00
Гель “Альгозан”	9	18140,00±3250,00
Основа гелю “Альгозан”	7	7706,67±1680,72

Для вивчення впливу досліджуваного гелю на показники функціональної активності В-системи 30 статевозрілих мишей самців масою 20-22 г імунізували однократним уведенням 3% суспензії свіжовідмитих еритроцитів барана (внутрішньоочеревинно в об’ємі 0,2 мл/20 г маси). Гель “Альгозан” наносили тонким шаром на вистрижену ділянку шкіри спини розміром 2×1,5 см один раз на добу [1]. Для визначення впливу досліджуваного об’єкту на індуктивну і продуктивну фазу імунної відповіді його наносили щоденно протягом 10-ї днів перед імунізацією і 4 дні після неї до дня обліку результатів (5-а доба). Загальна тривалість нанесення досліджуваного об’єкту склала 14 діб. Контрольною групою були імунізовані тварини.

Таблиця 3

Рівень сироваткових гемаглютинінів при первинній імунній відповіді у мишей, які отримували гель “Альгозан” ($\bar{X} \pm S_x$)

Препарат	Кількість тварин, особин	Титри ГА, Log ₂
Імунізований контроль	8	10,90±0,85
Гель “Альгозан”	8	12,83±1,10
Основа гелю “Альгозан”	8	9,75±0,49

Примітка. * — відхилення вірогідне щодо показників імунізованого контролю, $p<0,05$.

Характер впливу гелю на гуморальну ланку імунітету оцінювали на 5-у добу імунізації за рівнем гемаглютинінів (ГА) у сироватці крові та кількістю антитілоутворюючих клітин (АУК) у селезінці. Титри ГА у сироватці крові імунізованих тварин визначали методом серійних розведень у полістиролових планшетах [2]. Визначення кількості АУК селезінки проводили за допомогою методу локального гемолізу в гелі (метод Ерне і Нордін) [7]. Кількість продуcentів антитіл на лімфоїдний орган підраховували за числом макроскопічно видимих зон гемолізу навколо АУК.

Отримані експериментальні дані обробляли методом варіаційної статистики за допомогою стандартного пакету програм “Statistica 6,0” [4]. При застосуванні методів математичної статистики був прийнятий рівень значущості $p<0,05$.

Утримання тварин та всі маніпуляції з ними здійснювали згідно з санітарно-тігієнічними нормами та принципами Європейської конвенції з захисту лабораторних тварин (Strasburg, 1986) [3].

Результати та їх обговорення

Вплив випробуваного гелю на клітинну ланку імунітету досліджено в реакції ГПТ, що націлена на визначення здатності препарату впливати на продукцію сенсибілізованими лімфоцитами-ефекторами медіаторів, які призводять до інфільтрації тканини клітинними елементами і до розвитку локального набряку [1, 8].

Результати дослідження, наведені в табл. 1, свідчать, що гель “Альгозан” проявляє імунодепресивну дію щодо функціональної активності Т-клітин — ефекторів реакції ГПТ. Встановлена імунодепресивна дія гелю обумовлена антиексудативною дією диклофенаку, тобто його пригнічуєм впливом на медіатори запалення (гістамін, серотонін, кініни, простагландини), які виділяються сенсибілізованими лімфоцитами-ефекторами та призводять до інфільтрації тканини і до розвитку локального набряку, яким характеризується реакція ГПТ. Але на масовий коефіцієнт (МК) селезінки нанесення гелю не впливало, що свідчить про нетоксичність засобу, який досліджується.

Визначення кількості антитілопродуcentів селезінки проводили за допомогою методу локального гемолізу в гелі. Цей метод засновано на здатності лімфоїдних клітин експериментальних тварин, імунізованих чужорідними еритроцитами, секретувати антиеритроцитарні антитіла, які викликають лізис еритроцитів у присутності комплементу [1, 7]. За числом макроскопічно видимих зон гемолізу навколо антитілоутворювальних клітин підраховували кількість продуcentів антитіл на лімфоїдний орган. Результати дослідження показали, що гель “Альгозан” та його основа при нашкірній імунізації не виявляють достовірного впливу відносно імунізованого контролю на кількість АУК у селезінці мишей, що свідчить про

відсутність дії препарату на В-клітинну ланку імунітету (табл. 2). Незначне підвищення кількості АУК можна пояснити за рахунок впливу екстракту з насіння гіркокаштану, до складу якого входять біофлавоноїди, що за даними літератури проявляють деяку стимулювальну дію на гуморальну ланку імунітету [5, 10].

Реакція аглютинації ґрунтуються на здатності антитіл (аглютинінів), які містяться в сироватці крові імунізованих тварин, склеювати в ізотонічному розчині хлористого натрію еритроцити барана, що використовуються як антиген [1, 2]. Результати проведеного експерименту свідчать про те, що нанесення тестованого гелю тваринам про-

тягом всього періоду імунізації не впливає на рівень циркулюючих антитіл у сироватці крові експериментальних тварин (табл. 3).

ВИСНОВКИ

1. Гель “Альгозан” при нашкірному нанесенні виявляє імунодепресивну дію на Т-клітинну ланку імунітету, що є характерним для багатьох НПЗЗ, але на відміну від інших НПЗЗ гель “Альгозан” не впливає на гуморальний компонент імунітету та МК селезінки, що свідчить про його нетоксичність щодо імунної системи тварин.

2. Доцільне подальше вивчення гелю “Альгозан” з метою створення нового препарату місцевої дії для лікування ревматичних захворювань.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бутенко Г.М., Терешина О.П., Максимов Ю.М. та ін. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекоменд. / За ред. О.В. Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — С. 102-114.
2. Иммунологические методы / Под ред. Х.Фримеля. — М.: Медицина, 1987. — 472 с.
3. Надлежащая производственная практика лекарственных средств / Под. ред. Н.А.Ляпунова, В.А.Загория, В.П.Георгиевского, Е.П.Безуглой. — К.:МОРИОН, 1999. — С. 508-545.
4. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. — М.: Ремедиум, 2000. — С. 349-454.
5. Чекман І.С. // Фітомедицина в Україні. — 2000. — №2. — С. 3-15.
6. British Pharmacopoeia. — London: HMSO Publication, 2007. — Vol. 1. — P. 664.
7. Ierne K.N., Nordin A.A. // Sci. — 1963. — Vol. 140. — P. 405-406.
8. Kitamura K.A. // J. Immunol. Methods. — 1980. — Vol. 39. — P. 277-283.
9. Marjorie M.M., Brigitte Santos-Eggimann // Sozial- und Praventivmedizin. — 2005. — Vol. 50, №1. — P. 45-51.
10. Middleton E.Jr. // Adv. Exp. Med. Biol. — 1998. — №439. — P. 82- 175.
11. United States Pharmacopeia and the National Formulary (USP 30/NF 25). — Rockville: The United States Pharmacopeial Convention, Inc., 2007. — P. 954.
12. Vanhoof J., Declerck K., Geusens P. // Ann. Rheum. Dis. — 2002. — №61. — P. 453-455.

УДК 615.9:615.454.1

ІЗУЧЕННЯ ІММУНОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВІЯ ГЕЛЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНЬ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА И ФЛЕБІТОВ

Е.Ю.Кошевая, Е.П.Бездетко, Д.С.Пуляев, В.И.Чуевов
Изучено иммунотоксическое действие геля под условным названием “Альгозан”, в состав которого входит диклофенак диэтиламина и экстракт из семян каштана конского. Установлено, что гель “Альгозан” при накожном нанесении проявляет иммунодепрессивное действие на Т-клеточное звено иммунитета, которое является характерным для многих НПВС, но в отличие от других он не влияет на гуморальный компонент иммунитета.

UDC 615.9:615.454.1

THE STUDY OF IMMUNOTOXIC ACTION OF A GEL TREATING THE LOCOMOTOR SYSTEM DISEASES AND PHLEBITIS

Ye.Yu.Koshevaya, Ye.P.Bezdetko, D.S.Pulyaev, V.I.Chuyeshov
The immunotoxic action of a gel under the conditional name “Algozan” containing diclofenac diethylamine and horse-chestnut extract has been studied. When applied on the skin “Algozan” gel has been found to display the immunosuppressive action, which are characteristic for many NSAIDs, on T-cell part of immunity, but unlike other NSAIDs it does not influence the humoral component of immunity.



Igor Leonidovich Diky

Наукова спільнота України понесла тяжку втрату — 15 листопада 2009 року раптово пішов із життя відомий вчений в галузі мікробіології, імунології та алергології Ігор Леонідович Дикй — доктор медичних наук, професор, академік АНТК України, який протягом 20 років очолював кафедру мікробіології, вірусології та імунології Національного фармацевтичного університету.

Ігор Леонідович народився в 1940 році в місті Іркутськ у сім'ї військовослужбовця. Саме його мати, яка після реевакуації очолювала Харківський науково-дослідний інститут мікробіології, вакцин і сироваток (ХНДІМВС) ім. І.І.Мечникова, визначила професійний вибір Дикого І.Л. як мікробіолога та імунолога.

Під час навчання в Харківському медичному інституті, який Дикий І.Л. закінчив у 1964 році, він успішно поєднував навчання з комсомольською роботою, пройшов дорогу до звільненого секретаря комітету комсомолу інституту. Одночасно із закінченням інституту і вступом до аспірантури на кафедру мікробіології ХМІ Дикий І.Л. рішенням ЦК ЛКСМ України призначається головним лікарем Першого цілинного студентського загону України в Кустанайській області, забезпечивши силами 200 лікарів медичне обслуговування більше 20000 молодих будівельників і жителів регіону. З початку 1966 р. Дикий І.Л. переходить на роботу в ХНДІМВС ім. І.І.Мечникова, де пише кандидатську дисертацію. Дикий І.Л. протягом 13 років вивчає питання профілактичної здатності вакцини БЦЖ. Результатом цих досліджень стала розробка оригінальної вакцини “БК-Харків”, яка за рішенням Міністерства сільського господарства СРСР пройшла успішні випробування на великій рогатій худобі Північного Казахстану. За даними цієї наукової тематики Дикий І.Л. в 1985 р. захищає докторську дисертацію.

У коло наукових інтересів Дикого І.Л. входила робота із збудниками особливо небезпечних і госпітальних інфекцій, розробка фундаментальних питань алергології і клінічної імунології, створення оригінальних анатоксинів і антибактеріальних препаратів. За створення і впровадження в промислове виробництво антибактеріального препарату ектерициду він нагороджується бронзовим медаллю ВДНГ СРСР. У 1987 р. Дикий І.Л. переїхов на роботу в Харківський фармацевтичний інститут завідувачем кафедри мікробіології, де плідно поєднував викладацьку і наукову діяльність. Ним переосмислене викладання мікробіології для студентів НФаУ і сформульовано поняття “Фармацевтична мікробіологія”. Під його редакцією видані чисельні навчально-методичні матеріали, включаючи підручник “Мікробіологія” для студентів фармацевтичних вищих навчальних закладів і факультетів медичних університетів, який неодноразово перевидавався. Ігор Леонідович був членом трьох спеціалізованих рад при НФаУ, ХНДІМІ ім. І.І.Мечникова, науково-дослідному інституті проблем кріобіології і кріомедицини АН України. За активну науково-педагогічну діяльність Дикий І.Л. нагороджений значками “Відмінник охорони здоров’я”, “Відмінник освіти України”, похвальними грамотами Міністра охорони здоров’я СРСР, Обласного комітету КП Казахстану, ЦК комсомолу Казахстану, Харківської обласної держадміністрації.

Маючи широке коло наукових інтересів, Ігор Леонідович став автором близько 500 наукових та навчально-методичних праць, серед яких: 2 монографії, 63 авторських свідоцтв та патентів, 6 підручників, 4 керівництва, 5 навчальних посібників. Ним створена наукова школа в галузі мікробіології та імунології. Результати перспективних наукових напрямків висвітлені у виконаних під його керівництвом 13 докторських та 26 кандидатських роботах. Оригінальні наукові ідеї професора Ігоря Леонідовича Дикого втілюються в науково-дослідних роботах молодих учених і сьогодні.

Світла нам’ять про яскраву особистість, блискучого педагога та видатного вченого назавжди залишиться в наших серцях.

ЗМІСТ

ДО ЮВІЛЕЮ В.П.ЧЕРНИХ	3
СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН	5
МЕТОДИКА ВИЗНАЧЕННЯ КОЕФІЦІЄНТІВ РОЗПОДІЛУ ПОХІДНИХ 2-ОКСОНДОЛІН-3-ГЛЮКСИЛОВОЇ КИСЛОТИ В СИСТЕМІ ОКТАНОЛ-1 — ВОДА С.В.Колісник, О.М.Свєчнікова, В.В.Болотов	5
МАКРО- І МІКРОСКОПІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ТРАВИ НУТУ ЗВІЧАЙНОГО А.В.Черкашина, О.В.Гамуля, С.В.Ковалсьв	9
ХРОМАТО-МАС-СПЕКТРОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ КОМПОНЕНТІВ ЕФІРНОЇ ОЛІЇ БУРКУНУ ЛІКАРСЬКОГО А.М.Ковалсьва, І.В.Грудько, А.М.Комісаренко, О.М.Кошовий	12
ДОСЛІДЖЕННЯ КОМПОНЕНТНОГО СКЛАДУ ЕФІРНИХ ОЛІЙ ANETHUM GRAVEOLENS L. ТА APIUM GRAVEOLENS L. І.І.Терніко, В.С.Кисличенко, О.М.Александров	16
РОЗРОБКА УМОВ ІЗОЛЮВАННЯ ФЛУОКСЕТИНУ З КРОВІ С.В.Баюрка, С.А.Карпушина, В.С.Бондар	20
ХРОМАТО-МАС-СПЕКТРОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ КОМПОНЕНТНОГО СКЛАДУ ЕФІРНОЇ ОЛІЇ ПЕРСТАЧУ ГУСЯЧОГО А.М.Ковалсьва, Е.Р.Абдулкафарова, Т.В.Ільїна, А.М.Комісаренко	23
ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ	26
ОБГРУНТУВАННЯ ВИБОРУ ДОПОМОЖНИХ РЕЧОВИН ПРИ РОЗРОБЦІ СКЛАДУ КАПСУЛ АНДРОГЕННОЇ ДІЇ О.І.Тихонов, К.П.Ромась, О.В.Бондаренко	26
РОЗРОБКА МАТЕМАТИЧНОЇ МОДЕЛІ ЕКСТРАГУВАННЯ З ТВЕРДИХ РЕЧОВИН У ПЕРЕХРЕСНОМУ СТРУМІ О.І.Зайцев, М.М.Бойко, Л.В.Антонова, Є.В.Гладух	31
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ОСНОВНИХ ПАРАМЕТРІВ ЕКСТРАКЦІЇ КОРИ ДУБА. ПОВІДОМЛЕННЯ I Н.В.Хохленкова, Т.Г.Ярних, М.В.Буряк	35
ВПЛИВ РОЗЧИННИКІВ ТА КАРБОМЕРІВ НА ВЛАСТИВОСТІ БЕЗВОДНИХ ГЕЛІВ Н.П.Половко, О.Г.Башура	39
ТЕОРЕТИЧНІ АСПЕКТИ РОЗРОБКИ ЗАГАЛЬНОЇ СТАТТІ ДО ДЕРЖАВНОЇ ФАРМАКОПЕЇ УКРАЇНИ ПО ВИГОТОВЛЕННЮ ГОМЕОПАТИЧНИХ БАЗИСНИХ ПРЕПАРАТИВ О.І.Тихонов, С.О.Тихонова, О.О.Гайдукова, Г.Б.Юр'єва, О.Ю.Сергеєва, Р.І.Скрипник-Тихонов	42
ВИБІР ОПТИМАЛЬНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ ТА ВИВЧЕННЯ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ГЕЛІВ З "RAPITNIX A-60" І.І.Баранова, О.Г.Башура	46
ПЕРСПЕКТИВИ СТВОРЕННЯ ДИТИЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ НА ОСНОВІ СОЛЕЙ ЦИНКУ Ю.І.Губін, Т.В.Зборовська, С.М.Коваленко, Л.В.Євсєєва, О.М.Безчастнюк	50
ОРГАНІЗАЦІЯ ТА ЕКОНОМІКА ФАРМАЦІЇ	54
НАУКОВИЙ АНАЛІЗ ТА ВИЗНАЧЕННЯ КОМПЕТЕНЦІЙ ЗАВІДУВАЧА АПТЕКИ Л.В.Галій	54
ФАРМАКОЕКОНОМІЧНА СКЛАДОВА СУЧASNІЇ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я Т.І.Єрмоленко	58
ДОСЛІДЖЕННЯ ТЕРИТОРІАЛЬНИХ ОЗНАК, ЯКІ ВПЛИВАЮТЬ НА ОБСЯГ ДІЯЛЬНОСТІ РЕГІОНАЛЬНОЇ СИСТЕМИ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В.М.Толочко, І.В.Шишкіна, О.А.Хмельницька, О.В.Ахмад	61
МАРКЕТИНГОВИЙ АНАЛІЗ ВІТЧИЗНЯНОГО РИНКУ АНТИГЕМОРАГІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ О.П.Гудзенко, К.В.Кулдиркаєва	64
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ФАРМАКОЛОГІЯ	68
ВИВЧЕННЯ ВЕНОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ ГЕЛЮ "ГІНГОВЕН" — НОВОГО ПРЕПАРАТУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ ВЕНОЗНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ НИЖНІХ КІНЦІВОК Л.В.Яковлєва, О.О.Пастухов	68
ВПЛИВ КОМБІНАЦІЇ ГЛЮКОЗАМИНУ ГІДРОХЛОРИДУ З ПАРАЦЕТАМОЛОМ ТА ДІКЛОФЕНАКОМ НАТРІЮ НА ОБМІН МАКРОМОЛЕКУЛ МАТРИКСУ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ І МАРКЕРІ ЗАПАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ В ЕКСПЕРИМЕНТІ В.О.Туляков	72
ВИВЧЕННЯ ПРОТИАРИТМІЧНОЇ ДІЇ КОМПЛЕКСУ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН З ЧИНИ ПОСІВНОЇ ПІСЛЯ ТРИВАЛОЇ РЕГІОНАРНОЇ ШЕМЕЇ МІОКАРДА В.А.Волкової	76
ВИВЧЕННЯ ІМУНОТОКСИЧНОЇ ДІЇ ГЕЛЮ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ОПОРНО-РУХОВОГО АПАРАТУ ТА ФЛЕБІТІВ О.Ю.Кошова, К.П.Бездітко, Д.С.Пуляев, В.І.Чуєшов	79
ПАМ'ЯТИ І.Л.ДИКОГО	82

Адреса для листування: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, Національний фармацевтичний університет, редакція журналу "Вісник фармації", тел./факс (57) 706-30-63; E-mail:press@ukrfa.kharkov.ua. Передплатні індекси: для індивідуальних передплатників — 74102; для підприємств — 74103.

Свідоцтво про державну реєстрацію серія КВ №14938-3910ПР від 04.02.2009 р.

Підписано до друку 27.11.2009 р. Формат 60x84 1/8. Папір офсетний. Друк ризографія.
Умовн. друк. арк. 10,23. Обліков.-вид.арк. 11,87. Тираж 160 прим.

Літературний редактор А.Л.Краснікова; комп'ютерна верстка О.М.Білинська.

СОДЕРЖАНИЕ

МЕТОДИКА ОПРЕДЕЛЕНИЯ КОЭФФИЦИЕНТОВ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ 2-ОКСОИНДОЛИН-3-ГЛИОКСИЛОВОЙ КИСЛОТЫ В СИСТЕМЕ ОКТАНОЛ-1 — ВОДА	
С.В.Колесник, Е.Н.Свечникова, В.В.Болотов	5
МАКРО- И МИКРОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ТРАВЫ НУТА ОБЫКНОВЕННОГО	
А.В.Черкашина, О.В.Гамуля, С.В.Ковалев	9
ХРОМАТО-МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОМПОНЕНТОВ ЭФИРНОГО МАСЛА ДОННИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО	
А.М.Ковалева, И.В.Грудько, А.Н.Комисаренко, О.Н.Кошевой	12
ИССЛЕДОВАНИЕ КОМПОНЕНТНОГО СОСТАВА ЭФИРНЫХ МАСЕЛ ANETHUM GRAVEOLENS L. И APIUM GRAVEOLENS L.	
И.И.Тернинко, В.С.Кисличенко, А.Н.Александров	16
РАЗРАБОТКА УСЛОВИЙ ИЗОЛИРОВАНИЯ ФЛУОКСЕТИНА ИЗ КРОВИ	
С.В.Баюрка, С.А.Карпушина, В.С.Бондарь	20
ХРОМАТО-МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОМПОНЕНТНОГО СОСТАВА ЭФИРНОГО МАСЛА ЛАПЧАТКИ ГУСИНОЙ	
А.М.Ковалёва, Э.Р.Абдулкафарова, Т.В.Ильина, А.Н.Комисаренко	23
ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ ПРИ РАЗРАБОТКЕ СОСТАВА КАПСУЛ АНДРОГЕННОГО ДЕЙСТВИЯ	
А.И.Тихонов, Е.П.Ромась, О.В.Бондаренко	26
РАЗРАБОТКА МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ЭКСТРАГИРОВАНИЯ ИЗ ТВЕРДЫХ ТЕЛ В ПЕРЕКРЕСТНОМ ТОКЕ	
А.И.Зайцев, Н.Н.Бойко, Л.В.Антонова, Е.В.Гладух	31
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ОСНОВНЫХ ПАРАМЕТРОВ ЭКСТРАКЦИИ КОРЫ ДУБА. СООБЩЕНИЕ I	
Н.В.Хохленкова, Т.Г.Ярных, М.В.Буряк	35
ВЛИЯНИЕ РАСТВОРИТЕЛЕЙ И КАРБОМЕРОВ НА СВОЙСТВА БЕЗВОДНЫХ ГЕЛЕЙ	
Н.П.Половко, А.Г.Башура	39
ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗРАБОТКИ ОБЩЕЙ СТАТЬИ ДЛЯ ГОСУДАРСТВЕННОЙ ФАРМАКОПЕИ УКРАИНЫ ПО ПРИГОТОВЛЕНИЮ ГОМЕОПАТИЧЕСКИХ БАЗИСНЫХ ПРЕПАРАТОВ	
А.И.Тихонов, С.А.Тихонова, Е.А.Гайдукова, А.Б.Юрева, О.Ю.Сергеева, Р.И.Скрипник-Тихонов	42
ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОЙ ТЕХНОЛОГИИ И ИЗУЧЕНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ГЕЛЕЙ С "RAPITHIX A-60"	
И.И.Баранова, А.Г.Башура	46
ПЕРСПЕКТИВЫ СОЗДАНИЯ ДЕТСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ НА ОСНОВЕ СОЛЕЙ ЦИНКА	
Ю.И.Губин, Т.В.Зборовская, С.Н.Коваленко, Л.В.Евсева, Е.М.Безчастнюк	50
НАУЧНЫЙ АНАЛИЗ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОМПЕТЕНЦИЙ ЗАВЕДУЮЩЕГО АПТЕКОЙ	
Л.В.Галий	54
ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ СОСТАВЛЯЮЩАЯ СОВРЕМЕННОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ	
Т.И.Ермоленко	58
ИССЛЕДОВАНИЕ ТЕРРИТОРИАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ, КОТОРЫЕ ВЛИЯЮТ НА ОБЪЕМ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ РЕГИОНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ	
В.М.Толочко, И.В.Шишкина, О.А.Хмельницкая, О.В.Ахмад	61
МАРКЕТИНГОВЫЙ АНАЛИЗ ОТЕЧЕСТВЕННОГО РЫНКА АНТИГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ	
А.П.Гудзенко, Е.В.Кулдыркаева	64
ИЗУЧЕНИЕ ВЕНОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ ГЕЛЯ "ГИНГОВЕН" — НОВОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ВЕНОЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ	
Л.В.Яковleva, А.А.Пастухов	68
ВЛИЯНИЕ КОМБИНАЦИИ ГЛЮКОЗАМИНА ГИДРОХЛОРИДА С ПАРАЦЕТАМОЛОМ И ДИКЛОФЕНАКОМ НАТРИЯ НА ОБМЕН МАКРОМОЛЕКУЛ МАТРИКСА СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ И МАРКЕРЫ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ	
В.А.Туляков	72
ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОАРРИТМИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ КОМПЛЕКСА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ ЧИНЫ ПОСЕВНОЙ ПОСЛЕ ДЛЯЛЬНОЙ РЕГИОНАРНОЙ ИШЕМИИ МИОКАРДА	
В.А.Волковой	76
ИЗУЧЕНИЕ ИММУНОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ГЕЛЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА И ФЛЕБИТОВ	
Е.Ю.Кошевая, Е.П.Бездетко, Д.С.Пуляев, В.И.Чуев	79

CONTENTS

THE METHOD OF DETERMINING THE DISTRIBUTION COEFFICIENTS OF 2-OXOINDOLIN-3-GLYOXYLIC ACID DERIVATIVES IN THE OCTANOL-1 — WATER SYSTEM	
S.V.Kolesnik, E.N.Svechnikova, V.V.Bolotov	5
THE MACRO- AND MICROSCOPIC RESEARCH OF CHICK-PEA HERB	
A.V.Cherkashina, O.V.Gamulya, S.V.Kovalyov	9
THE STUDY OF THE COMPONENTS OF ESSENTIAL OILS OF MELILOTUS OFFICINALIS BY THE CHROMATO-MASS-SPECTROMETRY METHOD	
A.M.Kovalyova, I.V.Grudko, A.N.Komissarenko, O.N.Koshevoy	12
THE STUDY OF THE COMPONENT COMPOSITON OF ESSENTIAL OILS FROM ANETHUM GRAVEOLENS AND APIUM GRAVEOLENS	
I.I.Terninko, V.S.Kislichenko, A.N.Alexandrov	16
DEVELOPMENT OF CONDITIONS FOR FLUOXETINE ISOLATION FROM BLOOD	
S.V.Bayurka, S.A.Karpushina, V.S.Bondar	20
DETERMINATION OF THE COMPONENT COMPOSITION OF THE POTENTILLA ANSERINA ESSENTIAL OIL BY THE CHROMATO-MASS-SPECTROMETRY METHOD	
A.M.Kovalyova, E.R.Abdulkafarova, T.V.Ilyina, A.N.Komissarenko	23
SUBSTANTIATION OF CHOICE AUXILIARY SUBSTANCES AT DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION OF CAPSULES WITH ANDROGENIC ACTION	
A.I.Tikhonov, Ye.P.Romas, O.V.Bondarenko	26
DEVELOPMENT OF THE MATHEMATICAL MODEL OF THE EXTRACTION PROCESS FROM SOLIDS IN THE CROSS CURRENT	
A.I.Zaytsev, N.N.Boyko, L.V.Antonova, Ye.V.Gladukh	31
EXPERIMENTAL SUBSTITUTION OF BASIC PARAMETERS OF OAK BARK EXTRACTION. REPORT I	
N.V.Khokhlenkova, T.G.Yarnykh, M.V.Buryak	35
INFLUENCE OF SOLVENTS AND CARBOPOL ON PROPERTIES OF ANHYDROUS GELS	
N.P.Polovko, A.G.Bashura	39
THEORETICAL ASPECTS OF DEVELOPMENT OF A GENERAL MONOGRAPH IN PREPARING HOMOEOPATHIC BASIC MEDICINES FOR THE UKRAINIAN STATE PHARMACOPOEIA	
A.I.Tikhonov, S.A.Tikhonova, Ye.A.Gaydukova, A.B.Yuryeva, O.Yu.Sergeeva, R.I.Skrupnyk-Tikhonov	42
CHOOSING THE OPTIMUM TECHNOLOGY AND STUDYING PHYSICAL AND CHEMICAL PROPERTIES OF GELS WITH "RAPITHIX A-60"	
I.I.Baranova, A.G.Bashura	46
PROSPECTS OF CREATION OF CHILD'S MEDICAL FORMS ARE ON BASIS OF SALTS OF ZINC	
Yu.I.Gubin, T.V.Zborovskaya, S.N.Kovalenko, L.V.Yevseeva, Ye.M.Bezchasyuk	50
SCIENTIFIC ANALYSIS AND DETERMINATION OF COMPETENCIES OF A PHARMACY HEAD	
L.V.Galii	54
THE PHARMACOECONOMIC COMPONENT OF THE MODERN PUBLIC HEALTH SERVICES	
T.I.Yermolenko	58
THE STUDY OFF THE TERRITORIAL FACTORS INFLUENCING ON THE ACTIVITY VOLUME OF THE DRUG QUALITY CONTROL REGIONAL SYSTEM	
V.M.Tolochko, I.V.Shishkina, O.A.Khmelnitskaya, O.V.Akhmad	61
THE MARKETING ANALYSIS OF THE DOMESTIC MARKET OF ANTIHAEMORRHAGIC MEDICINES	
A.P.Gudzenko, Ye.V.Kuldrykaeva	64
THE STUDY OF THE ANTI-EXUDATION ACTION OF "GINGOVEN" GEL — A NEW MEDICINE FOR TREATING CHRONIC VENOUS INSUFFICIENCY OF LEGS	
L.V.Yakovleva, A.A.Pastukhov	68
THE INFLUENCE OF COMBINATIONS OF GLUCOSAMINE HYDROCHLORIDE, PARACETAMOL AND SODIUM DICLOFENAC ON THE CONNECTIVE TISSUE MATRIX MACROMOLECULES METABOLISM AND INFLAMMATION PROCESSES MARKERS IN THE EXPERIMENT	
V.A.Tulyakov	72
THE STUDY OF THE ANTIARRHYTHMIC ACTION OF THE BAS COMPLEX FROM CHINA SOWING AFTER LONG REGIONAL ISCHEMIA OF MYOCARDIUM	
V.A.Volkovoy	76
THE STUDY OF IMMUNOTOXIC ACTION OF A GEL TREATING THE LOCOMOTOR SYSTEM DISEASES AND PHLEBITIS	
Ye.Yu.Koshevaya, Ye.P.Bezdetko, D.S.Pulyaev, V.I.Chuyshev	79