

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

---

---

ВІСНИК   
ФАРМАЦІЇ

---

NEWS  
OF PHARMACY

№4(48)2006

Харків  
Видавництво НФаУ

Спонсори:

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Редакційна колегія:

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

П.О.Безуглий, В.В.Болотов, В.П.Георгієвський, І.С.Гриценко,  
Т.А.Грошовий, 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,  
О.В.Стефанов, В.М.Толочко

Редакційна рада:

С.А.Андронаті (Одеса), Ю.Л.Волянський (Харків), Gerassim Milchev 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.І.Мальцев (Київ), В.П.Музиченко (Львів), Б.Л.Парновський (Львів),  
Piotr Szefer (Gdansk), В.В.Петренко (Запоріжжя), В.І.Прокопшин (Кишинів),  
Stefan Dimitrov Nikolov (Sofia), Ю.П.Теміров (Харків), М.М.Тимченко (Харків),  
Ю.Г.Федченко (Харків), Zoltan Vincze (Budapest), Л.В.Яковлева (Харків),  
Т.Г.Ярних (Харків)

**У черговому випуску журналу в рамках конференції, присвяченої 100-річчю з дня народження Г.П.Півненка, висвітлені багатогранні аспекти технології лікарських препаратів; надані оригінальні роботи з синтезу та аналізу біологічно активних речовин; представлені оригінальні роботи з експериментальної фармакології; розглянуті функції, завдання і повноваження органів влади щодо державного регулювання обігу лікарських засобів і фармацевтичної діяльності.**

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

Рекомендовано Вченою Радою Національного фармацевтичного університету  
(протокол №4 від 27.11.2006 р.)

Журнал "Вісник фармації" включений до затвердженого ВАК України переліку видань з фармацевтичних та медичних наук для опублікування результатів дисертаційних робіт

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)

# СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН

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

УДК 547.861.3:547.861.6

## СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ N-ФЕНІЛ-N'-БЕНЗИЛЗАМІЩЕНИХ 1,4-ДИГІДРОПІРАЗИН-2,3-ДІОНІВ

В.А.Георгіянц, Н.В.Шиньова, Л.О.Перехода, С.М.Коваленко

Національний фармацевтичний університет

Алкілуванням 1-R-1,4-дигідропіразин-2,3-діонів відповідними бензилхлоридами були отримані похідні 1-арил-4-бензил-1,4-дигідропіразин-2,3-діону. Будова одержаних речовин була доведена з використанням елементного аналізу та спектральних даних. Спектри ПМР синтезованих речовин містять ряд загальних сигналів: сигнали метинових протонів при подвійному зв'язку у піразиновому кільці у вигляді дублету дублетів на ділянці 6,82-6,44 м.ч.; до сигналів ароматичних протонів вихідних N-монозаміщених піразинів додаються сигнали ароматичних протонів уведених бензильних залишків. Перед проведенням фармакологічного скринінгу здійснено прогноз біологічної активності синтезованих речовин, який підтвердив високу вірогідність прояву ними протисудомної активності. Результати фармакологічних досліджень показали, що введення бензильного радикалу значно посилює протисудомні властивості у порівнянні з вихідними монозаміщеними піразинами.

Похідні піразинів зарекомендували себе як високоактивні біологічно активні речовини, які виявляють різноманітні види фармакологічної дії.

Останнім часом у науковій літературі все частіше з'являються дані про перспективність застосування похідних піразину та його гідрованих похідних для лікування захворювань центральної нервової системи. Зокрема, вченими [7] синтезовано ряд похідних [1,2,4]триазоло[1,5-a]піразинів, ефективних на тваринних моделях паркінсонізму. Проводяться поглиблені дослідження нових похідних піразолу для лікування нейродегенеративних захворювань [11]. 2,3-Діарилпіразини здатні купіювати біль, викликаний запальними процесами [18].

Оскільки традиційним спрямуванням наших досліджень є цілеспрямований пошук протису-

домних засобів, особливо цікавим нам видається факт щодо ефективності синтезованих 8-метилуреїдо-10-аміно-10-метилімідазо[1,2-a]індено[1,2-e]піразинів на моделях максимального електрошоку та аудіогенних судом у тварин [10, 14]. Таку ж активність виявили похідні 4,10-дигідро-4-оксо-4H-імідазо[1,2-a]індено[1,2-e]піразин-2-карбонових кислот [19]. 2,3-Дигідро-6,7-дихлорпіридо[2,3-b]піразин-8-оксиди виявились специфічними антагоністами гліцину, що підтвердилось у дослідах *in vivo* та *in vitro* [13].

Нами раніше було встановлено, що присутність бензиламідного залишку є сприятливою для прояву протисудомної активності для похідних маленової кислоти [1]. У літературі є чимало відомостей про високу активність на судомних моделях бензиламідів амінооцтової [5],  $\gamma$ -гідроксита  $\gamma$ -ацетоксимаєляної [12], 2- та 3-піперидинкарбонових кислот [9].

Введення бензильного радикалу як замісника при атомах нітрогену в 1,2,3-триазолі [2] та інших гетероциклічних системах також дозволяє отримати потенційні антиконвульсанти [15, 8, 16].

Зважаючи на аналіз літературних даних, ми вирішили отримати на основі синтезованих нами раніше [3] N-заміщених 1,4-дигідропіразин-2,3-діону сполук, що мають в якості замісника при іншому атомі нітрогену бензильні радикали. Синтез відтворювали відповідно до схеми.

Для синтезу цільових бензилпохідних (3-25) до розчину відповідного 1-R-1,4-дигідропіразин-2,3-діону (1) в диметилформаміді додають відповідний бензилхлорид (2). Ми очікували на певні утруднення при проведенні цієї реакції, пов'язані з тим, що по суті алкілуванню піддається амідний атом нітрогену. Але високий вихід (40-70%) одержаних речовин свідчить про високу рухомість атома гідрогену при гетероциклічному нітрогені вихідних піразинів. Вихід синтезованих речовин

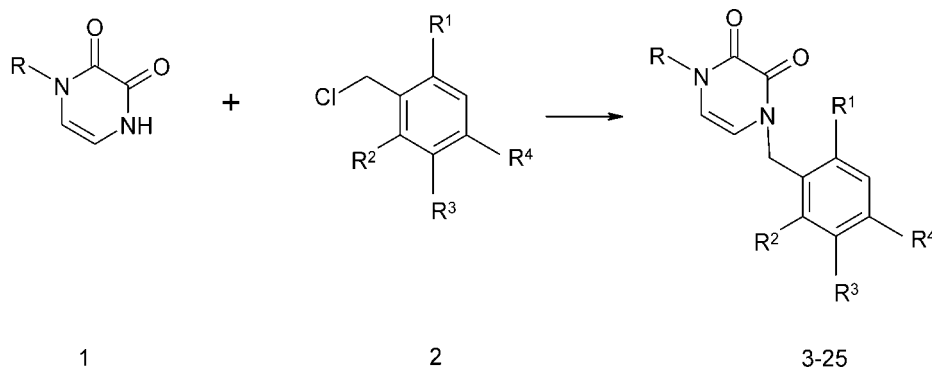
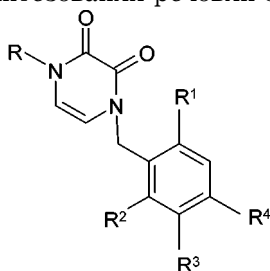


Схема. Синтез N-феніл-N'-бензилзаміщених 1,4-дигідропіразин-2,3-діонів.

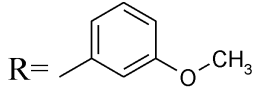
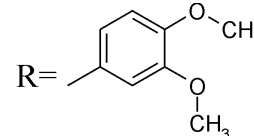
Таблиця 1

Характеристики синтезованих речовин загальної формули:



Сполука	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Вихід, %	Т.пл., °C	Вирах., % N	Брутто-формула	Знайд., %N
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
3	CH <sub>3</sub>	H	H	H	52	144-146	9,03	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	9,10
4	H	H	Cl	H	48	170-172	8,47	C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> ClFN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	8,32
5	H	H	H	Cl	64	190-192	8,47	C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> ClFN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	8,42
6	F	H	H	H	68	158-160	8,91	C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> F <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	8,85
7	H	H	F	H	51	160-162	8,91	C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> F <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	8,99
8	F	Cl	H	H	44	160-162	8,03	C <sub>17</sub> H <sub>11</sub> ClF <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	8,12
9	H	H	CH <sub>3</sub>	H	69	136-138	9,03	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	9,12
10	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	70	122-124	9,03	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	8,97
11	H	H	H	Cl	53	138-140	8,22	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	8,32
12	Cl	H	H	H	55	160-162	8,22	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	8,34
13	CH <sub>3</sub>	H	H	H	67	158-160	8,74	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	8,88
14	H	H	Cl	H	42	148-150	8,22	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	8,11
15	H	H	H	Cl	40	172-174	8,22	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	8,15
16	H	H	F	H	54	180-182	8,64	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	8,52

Продовження табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
17	H	H	H	F	58	164-166	8,64	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	8,53
 R = <chem>COC1=CC=C(C=C1)</chem>									
18	Cl	H	H	H	68	116-118	8,17	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	7,99
19	H	H	Cl	H	42	120-122	8,17	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	8,22
20	H	H	H	Cl	47	122-124	8,17	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	8,02
21	F	Cl	H	H	57	129-131	7,76	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> ClFN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	7,69
22	H	H	H	CH <sub>3</sub>	61	116-118	8,69	C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	8,58
23	H	H	H	F	67	108-110	8,58	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	8,49
24	H	H	CF <sub>3</sub>	H	46	112-114	7,44	C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	7,38
 R = <chem>COC1=CC(OC)=CC=C1</chem>									
25	Cl	H	H	H	59	118-120	7,54	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	7,44

Таблиця 2

## Спектри ПМР синтезованих речовин

Сполука	Ar-H, м	CH=CH, 2H, дд	CH <sub>2</sub> -N, 2H, с	Сигнали протонів інших функціональних груп
1	7,51-7,20, 8H	6,62-6,52	4,95	3,09, 3H, с (CH <sub>3</sub> )
2	7,49-7,37, 8H	6,75-6,65	4,90	—
3	7,55-7,25, 8H	6,65	4,95	—
4	7,61-7,15, 8H	6,63, с	5,05	—
5	7,55-7,09, 8H	6,75-6,62	4,98	—
6	7,52-7,31, 7H	6,59-6,44	5,25	—
7	7,51-7,20, 8H	6,65	4,58	2,32, 3H, с (CH <sub>3</sub> )
8	7,51-6,85, 8H	6,75	4,59	3,59, 3H, с (OCH <sub>3</sub> )
9	7,55-7,18, 7H	6,60	5,05	2,12, 6H, т (2xCH <sub>3</sub> )
10	7,43-7,22, 7H	6,75-6,60 с	4,89	2,20, 6H, т (2xCH <sub>3</sub> )
11	7,18-7,05, 7H	6,60-6,49	4,95	2,28, 9H, с (3xCH <sub>3</sub> )
12	7,48-7,05, 7H	6,75-6,62	4,95	2,25, 6H, с (2xCH <sub>3</sub> )
13	7,42-7,05, 7H	6,61-6,55	4,95	2,25, 6H, с (2xCH <sub>3</sub> )
14	7,40-7,05, 7H	6,68-6,60	4,98	2,32, 6H, с (2xCH <sub>3</sub> )
15	7,45-7,07, 7H	6,70	5,45	2,31, 6H, с (2xCH <sub>3</sub> )
16	7,43-7,04, 7H	6,82-6,59	4,95	2,25, 6H, с (2xCH <sub>3</sub> )
17	7,52-7,02, 8H	6,65	5,05	3,75, 3H, с (OCH <sub>3</sub> )
18	7,45-7,00, 8H	6,75-6,62	4,95	3,75, 3H, с (OCH <sub>3</sub> )
19	7,42-6,95, 8H	6,68	4,95	3,75, 3H, с (OCH <sub>3</sub> )
20	7,43-6,95, 7H	6,65-6,43	5,10	3,75, 3H, с (OCH <sub>3</sub> )
21	7,37-6,95, 8H	6,68	4,95	3,75, 3H, с (OCH <sub>3</sub> ); 2,22, 3H, с (CH <sub>3</sub> )
23	7,45-6,95, 8H	6,68	4,95	3,75, 3H, с (OCH <sub>3</sub> )
24	7,85-7,05, 8H	6,80-6,12	5,05	3,75, 3H, с (OCH <sub>3</sub> )
25	7,55-6,98, 7H	6,62, т	5,05	3,75, 6H, д (2xOCH <sub>3</sub> )

не корелює з характером та розташуванням замісників у бензилхлоридах (2).

Синтезовані сполуки — це білі або білі з жовтуватим відтінком кристалічні речовини з чіткими температурами плавлення (табл. 1), нерозчинні у воді, розчинні у спиртах та більшості органічних розчинників.

Будова одержаних речовин була доведена з використанням елементного аналізу (табл. 1) та спектральних даних (табл. 2). Спектри ПМР синтезованих речовин містять ряд загальних сигналів: сигнали метинових протонів при подвійному зв'язку у піразиновому кільці проявляються у вигляді дублету дублетів на ділянці 6,82-6,44 м.ч.; до сигналів ароматичних протонів вихідних N-монозаміщених піразинів додаються сигнали ароматичних протонів уведених бензильних залишків, внаслідок чого зростає їх інтенсивність та ускладнюється характер [17, 6]. Про наявність у структурі синтезованих речовин бензильного радикалу також свідчить присутність синглетного сигналу метиленової групи при 5,45-4,98 м.ч.

При введенні до молекули метоксильних замісників на спектрах спостерігаються сигнали, зміщені у порівнянні з метильними в область більш слабого поля, що узгоджується з даними літератури [17].

Перед проведенням фармакологічного скринінгу нами було здійснено прогноз біологічної активності синтезованих речовин, який підтвердив високу вірогідність прояву ними протисудомної активності. Фармакологічні дослідження проводили на тестах максимального електрошоку та коразолових судом у тварин. Результати показали, що введення бензильного радикалу значно посилює протисудомні властивості у порівнянні з ви-

хідними монозаміщеними піразинонами (1). Вивчаються кількісні співвідношення активності у залежності від фізико-хімічних характеристик синтезованих речовин.

#### Експериментальна частина

Температури плавлення визначали на приладі відповідно до вимог ДФУ [4]. Дані елементного аналізу відповідають розрахованим.

Спектри ПМР синтезованих речовин були зняті на приладі Bruker DRX500, розчинник — ДМСО-d<sub>6</sub>, внутрішній стандарт — тетраметилсилан (ТМС). Хімічні зсуви наведені у шкалі δ (м.ч.).

#### 1-(п-Фторфеніл)-4-(о-метилбензил)-1,4-дигідропіразин-2,3-діон (3)

До розчину 2,06 г (10 ммоль) 1-(п-фторфеніл) — 1,4-дигідропіразин-2,3-діону в 6 мл диметилформаміду додають 0,4 г (30 ммоль) безводного карбонату калію та 1,45 г (12 ммоль) о-метилбензилхлориду. Отриману суміш нагрівають, перемішуючи при 90°C впродовж 2 годин. Після охолодження додають 10 мл води та відфільтровують осад, який утворився. Продукт перекристалізовують із 10 мл суміші ізопропанол-диметилформамід 1:1. Вихід — 1,61 г (52%). Т. пл. — 144-146°C.

#### ВИСНОВКИ

1. Алкілуванням 1-R-1,4-дигідропіразин-2,3-діонів відповідними бензилхлоридами були отримані похідні 1-арил-4-бензил-1,4-дигідропіразин-2,3-діону.

2. Структуру синтезованих речовин доведено даними елементного аналізу та спектроскопії ЯМР <sup>1</sup>H.

3. Результати фармакологічного скринінгу показали, що введення бензильного радикалу значно посилює протисудомні властивості у порівнянні з вихідними монозаміщеними піразинонами.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Георгіяни В.А. // Вісник фармації. — 2004. — №1 (37). — С. 7-11.
2. Георгіяни В.А., Плис С.В., Перехода Л.О. // Фармац. журн. — 2004. — №2. — С. 44-47.
3. Георгіяни В.А., Шиньова Н.В., Перехода Л.О. та ін. // Укр. вісник психоневрол. — 2006. — Вип. 2 (47). — С. 105-108.
4. Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". — 1-е вид. — Х.: PIPEP, 2001. — 556 с.
5. Beguin C., Le Tiran A., Stables J.P. et al. // Bioorg. Med. Chem. — 2004. — Vol. 12, №11. — P. 3079-3096.
6. Breitmaier E. Structure elucidation by NMR in organic chemistry. — 3<sup>rd</sup> ed. — John Wiley @ Sons Ltd, Chichester, 2002. — 258 p.
7. Dowling J.E., Vessels J.T., Haque S. et al. // Bioorg. Med. Chem. — 2005. — Vol. 15, №21. — P. 4809-4813.
8. Drabczynska A., Muller C.E., Schumacher B. et al. // Bioorg. Med. Chem. — 2004. — Vol. 12, №18. — P. 4895-4908.
9. Hinko C.N., Crider A.M., Kliem M.A. et al. // Neuropharmacol. — 1996. — Vol. 35, №12. — P. 1721-1735.
10. Jimonet P., Cheve A.M., Bohme G.A. et al. // Bioorg. Med. Chem. — 2000. — Vol. 8, №8. — P. 2211-2217.
11. Krampfl K., Schlesinger F., Cordes A.-L., Bufler J. // Neuropharmacol. — 2006. — Vol. 50, №4. — P. 479-490.
12. Malawska B., Kulig K., Spiewak A., Stables J.P. // Bioorg. Med. Chem. — 2004. — Vol. 12, №3. — P. 625-632.
13. Micheli F., Cugola A., Donati D. et al. // Bioorg. Med. Chem. — 1997. — Vol. 5, №12. — P. 2129-2132.
14. Mignani S., Bohme G. A., Boireau A. et al. // Bioorg. Med. Chem. — 2000. — Vol. 10, №6. — P. 591-596.

15. *Obniska J., Kaminski K., Zagorska A. et al. // J. Fluor. Chem. — 2006. — Vol. 127, №3. — P. 417-425.*  
16. *Pawlowski M., Drabczynska A., Katlabi J. // Eur. J. Med. Chem. — 1999. — Vol. 34, №12. — P. 1085-1091.*  
17. *Silverstein R.M., Francis X.W. Spectrometric Identification of Organic Compounds. — 6<sup>th</sup> ed. — John Wiley & Sons Ltd, NY, 2001. — 196 p.*  
18. *Singh S.K., Saibaba V., Ravikummar V. et al. // Bioorg. Med. Chem. — 2004. — Vol. 12, №10. — P. 1881-1893.*  
19. *Stutzmann J.-M., Bohme G.A., Boireau A. et al. // Bioorg. Med. Chem. — 2000. — Vol. 10, №8. — P. 1133-1137.*

УДК 547.861.3:547.861.6

СИНТЕЗ, ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА N-ФЕНИЛ-N'-БЕНЗИЛЗАМЕЩЕННЫХ 1,4-ДИГИДРОПИРАЗИН-2,3-ДИОНОВ

В.А.Георгиянц, Н.В.Шинева, Л.А.Перехода, С.Н.Коваленко  
Алкилированием 1-R-1,4-дигидропиразин-2,3-дионов соответствующими бензилхлоридами были синтезированы производные 1-арил-4-бензил-1,4-дигидропиразин-2,3-диона. Строение полученных соединений доказано с использованием элементного анализа и спектральных данных. Спектры ПМР синтезированных веществ содержат ряд общих сигналов: сигналы метиновых протонов при двойной связи в пиразиновом кольце в виде дублета дублетов в области 6,82-6,44 м.д.; к сигналам ароматических протонов исходных N-монозамещенных пиразинов добавляются сигналы ароматических протонов введенных бензильных остатков. Перед проведением фармакологического скрининга осуществлен прогноз биологической активности синтезированных веществ, который подтвердил высокую вероятность проявления ими противосудорожной активности. Результаты фармакологических исследований показали, что введение бензильного радикала значительно усиливает противосудорожные свойства в сравнении с исходными монозамещенными пиразинонами.

UDC 547.861.3:547.861.6

SYNTHESIS, PHYSICO-CHEMICAL AND PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF N-PHENYL-N'-BENZYL SUBSTITUTED 1,4-DIHYDROPIRAZINE-2,3-DIONES

V.A.Georgiyants, N.V.Shineva, L.A.Perekhoda, S.N.Kovalenko  
The derivatives of 1-aryl-4-benzyl-1,4-dihydropyrazine-2,3-dione have been synthesized by alkylation of 1-R-dihydropyrazine-2,3-diones with the corresponding benzyl chlorides. The structure of the compounds obtained has been proven by the data of ultimate analysis and the NMR spectroscopy. The NMR spectra of the substances synthesized have a number of common signals: that of methyne protons at the double bond in the pyrazine ring as a doublet of doublets in the range of 6.82-6.44 m.d.; the signals of aromatic protons of benzyl radicals introduced are added to the signals of aromatic protons of the initial N-monosubstituted pyrazines. Before the pharmacological screening the prognosis of the biological activity of the substances synthesized was carried out. It confirms a high probability of their revealing of the anticonvulsant activity. The results of the pharmacological investigations have shown that the introduction of benzyl radical increases greatly the anticonvulsant properties comparing with the initial monosubstituted pyrazinones.

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

УДК 582.734.3:581.47:543.852:547.979.8:547.979.7:54.06

## ХІМІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІПОФІЛЬНИХ ФРАКЦІЙ ПЛОДІВ ВИДІВ РОДУ *CRATAEGUS* L.

А.М.Ковальова, Н.В.Сидора

Національний фармацевтичний університет

Представлені результати дослідження ліпофільної фракції плодів 5 видів глодів: *S.canadensis*, *S.mollis*, *S.densiflora*, *S.submollis*, *S.flabellata*. Визначено кількісний вміст ліпофільних фракцій в рослинній сировині, який становить 0,57-9,02%. Хроматографічними методами в сировині ідентифіковано хлорофіли та каротиноїди. Спектрофотометричним методом визначено кількісний вміст каротиноїдів, який становить (мг%): *S.canadensis* — 9,8, *S.mollis* — 10,2, *S.densiflora* — 8,3, *S.submollis* — 11, *S.flabellata* — 9,5. Методом газової хроматографії визначено якісний склад та кількісний вміст вільних жирних кислот. У плодах ідентифіковано 11 жирних кислот.

За результатами фармакогностичного дослідження представників північноамериканських видів глодів у плодах виявлені гідроксикоричні кислоти, флавоноїди, гідроксикумарини, вивчено їх якісний склад і кількісний вміст [2, 5]. Науковий інтерес представляє вивчення інших класів біологічно активних речовин цих об'єктів. З наукових робіт відомо, що плоди глодів містять ліпофільні речовини (жирні кислоти, хлорофіли, каротиноїди), проте ці дослідження носять епізодичний характер, ліпіди ряду глодів практично не досліджувались [1, 4, 6, 11].

Метою нашої роботи стала комплексна переробка сировини та розширення відомостей щодо хімічного складу ліпофільних сполук плодів глодів. Об'єктами дослідження стали ліпофільні фракції плодів 5 видів глодів північноамериканської групи, які широко культивуються: глоду канадського *S.canadensis* Sarg., глоду м'якого *S.mollis* ( Torr.et Grey) Scheele, глоду густоквіткового *S.densiflora* Sarg., глоду м'якуватого *S.submollis* Sarg. та глоду віялоподібного *S.flabellata* (Bosc) C.Koch, які були заготовлені у Харкові та Харківській області [8].

### Експериментальна частина

Для одержання ліпофільної фракції 10,0 г подрібнених плодів глодів поміщали у пакетик з фільтрувального паперу та брали наважку на аналітичних вагах. Екстракцію проводили хлорофор-

мом у апараті Сокслета на водяному нагрівнику до знебарвлення екстракту у зливному патрубку та негативної реакції на жир. Колбу-приймач зважували до та після екстракції. Щоб видалити пари екстрагенту, колбу висувували у сушильній шафі при температурі 60°C протягом 30 хв. Потім визначали відсотковий вміст ліпофільної фракції в сировині.

*Дослідження жирнокислотного складу плодів.* Для визначення якісного складу та кількісного вмісту жирних кислот використовували наважки 100 мг. Екстракцію кислот з проб проводили розчином Фолча (хлороформ-метанол 2:1) при нагріванні до 40°C протягом 5 хв. Потім проби центрифугували при 3-х тис. об./хв протягом 10 хв. Метилування жирних кислот проводили таким чином: з центрифужної пробірки відбирали хлороформний шар, переносили у реакційну пробірку об'ємом 25 мл, упарювали розчин досуха у струмі газоподібного азоту та температурі нагріву 60°C, додавали 5 мл 1% розчину сірчаної кислоти в метанолі, ставили пробірку на водяну баню на 30 хв при 80°C; пробірку охолоджували, додавали 3 мл дистильованої води та 5 мл суміші гексан-ефір у співвідношенні 1:1, перемішували та після відстоювання відбирали верхню фазу, переносили до центрифужної пробірки та упарювали розчин; упарений залишок розводили гексаном до 0,5-1 мл, відбирали 1 мкл для внесення до газового хроматографа.

Розділення та реєстрацію жирних кислот проводили на газовому хроматографі "Хром-5" на металевій колонці 2,6 м діаметром, заповненій сорбентом "Хроматон-супер" з 10% полідіетиленглікольсукцинатом. Аналіз проб вільних жирних кислот проводили в ізотермічному режимі при 195°C та нагріванні полум'яно-іонізаційного детектора до 250°C. Швидкість газу-носія азоту високої чистоти — 50 мл/хв, водня — 30 мл/хв, повітря — 300 мл/хв. Ідентифікацію вільних жирних кислот проводили шляхом порівняння часу їх виходу з відомими метиловими ефірами жирних кислот. Кількісний аналіз проводили методом абсолютної калібровки кожної жирної кислоти окремим, а також за їх сумішами з викреслюванням



Таблиця 1

## Вихід ліпофільної фракції плодів глодів

Вид глоду	Маса наважки сировини, г	Маса ліпофільної фракції, г	Вихід ліпофільної фракції (на абсолютно суху сировину), %	Вихід ліпофільної фракції (з урахуванням вологості сировини), %
<i>C.canadensis</i>	20,7425	0,2400	1,16	1,34
<i>C.mollis</i>	21,5000	0,2800	1,3	1,55
<i>C.densiflora</i>	20,5991	0,1500	0,72	0,85
<i>C.submollis</i>	20,6046	1,6000	7,76	9,02
<i>C.flabellata</i>	20,4157	0,1000	0,49	0,57

калібровочних кривих, за якими і визначали концентрацію кожної жирної кислоти у пробі.

**Якісне визначення хлорофілів та каротиноїдів.** Для ідентифікації каротиноїдів та хлорофілів використовували одновимірну та двовимірну хроматографію у тонкому шарі сорбенту на пластинках "Silufol" у системах розчинників гексан-ацетон (6:4) — I напрямом, гексан-ацетон (6:3) — II напрямом.

Наявність каротиноїдів визначали за характерним жовтим та жовто-коричневим забарвленням плям та коричневою флуоресценцією в УФ-світлі. Як проявник використовували 2% розчин п-диметиламінобензальдегіду у суміші етанолу та кислоти хлористоводневої (реактив А). Плями, які відповідали каротиноїдам, мали рожево-фіолетовий колір [9, 10]. Каротиноїди проявляли також за допомогою 10% етанольного розчину фосфорномолібденової кислоти (реактив Б) та наступним нагріванням у сушильній шафі при 60-80°C протягом 5 хв. На жовто-зеленому фоні спостерігали сині плями каротиноїдів.

Хлорофіли на хроматограмі мали темно-зелене забарвлення в денному світлі та яскраво-червону флуоресценцію в УФ-світлі.

**Кількісне визначення каротиноїдів.** Для визначення кількісного вмісту каротиноїдів у ліпофільній фракції точну наважку ліпофільної фракції

( $m=0,0185$  г) розчиняли у мірній колбі на 25 мл (V) у гексані. До 2 мл (V<sub>1</sub>) одержаного розчину додавали 2 мл гексану, отримавши таким чином 4 мл (V<sub>2</sub>) розчину. Оптичну густину визначали на спектрофотометрі СФ-46.

**Результати та їх обговорення**

Отримані ліпофільні фракції мають вигляд смолоподібних рідин жовто-коричневого (*C.densiflora*, *C.flabellata*) та жовто-зеленого (*C.canadensis*, *C.mollis*, *C.submollis*) кольору з характерним запахом, нерозчинних у воді та спирті, розчинних у хлороформі, гексані та етилацетаті.

Вихід ліпофільної фракції в перерахунку на абсолютно суху сировину розраховували за формулою:

$$X = \frac{m_{л.ф.} \cdot 100 \%}{m_n}$$

де:  $m_{л.ф.}$  — маса ліпофільної фракції;

$m_n$  — маса наважки сировини.

Результати визначення виходу ліпофільної фракції наведені у табл. 1.

Як видно з табл. 1, найбільший вихід ліпофільної фракції визначено для плодів *C.submollis* (9,02%), найменший — для плодів *C.flabellata* (0,57%).

За результатами флуоресценції забарвлення плям після обробки хромогенними реактивами та R<sub>f</sub> речовини 6-8 віднесено до хлорофілів, речовини 1-5 та 9 — до каротиноїдів (табл. 2).

Таблиця 2

## Результати хроматографічного аналізу хлорофілів та каротиноїдів

№ плями	Забарвлення до проявлення	Забарвлення після проявлення (реактив А)	Забарвлення після проявлення (реактив Б)	Значення R <sub>f</sub>	
				I	II
1	Жовте	Рожево-фіолетове	Синє	0,05	0,07
2	Жовте	Рожево-фіолетове	Синє	0,19	0,22
3	Жовте	Рожево-фіолетове	Синє	0,21	0,23
4	Жовте	Рожево-фіолетове	Синє	0,25	0,27
5	Жовте	Рожево-фіолетове	Синє	0,35	0,39
6	Червоне	Синє	Темно-зелене	0,36	0,40
7	Червоне	Синє	Темно-зелене	0,40	0,42
8	Червоне	Синє	Темно-зелене	0,47	0,50
9	Жовте	Рожево-фіолетове	Синє	0,53	0,56

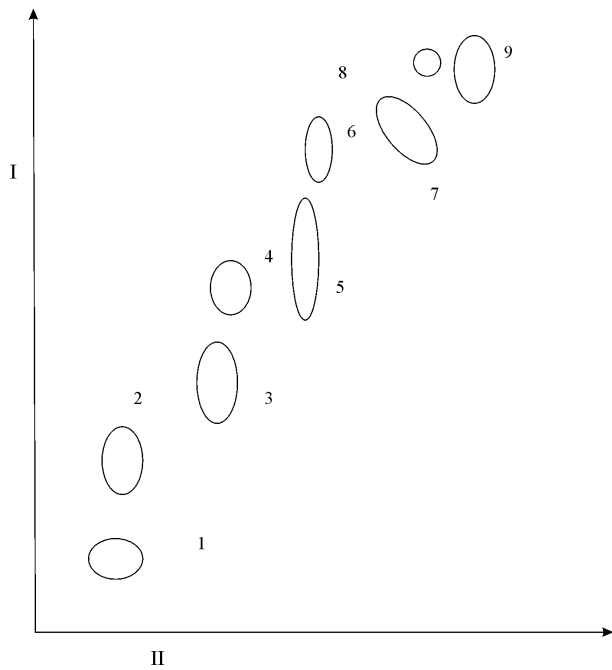


Рис. 1. Загальна схема двовимірної хроматограми хлорофілів та каротиноїдів у ліпофільній фракції плодів глідів.

У результаті хроматографічного аналізу в плодах досліджуваних глідів встановлені хлорофіли та каротиноїди. Схему тонкошарової хроматограми наведено на рис. 1.

За допомогою методу газової хроматографії визначено жирнокислотний склад плодів глідів.

Схему газової хроматограми жирних кислот наведено на рис. 2. Результати визначення жирних кислот наведені у табл. 3.

Як видно з табл. 3, жирнокислотний склад плодів досліджуваних глідів неоднорідний. Так, у плодах *S.canadensis* знайдено 11 жирних кислот; *S.mollis* та *S.submollis* — 8; *S.densiflora* — 7; *S.flabellata* — 9. У досліджуваних видах загалом ідентифіковано 11 жирних кислот, з яких 2 (лінолева та ліноленова) є незамінними та входять до складу комплексу вітаміну F [5, 7]. Домінуючими в усіх видах (мкг/100 мг) є пальмітинова (182,5-1735), олеїнова (625-6667), стеаринова (20-667) та лінолева (960-24000) кислоти. Деканову та лауринову кислоти знайдено у г.канадського; тридеканову — у г.канадського та г.м'якого; пентадеканову — у г.канадського та г.віялоподібного; гептодецинову — у г.канадського та г.м'якого.

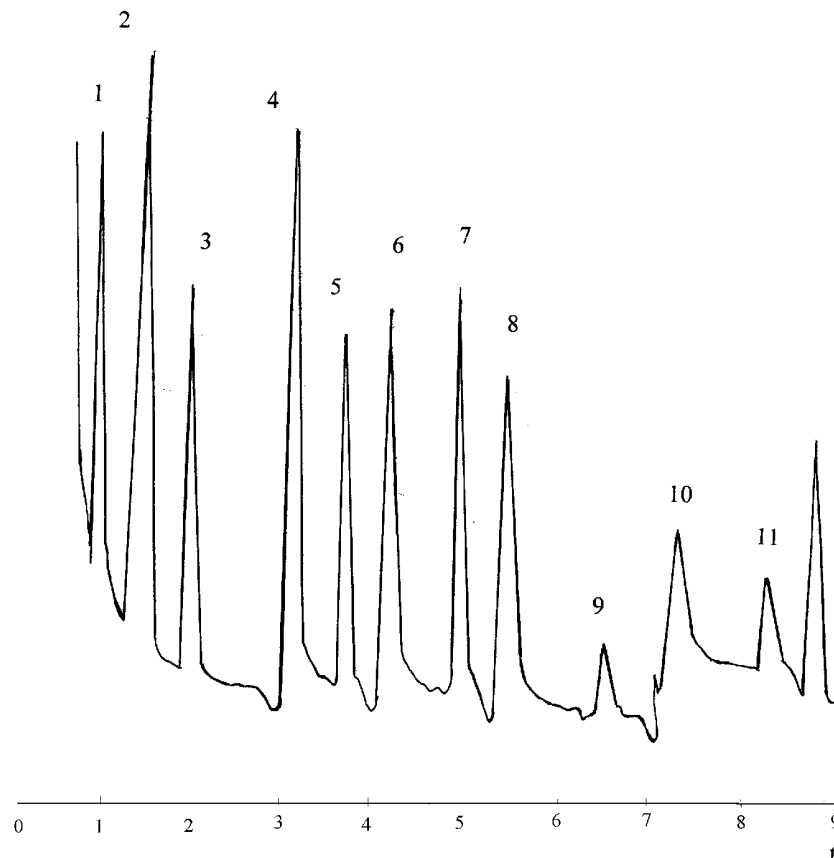


Рис. 2. Загальна схема газової хроматограми жирних кислот плодів глідів.  
Примітка: 1 — деканова, 2 — лауринова, 3 — тридеканова, 4 — берестинова, 5 — пентадеканова, 6 — пальмітинова, 7 — гептодецинова, 8 — стеаринова, 9 — олеїнова, 10 — лінолева, 11 — ліноленова кислоти.

Таблиця 3

Жирнокислотний склад ліпофільної фракції плодів глодів

№ п/п	Назва кислоти	Загальна формула	Вид глоду, мкг/100мг				
			C.canadensis	C.mollis	C.densiflora	C.submollis	C.flabellata
1	Деканова	C <sub>10</sub> :0	2,5	—	—	—	—
2	Лауринова	C <sub>12</sub> :0	5,0	—	—	—	—
3	Тридеканова	C <sub>13</sub> :0	6,25	9,0	—	—	сл.
4	Берестинова	C <sub>14</sub> :0	25	80	120	270	50
5	Пентадеканова	C <sub>15</sub> :0	5	—	—	—	40
6	Пальмітинова	C <sub>16</sub> :0	182,5	1160	1080	1735	500
7	Гептодецинова	C <sub>16</sub> :1	20	100	сл.	сл.	сл.
8	Стеаринова	C <sub>18</sub> :0	75	240	360	667	20
9	Олеїнова	C <sub>18</sub> :1	625	2300	3780	6667	2200
10	Лінолева	C <sub>18</sub> :2	960	6600	9300	24000	5600
11	Ліноленова	C <sub>18</sub> :3	45	120	сл.	сл.	140
Сума ненасичених кислот			1650,0	9120	13080	30667	7940
Сума насичених кислот			301,25	1489	1560	2672	610

Для встановлення вмісту каротиноїдів показники оптичної густини визначали на приладі СФ-46. Для C.canadensis він складає 0,939, для C.mollis — 0,978, для C.densiflora — 0,796, для C.submollis — 1,054, для C.flabellata — 0,911. Екстинція E<sup>1%</sup><sub>1см</sub>

для суми каротиноїдів у гексані при довжині хвилі 453 нм приймається рівною 2592.

Вміст суми каротиноїдів визначали за формулою:

$$X = \frac{10 \cdot D \cdot V \cdot V_2}{E_{1cm}^{1\%} \cdot V_1 \cdot a}$$

Таблиця 4

Метрологічна характеристика визначення каротиноїдів плодів

n	f	X <sub>i</sub>	$\bar{X}$	S <sup>2</sup>	$\bar{S}$	P	t (P, n)	Довірчий інтервал	±ε, %
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
C.canadensis									
5	4	9,3125	9,6669	0,0639	0,113	0,95	2,78	9,6669 ± 0,3143	3,25
		9,5020							
		9,7535							
		9,8540							
		9,9125							
C.mollis									
5	4	9,7630	9,8688	0,0069	0,0374	0,95	2,78	9,8688 ± 0,1038	1,05
		9,8125							
		9,8670							
		9,9435							
		9,9580							
C.densiflora									
5	4	7,8950	8,0166	0,0109	0,0467	0,95	2,78	8,0166 ± 0,1297	1,62
		7,9565							
		7,9865							
		8,1525							
		8,0925							

Продовження табл. 4

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
C.submollis									
5	4	10,45	10,8048	0,1010	0,142	0,95	2,78	10,8048 ± 0,3951	3,66
		10,65							
		10,76							
		10,86							
		11,31							
C.flabellata									
5	4	9,0257	9,2941	0,0667	0,116	0,95	2,78	9,2941 ± 0,3210	3,454
		9,1015							
		9,2370							
		9,6535							
		9,4530							

де: D — оптична густина досліджуваного розчину при визначеній довжині хвилі (45 нм);

$E_{1\text{см}}^{1\%}$  — екстинція, для β-каротину при довжині хвилі 453 нм  $E_{1\text{см}}^{1\%}$  складає 2592;

10 — вміст каротину у 1 мл 1%-го розчину, мг;

V — загальний об'єм екстракту, мл;

V<sub>1</sub> — об'єм екстракту, взятий для хроматографування, мл;

V<sub>2</sub> — об'єм елюату, мл;

a — наважка, г.

Кількісний вміст каротиноїдів для C.canadensis складає 9,8 мг%, C.mollis — 10,2 мг%, C.densiflora — 8,3 мг%, C.submollis — 11 мг%, C.flabellata — 9,5 мг%. Кількісне визначення проводили у п'яти

повтореннях. Метрологічну характеристику визначення каротиноїдів наведено у табл. 4.

#### ВИСНОВКИ

1. Отримані ліпофільні фракції плодів 5 видів глодів, вихід яких (з урахуванням вологості сировини) складає від 0,57% до 9,02%.

2. Визначено кількісний вміст каротиноїдів, який складає 8,3-11 мг%.

3. У плодах ідентифіковано 11 жирних кислот, 2 з яких (лінолева та ліноленова) є незамінними. Встановлено, що домінуючими в усіх видах (мкг/100 мг) є пальмітинова (182,5-1735), олеїнова (625-6667), стеаринова (20-667) та лінолева (960-24000) кислоти.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Евдокимов О.В., Самылина И.А., Нестерова О.В. // Фармація. — 1992. — 41, №3. — С. 60-61.
2. Ковальова А.М., Сидора Н.В., Ковальов С.В. та ін. // Вісник фармації. — 2005. — №2. — С. 16-20.
3. Ковальова А.М., Сидора Н.В., Ковальов С.В., Комісаренко А.М. // Вісник фармації. — 2006. — №1. — С. 17-21.
4. Кудрицкая С.Е. Каротиноиды плодов и ягод. — К.: Вища шк., 1990. — 221 с.
5. Boardman N.K., Anciersen J.M. // Biochim. et Biophys. Acta. — 1967. — P. 143-187.
6. Bunnell R.H. In: The Vitamins, 2-nd ed. — N.Y., L., 1967. — 200 p.
7. Der Weibdorn — eine Pflanze nicht nur fuers Herz / Stuhlemmer Ursel // Z. Phytotheur. — 2003. — Vol. 24, №3. — P. 125-217.
8. Foster S.N., Duke J.A. A Field Guide to Medicinal Plants. Eastern and Central N. America. — Houghton Mifflin Co., 1990. — P. 150.
9. Genders R.F. Scented Flora of the World. — Robert Hale. London, 1994. — P. 75.
10. Kowalchik C.D., Hylton W.L. Rodale's Illustrated Encyclopedia of Herbs. — Emmaus, Pa: Rodale Press, 1998. — P. 120.
11. Wichtl M.C. Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals. — Boca Raton, Fla: CRC Press, 1994. — P. 19.

УДК 582.734.3:581.47:543.852:547.979.8:547.979.7:54.06  
ХИМИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ЛИПОФИЛЬНЫХ ФРАКЦИЙ ПЛОДОВ ВИДОВ РОДА CRATAEGUS L.

А.М.Ковалева, Н.В.Сидора

Представлены результаты исследования липофильной фракции плодов 5 видов боярышников: C.canadensis, C.mollis, C.densiflora, C.submollis, C.flabellata. Определено количественное содержание липофильных фракций в растительном сырье, которое составляет 0,57-9,02%. Хроматографическими методами в сырье идентифицированы хлорофиллы и каротиноиды. Спектрофотометрическим методом определено количественное содержание каротиноидов, которое составило (мг%) для: C.canadensis — 9,8, C.mollis — 10,2, C.densiflora — 8,3, C.submollis — 11, C.flabellata — 9,5. Методом газовой хроматографии определен качественный состав и количественное содержание свободных жирных кислот. В плодах идентифицировано 11 жирных кислот.

UDC 582.734.3:581.47:543.852:547.979.8:547.979.7:54.06  
THE CHEMICAL ANALYSIS OF LIPOPHILIC FRACTIONS FROM FRUITS OF CRATAEGUS L. SPECIES GENUS A.M.Kovalyova, N.V.Sidora

The results of the lipophilic fractions study from 5 species of hawthorn: C.canadensis, C.mollis, C.densiflora, C.submollis, C.flabellata are given. The quantitative content of the lipophilic fractions in the plant raw material has been determined and equals 0.57-9.02%. By the methods of chromatography the chlorophylls and carotenoids have been identified in the raw material. By the spectrophotometric method the quantitative content of carotenoids has been established. It consists of C.canadensis — 9.8, C.mollis — 10.2, C.densiflora — 8.3, C.submollis — 11, C.flabellata — 9.5. By the gas chromatography the qualitative composition and the quantitative content of free fatty acids have been determined. In fruits eleven fatty acids have been identified.

# ОРГАНІЗАЦІЯ ТА ЕКОНОМІКА ФАРМАЦІЇ

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

УДК 615.1(075.8)

## АНАЛІЗ ЧИННИКІВ ДЕРЖАВНОГО УПРАВЛІННЯ В ЗАКОНОДАВЧИХ АКТАХ ПРО ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНУ ДІЯЛЬНІСТЬ У КРАЇНАХ СНД

В.М.Хоменко, А.С.Немченко, І.К.Ярмола

Національний фармацевтичний університет  
Донецький медичний університет

**Визначені основні недоліки діючого в Україні Закону “Про лікарські засоби” щодо державної політики, а також напрямки, що потребують в подальшій доробки. Проведений порівняльний аналіз відміченого Закону з проектом змін у новій редакції. Досліджені функції, завдання і повноваження органів влади щодо державної регуляції обігу лікарських засобів і фармацевтичної діяльності, які відмічені в законодавстві країн СНД: Азербайджану, Білорусі, Вірменії, Казахстану, Киргизії, Молдови, Росії, Таджикистану, Туркменістану.**

Ефективність економічної системи ринкового типу забезпечується здійсненням державного регулювання, сучасний інструментарій якого спрямований на забезпечення максимуму вільної конкуренції та опирається на адекватну організацію і регламентацію ринку. Певні елементи ринку і ринкових відносин притаманні всім формам економіки (неринковій, ринковій, плановій). Поряд з цим ринковій економіці властиві й елементи державного планування, регулювання економічних процесів, централізованого керівництва тощо. Отже, державне управління як сукупність форм і методів цілеспрямованого впливу державних установ та організацій на розвиток суспільного способу виробництва з метою стабілізації і пристосування до мінливих умов середовища повинне підтримувати потенціал самоналагодження ринкового механізму.

Функції та завдання — це основоположні елементи системи управління, за допомогою яких відбувається налагодження механізму державного регулювання, його орієнтування на досягнення певних цілей. Зміни в завданнях суттєво впливають на засади державної політики і повинні визначатися відповідними законодавчими і норма-

тивними документами. Принципи правового регулювання фармацевтичної галузі України містяться в чинних нормативно-правових документах, найважливішими з яких є Закон “Про лікарські засоби”, “Основи законодавства про охорону здоров’я”.

Розподіл управлінських функцій, тобто повноважень і відповідальності за їх виконання між рівнями ієрархії управління, є важливою складовою управління. Отже, саме розмежування та делегування повноважень дозволить більш ефективно реагувати на зміни в навколишньому середовищі фармацевтичних організацій. Це повинно стосуватися, перш за все, засад державного управління фармацією. Адже на цей час законодавче підґрунтя є найбільш динамічним і, водночас, таким, що не знаходить своєчасного відображення в Законі України “Про лікарські засоби” [16] (далі Закон). Крім того, в Законі:

- не відображені вимоги Конституції України щодо прав громадян на охорону здоров’я, що передбачає державні гарантії на лікарське забезпечення;
- не внесені зміни у зв’язку з прийняттям низки законів, які регулюють обіг ЛЗ, державних програм забезпечення населення ліками тощо;
- не визначений єдиний державний орган, до основних повноважень якого відноситься формування нормативно-правової бази регулювання фармацевтичної діяльності, що є нагальним для розвитку галузі.
- не передбачає законодавчих норм, які формують “вертикаль” та організаційну структуру управління галузі, що привело до дублювання їх функцій та завдань, виникнення та реструктуризації органів, покликаних контролювати та регулювати діяльність суб’єктів фармацевтичного ринку.

## Порівняльний аналіз засад державного регулювання у фармації України

Напрямки	Закон "Про лікарські засоби" від 04.04.1996 р.	Проект закону "Про лікарські засоби"
Нормативно-правова діяльність	не описана	прийняття законів, інших нормативно-правових актів, нормативних документів та їх удосконалення
Реєстрація	реєстрація ЛЗ	державна реєстрація ЛЗ
Ліцензування	ліцензування господарської діяльності сфери обігу ЛЗ	ліцензування певних видів господарської діяльності суб'єктів господарювання у сфері обігу ЛЗ
Стандартизація та сертифікація	сертифікація ЛЗ	стандартизація та сертифікація ЛЗ
Державний контроль	створення системи стандартизації та державного контролю виробництва, виготовлення, реалізації, якості, ефективності, безпеки ЛЗ	державний контроль виробництва (виготовлення), якості, ефективності, безпечності ЛЗ
Атестація та сертифікація фахівців	підготовка фахівців, які працюють у сфері обігу ЛЗ	атестація фахівців, зайнятих у сфері обігу ЛЗ
Регулювання цін	—	державне регулювання цін на основні (життєво необхідні) ЛЗ
Акредитація	—	акредитація установ, організацій, що проводять доклінічні дослідження, та закладів охорони здоров'я, що проводять клінічні випробування ЛЗ
Основні повноваження органів державного регулювання:		
Верховна Рада України	не описані	— визначає основні напрямки державної політики у сфері обігу ЛЗ, законодавчі основи її реалізації; — затверджує загальнодержавні програми розвитку виробництва
Кабінет Міністрів України	— провадить державну політику у сфері обігу ЛЗ; — організовує, в межах своїх повноважень, розробку і здійснення відповідних загальнодержавних та інших програм, що стосуються обігу ЛЗ; — забезпечує контроль за виконанням законодавства про ЛЗ	— забезпечує проведення єдиної державної політики у сфері обігу ЛЗ; — затверджує положення про діяльність органів державного контролю у сфері обігу ЛЗ; — розробляє і здійснює відповідні загальнодержавні та інші програми щодо забезпечення населення ЛЗ та розвитку вітчизняної фармацевтичної промисловості; — вживає заходи для забезпечення ефективного державного контролю у сфері обігу ЛЗ та ін.
Уповноважений центральний орган виконавчої влади у сфері охорони здоров'я (МОЗ України)	не описані	— реалізує державну політику у сфері обігу ЛЗ; — розробляє та затверджує відповідно до закону нормативно-правові акти, методичні рекомендації з питань ЛЗ; — здійснює державну реєстрацію та державний контроль якості ЛЗ; — розробляє пропозиції стосовно удосконалення податкової, фінансової політики у сфері обігу ЛЗ та ін.
Державний орган у сфері обігу ЛЗ	немає	немає

У зв'язку з вищезазначеним для створення більш ефективної системи державного регулювання фармацевтичної галузі Закон потребує:

- доопрацювання системи компетенції (повноважень) державних органів, які здійснюють управління та контроль фармацевтичної галузі, згідно зі змінами на макро- та мікроекономічному рівнях та інтеграційних і трансформаційних вимог;
- приведення національного законодавства у сфері регулювання обігу ЛЗ у відповідність до норм ЄС, гармонізації з низкою положень Генераль-

ної угоди по тарифах і торгівлі (ГАТТ) та вимог світової організації торгівлі тощо.

Очевидно, що вищезазначені чинники обумовлюють необхідність перегляду чинного Закону та внесення змін і доповнень, адекватних сучасному стану фармацевтичної галузі та ринку. Тому на наступному етапі дослідження нами проведено порівняльний аналіз Закону "Про лікарські засоби" від 4 квітня 1996 року та проекту змін, викладених у новій редакції в частині щодо державного регулювання відносин та управління у сфері обігу ЛЗ. Отримані результати наводяться в таблиці. На

наш погляд, позитивним є розширення засад державного управління галуззю та детальний опис повноважень органів державної влади у сфері обігу ЛЗ. Зокрема, привертає увагу введення державного регулювання цін на основні (життєво важливі) ліки. Сприятиме упорядкуванню державного управління у фармації і виокремлення повноважень Верховної Ради України як органу, який визначає основні напрямки державної політики та законодавчі основи її реалізації.

Серед повноважень Кабінету Міністрів України визначальними є забезпечення проведення єдиної державної політики, розроблення і затвердження базових загальнодержавних програм, спрямованих на оптимізацію лікарського забезпечення населення і динамічний розвиток фармацевтичної промисловості тощо. Поміж іншими повноваженнями є й затвердження положення про діяльність органів державного контролю у сфері обігу ЛЗ, повноваження яких окремою статтею не регламентуються. Але ж саме чітке розмежування завдань та функцій цих органів є можливим напрямком усунення їх дублювання серед сучасних управлінських структур галузі. Водночас наводяться повноваження центрального органу виконавчої влади у сфері охорони здоров'я та повноваження посадових осіб органів державного контролю.

З метою вироблення науково-обґрунтованих рекомендацій з удосконалення форм і методів державного регулювання в Україні нами проаналізовано зміст сучасних юридичних норм (правил) поведінки суб'єктів фармацевтичного ринку країн СНД (Азербайджану [7], Вірменії [8], Республіки Беларусь [4], Казахстану [10], Киргизької Республіки [11], Республіки Молдова [5, 6], Російської Федерації [17], Таджикистану [9], Туркменістану [12], Узбекистану [13]). В якості об'єктів дослідження були використані закони про лікарські засоби та фармацевтичну діяльність цих країн.

Проведений аналіз виявив тенденції до формування принципів державної політики у фармацевтичній галузі та особливості повноважень органів влади. Окреслюючи засади державного регулювання, необхідно відмітити, що закони, які регулюють обіг лікарських засобів (ЛЗ) та фармацевтичну діяльність, умовно можна поділити на дві групи. До першої відносяться такі, в яких чітко виокремлюються принципи регулювання відносин, що виникають у сфері обігу ЛЗ, і наводяться повноваження органів, задіяних у реалізації державної політики. Другу групу складають закони, в яких всі засади державного регулювання віднесені до відповідних статей законів, і тому вони для зручності потребують певної систематизації.

В основу державного регулювання відносин, які виникають у сфері обігу ЛЗ, покладено виконання таких функцій як: реєстрація ЛЗ; ліцензування діяльності у сфері обігу ЛЗ; атестація та

сертифікація фахівців, зайнятих у сфері обігу ЛЗ; державний контроль виробництва, виготовлення, якості, ефективності, нешкідливості ЛЗ; державне регулювання цін на основні (життєво необхідні) ЛЗ; державне регулювання ЗЕД.

Таким чином, основним завданням органів державного регулювання є забезпечення злагодженості у функціонуванні окремих сфер і ланок фармацевтичного ринку. При визначенні та забезпеченні державної політики щодо обігу ЛЗ чільне місце відводиться урядам країн та уповноваженим ними органам державного управління (в цій якості здебільшого виступає Міністерство охорони здоров'я).

Розглянемо деякі особливості виконання цих функцій на прикладі конкретних країн. Окрім виокремлених повноважень до урядової компетенції Російської Федерації відноситься введення особливих видів мита на імпорتنі ЛЗ та упорядкування ввезення гуманітарних ліків. Функції та завдання органу, уповноваженого Урядом РФ на здійснення контролю якості, ефективності, безпеки ЛЗ, може перекладатися на територіальні органи за узгодженням з органами виконавчої влади суб'єктів федерації. Слід відмітити, що МОЗ РФ як федеральний орган виконавчої влади в галузі охорони здоров'я має право розробляти та затверджувати нормативні правові акти з питань обігу ЛЗ, порядку здійснення фармацевтичної діяльності. Також може застосовувати прискорену процедуру державної реєстрації ЛЗ. Окремо Законом визначаються державні гарантії доступності ЛЗ. Ця система забезпечення передбачає обов'язкове медичне страхування та розробку федеральних і регіональних програм лікарського забезпечення населення та суб'єктів РФ [1].

З метою регулювання фармацевтичної діяльності та якісного лікарського забезпечення Міністерством охорони здоров'я в Республіці Беларусь впроваджені такі документи як Належна лабораторна практика (у сфері проведення доклінічних досліджень), Належна клінічна практика (регулює клінічні дослідження), Належна виробнича практика (щодо промислового виробництва ЛЗ), Належна практика оптової реалізації (регламентує здійснення оптової реалізації), Належна аптечна практика (для здійснення аптечного виробництва, роздрібною реалізації) [2].

У Законі про ЛЗ Республіки Казахстан найбільш повно та всебічно представлені засади державної політики та регулювання у сфері обігу ЛЗ, показані межі компетенції органів регулювання та визначені їх функції, права, обов'язки тощо. Чинний Закон чітко розмежує державно-управлінські функції в галузі охорони здоров'я і у сфері обігу ЛЗ та функції державного нагляду і контролю за ЛЗ. Сутність реалізації державної політики стосовно реєстрації ЛЗ визначається необхідністю їх надходження на ринок. У подальшому це забез-

печить не тільки кількісне, але, в першу чергу, якісне наповнення ринку. Відповідно до наказу Міністра охорони здоров'я Республіки Казахстан від 25 серпня 2003 р. за №635 "Про затвердження нормативних правових актів, які регламентують державну реєстрацію, перереєстрацію, внесення змін у реєстраційне досьє та експертизу ЛЗ, в тому числі медичної техніки та виробів медичного призначення в Республіці Казахстан" державну реєстрацію/перереєстрацію здійснює Комітет фармації, фармацевтичної і медичної промисловості Міністерства охорони здоров'я. Експертиза матеріалів, поданих для реєстрації/перереєстрації ЛЗ, проводиться РДП "Національний центр експертизи ЛЗ, виробів медичного призначення та медичної техніки" [14].

Слід відмітити, що Закон про ЛЗ Республіки Казахстан разом із законом "Про внесення змін в Адміністративний кодекс Республіки Казахстан з питань обігу ЛЗ" надав службовцям Комітету фармації, фармацевтичної і медичної промисловості Міністерства охорони здоров'я як державному органу особливий статус [3]. Тепер здійснювати контроль та нагляд у сфері обігу ЛЗ можуть тільки фахівці з вищою фармацевтичною освітою. Державний орган, керівник якого за посадою є Головним державним фармацевтичним інспектором, має досить широкий спектр функцій, пов'язаних із наглядом за фармацевтичною діяльністю, контролем за безпекою, ефективністю та якістю ЛЗ, у межах своєї компетенції приймає нормативно-правові акти та інші нормативно-технічні документи, проводить акредитацію фізичних та юридичних осіб для визначення їх відповідності кваліфікаційному рівню при ліцензуванні, створює експертні комісії для встановлення доцільності реєстрації чи перереєстрації ЛЗ, здійснює безпосередньо ці процедури і формує Державний реєстр ЛЗ тощо.

Закон про ЛЗ Киргизької Республіки містить чотири статті, спрямовані на державне регулювання відносин у сфері обігу ЛЗ. Здебільшого повноваження Уряду країни забезпечують розвиток соціального захисту населення: він розробляє і здійснює державні програми забезпечення населення якісними ЛЗ, установлює порядок соціального захисту громадян і пільгового забезпечення окремих категорій громадян тощо. МОЗ Киргизької Республіки як уповноважений державний орган у сфері охорони здоров'я має право на здійснення централізованої закупівлі ЛЗ на кошти республіканського бюджету, грантів, кредитів. Ці повноваження дають змогу реалізовувати державну політику у сфері якісного лікарського забезпечення. Відповідно до ст.15 Закону про ЛЗ громадяни Киргизької Республіки мають право на отримання лікарської допомоги безкоштовно в порядку, який визначається Урядом країни. Наприклад, відпо-

відно до Програми державних гарантій, яка підкріплена грантовою угодою на допомогу в розмірі 52 млн дол. США, деякі категорії (діти, пенсіонери у віці від 75 років, онкохворі та ін.) отримують безкоштовне медичне лікування та пільги при придбанні ЛЗ [15].

Результати проведеного аналізу підтверджують необхідність створення єдиного державного органу в Україні, до завдань якого були б віднесені питання постійного моніторингу змін у законодавстві, розроблення підзаконних актів, співпраця з усіма ланками державного управління, дорадчими органами, громадськими організаціями, науково-методичне забезпечення фармацевтичної діяльності тощо.

Як уже зазначалося в попередніх дослідженнях, такий орган повинен бути автономним та мати структурно-функціональну відокремленість від МОЗ України. У практичній площині це передбачає передачу низки повноважень від МОЗ України до нової структури управління (за умови створення такої). Ще один шлях оптимізації державного управління галуззю — реорганізація Державної служби ЛЗ і виробів медичного призначення та розширення її повноважень.

Отже, нами пропонуються такі принципи створення органу державного управління фармацевтичною галуззю:

- з метою дотримання сучасних вимог щодо проектування організаційних структур необхідно реалізувати такі етапи, як аналітичний (вивчення існуючої практики та вимог до створення структури); проектний (проектування чи моделювання структури управління; організаційний (організація впровадження спроектованої структури);
- надання йому статусу центрального органу державної виконавчої влади у сфері обігу ЛЗ, компетенція якого визначається положенням, що затверджується Кабінетом Міністрів України, який має повноваження щодо його утворення, реорганізації і ліквідації;
- у своїй діяльності він керується Конституцією і Законами України, постановами Верховної Ради України, указами і розпорядженнями Президента України, постановами і розпорядженнями Кабінету Міністрів України, а також Положенням про нього;
- основні завдання такого органу визначаються специфічними умовами функціонування фармацевтичної галузі та особливостями обігу ЛЗ і наводяться в Положенні про орган. Враховуючи характер та обсяг запланованих функцій і завдань, такий орган, на нашу думку, може мати форму комітету. Посадовими особами, які здійснюють контроль та нагляд у сфері обігу ЛЗ, можуть бути лише фахівці з вищою фармацевтичною освітою.



Серед найважливіших функцій та завдань відмітимо наразі такі:

- визначення стратегічних напрямків реалізації державної політики в галузі якісного лікарського забезпечення населення та у сфері обігу ЛЗ;
- забезпечення виконання законів та інших нормативно-правових актів, контроль за їх реалізацією, участь у розробці законодавчої бази, створення нормативно-правових актів, які є чинними та обов'язковими для виконання всіма фармацевтичними підприємствами, установами та організаціями;
- формування та реалізація принципів національної лікарської політики, цільових та комплексних програм у сфері обігу ЛЗ та лікарського забезпечення населення, контроль за їх виконанням;
- забезпечення та контроль дотримання фармацевтичними закладами, установами та організаціями прав і свобод громадян у галузі охорони здоров'я;
- затвердження галузевих стандартів;
- обговорення та підготовка пропозицій щодо визначення пріоритетних та перспективних напрямів розвитку фармацевтичної галузі тощо;
- розробка заходів стосовно адаптації законодавства України з питань якості та безпеки фармацевтичної продукції до законодавства Європейського Союзу;
- управління та координація діяльності суб'єктів фармацевтичного ринку у сфері створення, виробництва, контролю якості та реалізації продукції;
- контроль за якістю та реалізацією ЛЗ і виробів медичного призначення, їх реєстрація та державний контроль якості;

- проведення інформаційно-аналітичної діяльності з питань виробництва, реалізації та контролю за якістю і безпекою продукції;
- аналіз вітчизняних та зарубіжних ринкових систем, засобів, способів і послуг у галузі контролю за якістю та безпекою продукції;
- дослідження стану фармацевтичного ринку України та оцінка кон'юнктурних тенденцій у галузі виробництва та реалізації ЛЗ і виробів медичного призначення;
- координація діяльності фармацевтичних закладів і закладів післядипломної освіти та організація в межах визначених повноважень підготовки, перевірки та підвищення кваліфікації фармацевтичних працівників;
- здійснення міжнародного співробітництва і координація виконання відповідних договірних зобов'язань у сфері реалізації контролю за якістю та безпекою продукції.

#### ВИСНОВКИ

Конструктивне регулювання взаємовідносин у сфері фармацевтичної діяльності органів виконавчої влади потребує усунення принципу множинності та виконання однотипних функцій і завдань. На підставі порівняльного аналізу законодавчих актів, що визначають формування принципів державної політики у фармацевтичній галузі та дослідження особливостей повноважень органів влади за кордоном, доведено необхідність створення центрального органу управління фармацією з метою створення більш прозорої, демократичної та ефективної системи контролю діяльності суб'єктів фармацевтичного ринку в Україні.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Вольская Е.А., Шашкова Г.В. // *Ремедиум*. — 2005. — №6. — С. 6-7.
2. Годовальников Г.В. // *Фармац. журн.* — 2005. — №3. — С. 41-46.
3. Даулбаева Р., Арабкин В. *Республика Казахстан* // *Ремедиум*. — 1999. — №9. — С. 36-41.
4. Закон Республіки Беларусь “Про лікарські засоби” (проект внесений Радою Міністрів Республіки Беларусь). — 2006. — 23 червня.
5. Закон Республіки Молдова “Про ліки”. — 1997. — 17 грудня.
6. Закон Республіки Молдова “Про фармацевтичну діяльність”. — 1993. — 25 травня.
7. Закон Азербайджанської Республіки “Про фармацевтичну діяльність”. — 1999. — 2 квітня.
8. Закон Республіки Вірменія “Про ліки”. — 1998. — 27 жовтня.
9. Закон Республіки Таджикистан “Про лікарські засоби та фармацевтичну діяльність”. — 2001. — 6 серпня.
10. Закон Республіки Казахстан “Про лікарські засоби”. — 2004. — 13 січня.
11. Закон Киргизької Республіки “Про лікарські засоби”. — 2003. — 30 квітня.
12. Закон Туркменістану “Про фармацевтичну діяльність та лікарське забезпечення”. — 2002. — 5 липня.
13. Закон Республіки Узбекистан “Про лікарські засоби та фармацевтичну діяльність”. — 1997. — 25 квітня.
14. Пак Л.Ю. // *Казахстанский фармац. вестник*. — 2004. — №22 (218). — С. 218.
15. Сумму 52 млн долларов США получит Минздрав КР в виде грантовой помощи // *Тазар: события*. — 2006. — 21 июля.

16. *Украина. Законы. О лекарственных средствах: Закон // Голос Украины. — 1996. — 7 мая.*

17. *Федеральный закон Российской Федерации “Про лікарські засоби”. — 1998. — 5 червня.*

---

УДК 615.1 (075.8)

АНАЛИЗ ФАКТОРОВ ГОСУДАРСТВЕННОГО УПРАВЛЕНИЯ В ЗАКОНОДАТЕЛЬНЫХ АКТАХ О ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВАХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ В СТРАНАХ СНГ

В.Н.Хоменко, А.С.Немченко, И.К.Ярмола

Определены основные недостатки действующего в Украине Закона “О лекарственных средствах” в сфере государственной политики, а также направления, требующие последующей доработки. Проведен сравнительный анализ указанного Закона с проектом изменений в новой редакции. Исследованы функции, задачи и полномочия органов власти в сфере государственного регулирования оборота лекарственных средств и фармацевтической деятельности, которые отмечены в законодательстве стран СНГ: Азербайджана, Беларуси, Армении, Казахстана, Киргизии, Молдовы, России, Таджикистана, Туркменистана, Узбекистана.

---

UDC 615.1 (075.8)

THE ANALYSIS OF THE STATE ADMINISTRATION FACTORS IN THE LEGISLATIVE ACTS ABOUT MEDICATIONS AND PHARMACEUTICAL ACTIVITY IN THE CIS COUNTRIES

V.N.Khomenko, A.S.Nemchenko, I.K.Yarmola

The basic defects of the Ukrainian Law “About medications” acting in the sphere of the state policy, as well as directions, which need subsequent revision, have been determined. A comparative analysis of this Law with the draft of alterations in a new edition has been conducted. The functions, tasks and plenary powers of authorities in the sphere of the state regulation of medicines turnover and pharmaceutical activity, which are marked in the legislation of the CIS countries such as Azerbaijan, Byelorussia, Armenia, Kazakhstan, Kirghizia, Moldova, Russia, Tadjikistan, Turkmenistan, Uzbekistan, have been researched.

# ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ФАРМАКОЛОГІЯ

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

УДК 547.455.623'233.1:616.61-008.64-036]001.8

## ДОСЛІДЖЕННЯ ГІПОАЗОТЕМІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ГЛЮКОЗАМІНУ ГІДРОХЛОРИДУ В УМОВАХ РЕНАЛЬНОЇ АЗОТЕМІЇ

І.А.Зупанець, С.К.Шебеко

Національний фармацевтичний університет

Наведені результати вивчення гіпоазотемічних властивостей глюкозаміну гідрохлориду в умовах розвитку експериментальної гострої та хронічної ниркової недостатності у білих нелінійних щурів. Отримані дані свідчать, що під впливом дослідного аміноцукру у порівнянні з групою контрольної патології відбувається посилення клубочкової фільтрації, що проявляється зниженням вмісту сечовини та креатиніну в крові тварин в 1,5-2,4 рази та підвищенням кліренсу цих речовин у 2,8-4,3 рази. Найбільшу активність гексозамін проявив на моделі хронічної ниркової недостатності на 21 добу дослідження. Таким чином, глюкозаміну гідрохлорид в умовах ренальної уремії чинить гіпоазотемічну дію і може використовуватись для лікування пацієнтів з запально-деструктивними захворюваннями нирок на тлі ниркової недостатності.

Лікування хворих з нирковою недостатністю є актуальною і до цього часу не вирішеною проблемою сучасної нефрології, однією з причин якої є відсутність у клінічній практиці засобів її специфічної терапії [3, 7]. Останнім часом увага вчених при лікуванні даної патології все більше приділяється стану компонентів базальної мембрани (БМ) нефронів та припиненню її деструкції. Важлива роль у цьому належить відновленню захисного шару БМ (представленого глікозаміногліканами), основним компонентом якого є аміноцукор глюкозамін (ГА) в ацетильованій та сульфатованій формах [9, 12, 18]. Відомо, що саме його присутність обумовлює наявність негативного заряду на поверхні БМ, який запобігає розвитку протеїнуриї та сприяє нормалізації гемодинаміки у нефроні, що неминуче порушується при розвитку захворювання [10, 11, 15]. Також слід відмітити, що поверхневий шар БМ приховує її антигенні зони та перешкоджає розвитку каскаду аутоімунних реак-

цій, які лежать у патогенезі більшості запально-деструктивних захворювань нирок [13, 14, 16].

Таким чином, застосування засобів на основі аміноцукру глюкозаміну, що можуть діяти як захисні агенти стосовно БМ нирок, повинно чинити позитивний вплив на перебіг ниркової недостатності та запобігати розвитку її термінальної форми. На думку авторів, найбільш придатною речовиною для цієї мети є глюкозаміну гідрохлорид, що має значну мембранопротекторну, антиоксидантну дію, повільну протизапальну активність та є природним метаболітом людини, практично безпечним для організму [4, 9, 17].

У попередніх дослідженнях авторами встановлено, що при застосуванні глюкозаміну гідрохлориду для лікування лабораторних щурів з доксорубіциновою нефропатією він чинить виражену нефропротекторну дію [5], а також повільно нормалізує показники сечовини крові, незважаючи на те, що є азотомісною речовиною, яка потенційно може бути донором аміногруп та сприяти підвищенню залишкового азоту [8]. Це набуває особливого значення у разі виникнення у пацієнтів такого поширеного ускладнення ниркової недостатності, як уремія, що є основним чинником токсичної дії на організм хворого [7].

У зв'язку з цим метою представленої роботи було вивчення впливу глюкозаміну гідрохлориду на показники азотистого обміну лабораторних тварин в умовах розвитку експериментальної ниркової недостатності.

### Матеріали та методи

Дослідження виконане на 104 щурах-самцях, які утримувались на стандартному харчовому раціоні віварію при вільному доступі до питної води, постійній вологості та температурному режимі. Всіх дослідних тварин було поділено таким чином: 8 щурів склали інтактну групу, а інших поділили на дві серії по 3 групи, у кожній з яких було по 16

Вплив глюкозаміну гідрохлориду на деякі показники азотистого обміну щурів з нирковою недостатністю (n=104)

Дослідні групи	Термін дослід, доба	Креатинін крові, мкмоль/л	Кліренс креатиніну, мл/доба	Сечовина крові, ммоль/л	Кліренс сечовини, мл/доба	
інтакт	—	57,1±3,4	398,4±4,9	4,19±0,23	167,4±9,0	
Гостра ниркова недостатність						
I серія	Контрольна патологія	4	296,8±8,5*	61,0±4,4*	27,5±2,8*	31,4±2,2*
		7	274,6±12,3*	69,2±6,4*	23,0±2,4*	33,1±1,4*
	ГА гідрохлорид	4	192,0±6,7**/***	143,1±7,3**/***	20,0±1,2**	81,7±5,5**/***
		7	156,9±10,3**	198,4±9,9**/***	15,0±0,5**	100,4±6,6**/***
	Леспенефрил	4	157,0±4,6**	181,0±6,5**	16,9±1,0**	107,8±7,6**
		7	129,4±7,8**	235,9±7,6**	13,4±0,8**	130,5±6,7**
Хронічна ниркова недостатність						
II серія	Контрольна патологія	14	204,6±9,7*	99,1±3,8*	16,5±1,2*	58,9±4,2*
		21	291,9±12,9*	60,9±4,4*	22,5±1,4*	41,1±2,9*
	ГА гідрохлорид	14	177,6±5,7**/***	190,2±8,0**/***	13,5±0,9*	82,6±4,3**/***
		21	128,6±6,9**/***	264,8±13,1**/***	9,2±0,7**	118,3±5,7**/***
	Леспенефрил	14	144,1±6,4**	232,2±4,6**	10,7±0,8**	110,7±7,1**
		21	91,8±6,1**	321,3±6,6**	7,2±0,6**	141,6±4,7**

Примітки:

- 1) \* —  $p \leq 0,05$  відносно інтакту;
- 2) \*\* —  $p \leq 0,05$  відносно контрольної групи;
- 3) \*\*\* —  $p \leq 0,05$  відносно тварин, які отримували референт-препарат "Леспенефрил".

тварин. У I серії експериментів моделювали гостру ниркову недостатність (ГНН) шляхом внутрішньом'язового введення 80% розчину гліцерину в дозі 9 мл/кг [2], а у II серії — хронічну ниркову недостатність (ХНН), яку викликали трикратним підшкірним введенням 0,1% розчину сулеми в дозі 4 мг/кг [1].

У кожній серії було виділено групу щурів з контрольною патологією, а також тварин, які на фоні ниркової недостатності отримували ГА гідрохлорид ("Protein Chemicals", Японія) в умовно терапевтичній дозі 50 мг/кг та референт-препарат "Леспенефрил" ("UCB Pharma", Хорватія) в дозі 1,2 мл/кг (середня терапевтична доза для людини, перерахована за методом Ю.С.Риболовлева). Препарати розчиняли у воді до об'єму 1 мл. Контрольні тварини отримували фізіологічний розчин у тій же кількості. У всіх групах досліджувані препарати вводили перорально щодня, у I серії протягом двох тижнів, у II серії протягом чотирьох тижнів, починаючи за тиждень до відтворення патології.

Для оцінки показників азотистого обміну та функціонального стану нирок у всіх тварин в два етапи проводили збір добової сечі за допомогою індивідуальних метаболітних кліток: у I серії — на четверту та сьому добу, а в II серії — на другий та третій тиждень експерименту. Після цього їх не-

гайно виводили з дослідів по 8 особин з кожної групи (з дотриманням міжнародних біоетичних вимог по роботі з тваринами) з метою отримання сироватки крові для біохімічних досліджень. Далі за допомогою біохімічних наборів "Lachema" (Чехія) визначали вміст сечовини і креатиніну у крові та сечі, розраховували кліренс ендogenous креатиніну та кліренс сечовини загальноприйнятими методами [6].

Одержані результати оброблялись стандартними методами варіаційної статистики з використанням критеріїв Фішера-Стьюдента.

#### Результати та їх обговорення

Дані динаміки деяких показників азотистого обміну у тварин з гострою та хронічною нирковою недостатністю наведені в таблиці. Так, при розвитку ГНН у тварин контрольної групи спостерігалось значне підвищення рівня креатиніну крові (приблизно в 4 рази) у порівнянні з інтактними тваринами. При використанні ГА гідрохлориду рівень креатиніну крові був вірогідно менший, ніж у контрольних тварин. Слід відзначити, що рівень креатиніну у щурів, які отримували леспенефрил, був вірогідно нижчим, ніж при використанні ГА тільки на 4 добу, а вже на 7 добу не мав вірогідних відмінностей. Подібна картина спостерігалась і при аналізі змін такого показника, як сечовина крові. На 4 добу дослідів в конт-

рольній групі було зареєстровано ріст сечовини приблизно в 5 разів у порівнянні з інтактними тваринами, далі цей показник трохи зменшувався. При використанні ГА рівень сечовини крові був вірогідно меншим, ніж у тварин з контрольною патологією і протягом усього експерименту не мав вірогідних відмінностей від рівня сечовини у тварин, яких лікували референт-препаратом “Леспенефрилом”.

Особливої уваги серед показників функціонального стану нирок заслуговує такий показник, як кліренс ендogenous креатиніну, оскільки він безпосередньо характеризує процеси ниркової фільтрації. У контрольній групі він протягом усього дослідження був вірогідно меншим, ніж у інтактних тварин, причому на 7 добу він був знижений у 5 разів. На відміну від цього при використанні ГА гідрохлориду цей показник був вірогідно вищим, ніж у тварин з контрольною патологією, але найвищих значень він досягав під впливом леспенефрилу, який за цим показником вірогідно перевищує всі досліджувані препарати.

Інтенсивність виведення основного продукту азотистого обміну — сечовини відображає такий показник, як кліренс сечовини, тому при вивченні ниркової недостатності йому необхідно приділяти також велику увагу. Так, у тварин з контрольною патологією цей показник був менше рівня інтактних тварин приблизно в 5 разів протягом усього експерименту. В дослідній групі, де застосовували ГА, показник кліренсу сечовини був вірогідно більшим, ніж у тварин з контрольною нирковою недостатністю, але був трохи меншим, ніж при використанні леспенефрилу.

Аналогічні зміни у показниках азотистого обміну спостерігались і в II серії експериментів. У тварин з ХНН спостерігалось значне підвищення креатиніну крові, яке на 21 добу дослідження перевищувало рівень інтактних тварин більш ніж у 5 разів. При застосуванні ГА цей показник був вірогідно меншим, ніж у контрольній групі. Слід відзначити, що рівень креатиніну у щурів, яких лікували леспенефрилом, на 21 день експерименту був вірогідно нижчим і навіть наближався до рівня інтактних тварин. Це свідчить про виражену гіпоазотемічну активність, якою володіє леспенефрил. Подібна картина спостерігалась і при аналізі змін такого показника, як сечовина крові з тією різницею, що в дослідній групі, де тварин лікували ГА гідрохлоридом, протягом усього експерименту рівень сечовини був не тільки вірогідно меншим, ніж у тварин з контрольною патологією, але й не мав відмінностей від того рівня, що спостерігався у щурів під впливом леспенефрилу. Це свідчить про позитивний вплив ГА гідрохлориду на перебіг

ХНН у щурів на рівні референт-препарату “Леспенефрилу”.

При розвитку ХНН у тварин кліренс ендogenous креатиніну був вірогідно меншим за такий у інтактних щурів протягом всього експерименту, причому на 21 добу дослідження він був знижений більш ніж у 6,5 рази. На відміну від цього при лікуванні щурів ГА цей показник був вірогідно вищим порівняно з тваринами з контрольною патологією, але найвищих значень він досягав під впливом леспенефрилу. Аналогічних змін набував кліренс сечовини. Так, у тварин з ХНН цей показник був менше рівня інтакту приблизно в 3-3,5 рази протягом усього експерименту, а у разі використання ГА був вірогідно більшим, ніж у тварин з контрольною патологією. Слід відмітити, що за цим показником щури, що отримували леспенефрил, вірогідно перевищували тварин інших дослідних груп протягом усього експерименту і на 21 добу майже досягли рівня інтактних тварин, що вказує на виражену гіпоазотемічну активність леспенефрилу. Але, незважаючи на більшу гіпоазотемічну активність та виражену діуретичну дію, у порівнянні з ГА гідрохлоридом леспенефрил має деякі недоліки, основним з яких є наявність у препараті алкоголю, що обумовлює виникнення деяких побічних ефектів та значно обмежує область застосування препарату.

На думку авторів, наявність у аміноцукру глюкозаміну гіпоазотемічної активності в умовах ренальної уремії, незважаючи на те, що він є азотомісною речовиною, можна пояснити наступним чином. По-перше, експериментальні дані свідчать про те, що концентрації ГА гідрохлориду у сироватці крові, яка виникає внаслідок його перорального введення в дослідних дозах, недостатньо для розвитку процесів його дезамінування і утворення вільного аміаку, оскільки він безперервно включається до уражених сполучнотканинних структур нирок. По-друге, глюкозамін значно покращує клубочкову гемодинаміку, що приводить до посилення виведення продуктів азотистого обміну з сечею під впливом фільтраційних процесів, а також посилює детоксикаційну функцію печінки, де переважно відбуваються процеси дезактивування вільного аміаку.

#### ВИСНОВКИ

1. Глюкозаміну гідрохлорид в умовах розвитку у лабораторних тварин гострої або хронічної ниркової недостатності проявляє виражену гіпоазотемічну активність, яку можна порівняти з активністю референт-препарату леспенефрилу.

2. Цей гексозамін є перспективним для подальшого вивчення з метою використання у терапії пацієнтів із запально-деструктивними захворюваннями нирок на тлі ниркової недостатності.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Васильченко Е.А. // *Растит. ресурси.* — 1968. — №4. — С. 83-87.

2. Гуляев В.Г. *Гипоазотемические свойства и механизм действия биофлавоноидов и антигипоксантов при лечении острой и хронической почечной недостаточности: Автореф. дис. ... докт. мед. наук.* — К., 1989. — 44 с.
3. Дудар І., Величко М. // *Ліки України.* — 2004. — №7-8. — С. 18-24.
4. Зупанец І.А. *Экспериментальное обоснование использования глюкозамина и его производных в медицине: Дис. в форме науч. докл. ... докт. мед. наук.* — Купавна, 1993. — 90 с.
5. Зупанец І.А., Шебеко С.К. // *Фармац. журн.* — 2006. — №1. — С. 96-99.
6. Камышников В.С. *Клинико-биохимическая лабораторная диагностика: Справ. В 2-х т. Т. 1.* — 2-е изд. — Мн: Интерпрессервис, 2003. — 495 с.
7. Смирнов А.В., Каюков И.Г., Есаян А.М. и др. // *Нефрология.* — 2004. — Т. 8, №3. — С. 7-14.
8. Шебеко С.К., Зупанец І.А. // *Клінічна фармація.* — 2005. — Т. 9, №2. — С. 34-38.
9. *Aminosugars: The chemistry and biology of compounds, containing aminosugars* // Ed. T.A.Balazs, R.W.Jeanloz. — New York; London: Acad. Press, 1965. — 592 p.
10. Deen W.M., Lazzara M.J., Myers B.D. // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* — 2001. — Vol. 281. — P. F579-F596.
11. Gambaro G., Van Der Woude F. // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2000. — Vol. 11. — P. 359-368.
12. Groffen A.J., Veerkamp J.H., Monnens L.A., Van Den Heuvel L.P. // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 1999. — Vol. 14. — P. 2119-2129.
13. Mundel P., Shankland S. // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2002. — Vol. 13. — P. 3005-3015.
16. Pavenstadt H., Kriz W., Kretzler M. // *Physiol. Rev.* — 2003. — Vol. 83. — P. 253-307.
17. Raats I.C.J., Van Den Born J., Bakker M.A.H. et al. // *Am. J. Pathol.* — 2000. — Vol. 156, №5. — P. 1749-1765.
18. Raats I.C.J., Van Den Born J., Berden J.H.M. // *Kidney Int.* — 2000. — Vol. 57. — P. 385-400.
19. Setnikar I. // *Arzneimittelforsch.* — 1993. — Vol. 43. — P. 1109-1113.
20. Westling C., Lindahl U. // *J. Biol. Chem.* — 2002. — Vol. 277, №51. — P. 49247-49255.

УДК 547.455.623'233.1:616.61-008.64-036]001.8

ИССЛЕДОВАНИЕ ГИПОАЗОТЕМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ГЛЮКОЗАМИНА ГИДРОХЛОРИДА В УСЛОВИЯХ РЕНАЛЬНОЙ АЗОТЕМИИ

И.А.Зупанец, С.К.Шебеко

Приведены результаты изучения гипоазотемических свойств глюкозамина гидрохлорида в условиях развития экспериментальной острой и хронической почечной недостаточности у белых нелинейных крыс. Полученные данные свидетельствуют, что под влиянием исследуемого аminosахара происходит усиление клубочковой фильтрации, что проявляется снижением содержания мочевины и креатинина в крови животных в 1,5-2,4 раза и повышением клиренса этих веществ в 2,8-4,3 раза. Наибольшую активность данный гексозамин проявил на модели хронической почечной недостаточности на 21 сутки исследования. Таким образом, глюкозамина гидрохлорид в условиях ренальной уремии оказывает гипоазотемическое действие и может использоваться для лечения пациентов с воспалительно-деструктивными заболеваниями почек на фоне почечной недостаточности.

UDC 547.455.623'233.1:616.61-008.64-036]001.8

THE RESEARCH OF GLUCOSAMINE HYDROCHLORIDE HYPOAZOTEMIC PROPERTIES IN THE CONDITIONS OF RENAL AZOTEMIA

I.A.Zupanets, S.K.Shebeko

The results of studying the hypoazotemic properties of glucosamine hydrochloride in the conditions of development of experimental acute and chronic renal failure in white non-linear rats have been presented in the article. The data obtained testify that under the influence of the aminosugar investigated the intensification of the glomerular filtration occurs; it is manifested by decrease of the urea and creatinine content in the blood of animals in 1,5-2,4 times and increase of the clearance of these substances in 2,8-4,3 times. The highest activity of the given hexosamine revealed in the chronic renal failure model in the 21-th day of the research. Thus, glucosamine hydrochloride has a hypoazotemic action in the conditions of the renal uremia and it can be used for treating the patients with the kidney inflammatory-destructive diseases on the background of renal failure.

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

УДК 547.673.6:547.976:57.083.1

## АНТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ ПРИРОДНИХ ТА СИНТЕТИЧНИХ ПОХІДНИХ АНТРАХІНОНУ

І.Л.Дикий, М.С.Журавльов, Т.М.Крючкова, Н.І.Філімонова

Національний фармацевтичний університет

**Проведено мікробіологічний скринінг п'яти синтезованих похідних антрахінону класу алізарину на культурах *S. aureus*, *E. coli*, *B. subtilis*, *Ps. aeruginosa* та *C. albicans*. Всі сполуки виявили різнорівневу антимікробну і антифунгальну активність. Простежена закономірна залежність вираженості антимікробної дії сполук від будови радикалів, які присутні у молекулі антрахінонів, що дозволило проводити зіставлення за визначеною системою аналізу хімічна структура — біологічна активність.**

Серед антимікробних засобів фенольні сполуки посідають важливе місце. Природні та синтетичні похідні антрахінону володіють широким спектром фармакологічної активності. Це підтверджено матеріалами з досвіду народної медицини, а також численними біологічними дослідженнями [3].

Багато антраценпохідних сполук проявляють спрямовану антикокову дію, а саме пригнічують ріст стрептококів та стафілококів. При цьому найбільшу активність проявляють реїн, емодин, алое-емодин, хризофанол, фісціон та їх метоксипохідні. Наприклад, препарат Алоїн, який складається з суміші вільних та глікозидних форм антрахінонів різних видів алое, використовується для лікування ран [12].

Вивчення антимікробної активності похідних антрахінону з ревеня китайського довело їх ефективність по відношенню до збудників сибірської виразки, сінної лихоманки, дифтерії та ін. [6].

Бактерицидну активність проявляє ряд синтетичних похідних антрахінону [1, 9, 14, 18]. Суміші, до складу яких входять похідні антрахінону та бензойна кислота, проявляють бактерицидну активність і можуть використовуватися як консерванти при виготовленні мила, шампунів, миючих та очищуючих засобів [15].

При вивченні антибактеріальних властивостей 10%-го спиртового екстракту листя *Cassia alata* по відношенню до *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella aerogens*, *Pseudomonas aeruginosa* та *Proteus vulgaris* відмічене інгібування названих бактерій [19].

Гідроксіантрахінони, отримані культивацією мікроорганізмів (*Trichoderma*) на поживних середовищах, проявляють активність проти патогенних мікроорганізмів та паразитів [17].

Антимікробну дію похідних антрахінону пояснюють тим, що вони здатні інгібувати біосинтез нуклеїнових кислот та процеси дихання бактерій [3, 18].

Для лікування захворювань, які спричиняються вірусом *Herpes simplex*, *Herpes virus* типу 6, *Cytomegalic* та *Herpes viridae*, використовують алізарин, Na-сіль алізаринсульфо кислоти, хінізарин, 2,6-дигідроксіантрахінон [16]. Проти вірусу *Herpes simplex* використовують алое-емодин, інші антраценпохідні з листя *Aloe vera*, кореневищ *Rheum raponticum*, кори *Rhamnus frangula*, з листя *Cassia angustifolia* [4, 11].

Антрони хризофанолу, емодину, фісціону ефективні при лікуванні різних форм герпесу, псоріазу, екзем та інших інфекцій [2, 5].

Емодин, фісціон та інші похідні антрахінону входять до складу запатентованих фармацевтичних препаратів для лікування вірусних інфекцій, в тому числі гепатиту, герпесу і мононуклеозу [7, 11, 12].

Похідні антрахінону є важливими засобами в боротьбі з грибковими захворюваннями шкіри. З цією метою застосовують природний препарат “Хризаробін” і його синтетичні аналоги, до складу яких входять відновлені похідні антрахінонів, а також препарати “Антралін” (“Дитранол”), “Цирколін” [3].

Із дихлорметанових екстрактів коренів *Morinda lucida* Benth. було вилучено 10 похідних антрахінону, 4 з яких показали активність проти *Candida albicans*. Найбільш активним проти патогенних грибів людини був алізарин-1-метиловий ефір [20]. Запатентовано препарат на основі похідних антрахінону, отриманий із підземних органів *Rumex acetosa*, для лікування захворювань шкіри, викликаних грибами родів *Trichophyton*, *Microsporum* та іншими, а також бактеріями *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* тощо [8].

Екстракт із стручків і насіння *Cassia torosa* володіє захисною, лікувальною та системною фунгіцидною дією. Активними компонентами екстрак-



Антимікробна активність похідних антрахінону

Сполука	Антимікробна активність, мкг									
	S.aureus		E.coli		B.subtilis		Ps. aeruginosa		C. albicans	
	МІК	МБК	МІК	МБК	МІК	МБК	МІК	МБК	МІК	ММК
1,2-Дигідроксіантрахінон	62,5±4,7	135,4±7,2	70,8±6,4	155,6±9,3	110,8±16,6	182,7±25,3	276,4±18,6	267,7±32,5	1500	—
1-Метокси-2-гідроксіантрахінон	110,6±11,5	210,5±20,7	125,5±16,7	228,3±17,7	118,5±10,3	226,7±15,8	137,5±14,7	226,6±17,8	35,8±7,4	135,5±11,7
1-Гідрокси-2-ацетоксіантрахінон	118,4±7,6	196,5±14,3	123,8±10,4	210,6±14,2	110±15,5	218,3±13,7	75,6±5,5	194,7±18,5	28,7±4,8	85,5±7,7
1,2-Дигідрокси-3-гідроксиметилантрахінон	56,7±5,4	78,4±7,3	65,3±6,6	82,5±5,3	58,5±7,8	86,5±5,7	28,4±4,6	32,6±7,2	72,4±8,3	80,5±10,3
1,3-дигідрокси-2-ксиметилантрахінон	120,6±8,3	190,4±11,5	127,6±10,3	218,3±16,6	117,5±12,7	205,3±18,6	123,7±14,5	210,5±18,6	58,7±7,3	128,3±9,5

Примітка:

МІК — мінімальна інгібуюча концентрація;

ту є фісціон та інші гідроксіантрахінони [10]. Екстракт *Rhamnus frangula* володіє протигрибковою активністю по відношенню до *Aspergillus fumigatus* та *Penicillium shigitatum* [4].

Етанольний екстракт із трави звіробою з гомеопатичними концентраціями гіперіцинів в умовах фотоактивації видимим світлом інгібує реплікацію та інфекційний цикл ретровірусів. Сума гіперіцинів із трави різних видів роду Звіробій проявляє антивірусну активність до цілого ряду РНК і ДНК-вмісних вірусів людини і тварин. Доведено, що в концентраціях, менших за 1 мкг/мл, сума гіперіцинів виявляє антивірусну активність щодо вірусів везикулярного стоматиту, простого герпесу, парагрипу. Встановлено, що прості похідні антрахінону (емодин, реїн, алізарин та ін.) мають антивірусні властивості до цитомегаловірусу людини, який викликає хромосомні ушкодження в клітинах [2, 13].

#### Експериментальна частина

Як видно з наведених літературних даних, більшість гідроксіантрахінонів (природних і синтетичних) має широкий спектр антимікробної, антифунгальної та противірусної активності.

У нашій роботі ми провели вивчення антимікробної і мікоцидної активності п'яти синтезованих нами речовин класу алізарину. Для визначення чутливості мікробів до синтетичних похідних антрахінону ми використовували метод двократних серійних розведень. 10 мг кожної з речовин, що вивчались, розчинили в 10 мл диметилсульфоксиду та готували ряд двократних розведень речовин. Розчинник розливали по 2 мл в 10 пробірок. У першу пробірку додавали 2 мл розчину речовини визначеної концентрації, перемішували, після чого переносили 2 мл в наступну пробірку, продовжуючи розведення до передостан-

ньої пробірки, з якої видаляли потім 2 мл; остання десята пробірка служила контролем росту культури. У кожному пробірці з розведенням речовин, що вивчались, і контролем додавали мікробне навантаження з  $5 \times 10^5$  мікробних тіл. Пробірки інкубували при 37°C протягом 18-24 год. Результати розраховували, визначаючи наявність або відсутність росту мікробів у середовищі, що містить різні розведення речовини. Остання пробірка з затримкою росту відповідає мінімальній пригнічуючій концентрації (МПК) речовини у відношенні тестованого штаму та вказує на ступінь його чутливості.

Результати роботи наведені у таблиці.

#### Результати та їх обговорення

Результати здійсненого мікробіологічного скринінгу узагальнені в таблиці, з даних якої видно, що усіх досліджуваних сполук не обходить різномірнева антимікробна активність у сполученні мікробостатичних і мікробоцидних властивостей. При цьому на рівні співставлення за визнаною системою аналізу "хімічна структура — біологічна активність" простежена закономірна залежність вираженості антимікробних властивостей від характеристики радикалів, присутніх у молекулі антрахінонів. Так, було встановлено, що завдяки наявності гідроксигруп 1,2-дигідроксипохідне антрахінону виявляє значущу бактеріостатичну антистафілококову активність. Одночасно бактеріостатичний ефект по відношенню до інших тест-мікробів характеризується фоновими показниками. При цьому слід зазначити, що для 1,2-дигідроксіантрахінону наявність бактеріцидних властивостей представляється неперспективною.

Особливістю 1-метокси-2-гідроксіантрахінону та 1-гідрокси-2-ацетоксіантрахінону слід вважати



певні рівні антифунгальної орієнтації у співвідношенні до показників антибактеріальної активності.

У свою чергу, 1,3-дигідрокси-2-гідроксиметилантрахінон відрізнявся лише фоновими показниками антимікробної активності.

Узагальненим недоліком зазначених похідних антрахінону слід вважати суттєві рівневі розбіжності у співвідношенні мікробіцидних і мікробостатичних властивостей, що дозволяє негативно оцінити перспективність їх подальшого дослідження за антимікробним призначенням.

На відміну від вищеназваних сполук 1,2-дигідрокси-3-гідроксиметилантрахінон за абсолютними рівнями антибактеріальної та антифунгальної властивості, а також за перевагами вибіркової мікробіцидної дії оцінений як перспективний для подальших досліджень. Аналізуючи відносну ефективність зазначеного похідного антрахінону, при-

пустимо, що його антимікробні властивості певною мірою пов'язані з наявністю у хімічній структурі гідроксиметильного радикалу.

#### ВИСНОВКИ

1. Проведено вивчення літературних даних по антибактеріальній, антифунгальній та противірусній активності природних і синтетичних антраценпохідних.

2. Проведено мікробіологічний скринінг п'яти синтетичних сполук антрахінонової природи класу алізарину.

3. Простежена закономірна залежність антимікробної активності сполук, що вивчалися, від їх хімічної будови.

4. 1,2-дигідрокси-3-гідроксиметилантрахінон за абсолютними рівнями антибактеріальної та антифунгальної властивості, а також за перевагами вибіркової мікробіцидної дії оцінений як перспективний для подальших досліджень.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Литвинова Л.А., Андронати С.А., Лемпорт Г.В. и др. // *Хим.-фармац. журн.* — 1983. — Вып. 17, №2. — С. 147-148.
2. Маковецька Е.Ю., Бойко І.І. *Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П.Л.Шупика.* — К., 2000. — С. 665-669.
3. Музычкина Р.А. *Природные антрахиноны, биологические свойства и физико-химические характеристики.* — М.: Фазис, 1998. — 864 с.
4. Музычкина Р.А. // *Матер. междунар. совещания, посвященного памяти В.Г.Минаевой "Физиолого-биохимические аспекты изучения лекарственных растений"*. — Новосибирск, 1998. — С. 135.
5. Музычкина Р.А. // *Всероссийная конференция по химии хинонов и хиноидных соединений. Красноярск, 3-5 июля 1991: Тез. докл.* — Новосибирск, 1991. — С. 175.
6. Нисиока Ицую // *Med. And Drug. J.* — 1983. — Vol. 19, №10. — P. 67-72.
7. Пат. 59-130809 Япония МКИ А 61 К 9/70. *Липкие фармацевтические пластыри / Савагута Марэси, Сасаки Хироаки; Ниттодэнки Коге К.К.* — №58-4878. — Заявл.: 15.01.83. Оpubл.: 27.07.84.
8. Пат. 393723 Япония МКИ<sup>5</sup> А 61 К 35/78. *Препарат для лечения заболеваний кожи / Ватада Ютака (Япония).* — №1-228940. — Заявл.: 04.09.89. Оpubл.: 18.04.91. // *Kokau Tokke Koho. Ser. 3 (2).* — 1991. — Vol. 30. — P. 191-195.
9. Пат. 61-233627 Япония МКИ<sup>4</sup> А 61 К 35/78. *Препарат для подавления дегрануляции мастоцитов / Накагама Каудзия, Ока Сюити и др.; Коге Индзуцу.* — №60-76176. — Заявл.: 17.03.85. Оpubл.: 17.10.86.
10. Пат. 59-157008 Япония МКИ<sup>4</sup> А 01 N 65/00. *Фунгицид, содержащий в качестве активного компонента органический экстракт семян и стручков кассии / Ямаздки Хироко, Ямасита Норихиса, Куда Йосио, Миякадо Масакадзу; Сумитомо Кагаку Коге К.К.* — №58-33643. — Заявл.: 28.02.83. Оpubл.: 06.09.84.
11. Пат. 4670265 США МКИ А 61 К 35/78; А 61 К 31/12. *Aloe-emodin and other anthraquinones and anthraquinones like compounds from plants virucidal against Herpes simplex viruses / Sydiskis Robert Y., Owen David G.* — №674677. — Заявл.: 26.11.84. Оpubл.: 2.06.87.
12. Пат. 5356811 США МКИ<sup>5</sup> С 07 G 17/00. *Method of processing stabilized Aloe vera gel obtained from the whole aloe vera leaf / Coast Billy.* — №60237. — Заявл.: 10.05.93. Оpubл.: 18.10.94; НКИ 435/267.
13. Пат. 5356811 США МКИ<sup>5</sup> А 61 К 35/78. *Pharmaceutical compositions having antiviral activity against human cytomegalovirus / Hughes Bronwyn G., Wood Steven G.; Mudrock International Corp.* — А 01 N 65/00. №60237. — Заявл.: 10.05.93. Оpubл.: 18.10.94; НКИ 435/267.
14. Пат. 4499071 США МКИ<sup>4</sup> А 01 N 33/02, А 01 N 77/02. *Synergistic preservative compositions / Borovian Gayle E.; Lever Brothers Co.* — №576286. — Заявл.: 02.02.84. Оpubл.: 12.02.85.
15. Пат. 4540570 США МКИ<sup>4</sup> А 01 N 33/02, А 01 N 77/02. *Synergistic preservative compositions / Borovian Gayle E.; Lever Brothers Co.* — №666023. — Заявл.: 29.10.84. Оpubл.: 10.09.85.
16. Пат. 4013023 ФРГ МКИ<sup>5</sup> А 61 К 31/19. *Применение производных антрахинона для профилактики и терапии вирусных болезней / Г.Май, Х.Леонард, Х.Отт.* — Заявл.: 25.06.91. Оpubл.: 07.01.93.

17. *Betina Vladimir. Sposob pripravi Zemi sekundarnych metabolitov antrachinonoveho typu. A.C. 245159 ЧССР, МКИ С 12 Р 15/00. №9012-83. — Заявл.: 02.12.83. Онубл.: 15.10.87.*
18. *Guerin Y.C., Reveillere H.P. //Ann. Pharm. Fanc. — 1984. — №7. — P. 553-559.*
19. *Palani Chamy S., Amala Bhaskar T., Nagarajan S. // Fitoterapia. — 1991. — Vol. 62, №3. — P. 249-252.*
20. *Rath G., Ndonzao M., Hostettmann K. // Int. J. Pharmacognosy. — 1995. — Vol. 33, №2. — P. 107-114.*

---

УДК 547.673.6:547.976:57.083.1

АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРИРОДНЫХ И СИНТЕТИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДНЫХ АНТРАХИНОНА

И.Л.Дикий, Н.С.Журавлев, Т.Н.Крючкова, Н.И.Филимонова  
Проведенный микробиологический скрининг пяти синтезированных производных антрахинона класса ализарина на культурах *S. aureus*, *E. coli*, *B. subtilis*, *Ps. aeruginosa* и *C. albicans* подтвердил наличие антибактериальной и антифунгальной активности изучаемых веществ. Осуществлен анализ “структура — активность” в ряду изучаемых соединений, выявлены отдельные закономерности такой зависимости. Перспективным для дальнейших исследований в качестве антимикробного средства по уровням антибактериальной активности определен 1,2-дигидрокси-3-гидроксиметилантрахинон.

---

UDC 547.673.6:547.976:57.083.1

THE ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF NATURAL AND SYNTHETIC ANTHRAQUINONE DERIVATIVES

I.L.Dikiy, N.S.Zhuravlyov, T.N.Kryuchkova, N.I.Filimonova  
The microbiological screening of five anthraquinone derivatives of alizarine group synthesized on the cultures of *S. aureus*, *E. coli*, *B. subtilis*, *Ps. aeruginosa* and *C. albicans* has proven the presence of antibacterial and antifungal activity of the substances studied. The “structure — activity” analysis has been carried out among the compounds under research and some regularities of such dependence have been revealed. 1,2-dihydroxy-3-hydroxymethylantraquinone has been chosen to be promising for further research as an antimicrobial agent by its levels of antibacterial activity.

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

УДК 615.45:616.31

## МІКРОБІОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ СТОМАТОЛОГІЧНИХ ЛІКУВАЛЬНИХ ДИСКІВ “НАФТАТРИН”

Ю.С.Маслій, І.А.Єгоров, І.Л.Дикий, В.І.Гризодуб

Національний фармацевтичний університет

**Проведені дослідження з вивчення антимікробної активності препарату “Нафтатрин” і його складових. В умовах проведення випробування препарат можна охарактеризувати як такий, що має антимікробну дію. Обґрунтовано включення у рецептурний склад стоматологічних лікувальних дисків фториду натрію та моногліцеридів дистильованих з їх відповідними антимікробними властивостями. Визначено рівень мікробіологічної чистоти препарату і доведено, що у зразках дисків відсутній ріст бактерій родини Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa і Staphylococcus aureus, а загальна кількість мікроорганізмів у 1 г препарату знаходиться у межах норм, що відповідає вимогам ДФУ (бактерій — 30, грибів — 10).**

Згідно з даними літератури до основних стоматологічних захворювань відносяться хвороби твердих тканин зуба і захворювання пародонту [3, 10, 16, 18].

Хвороби твердих тканин зуба досить різноманітні. До них відносяться карієс зубів і некарієзні ураження [3, 10]. Так як некарієзні ураження зубів мають багато подібних симптомів клінічного перебігу з карієсом, особливо в початковому періоді захворювання, для яких характерна демінералізація емалі, для їх усунення слід застосовувати загальні методи профілактики і лікування [3, 10].

Часто при таких патологіях з’являється гіперестезія твердих тканин зуба — підвищена больова чутливість до дії температурних, хімічних і механічних подразників. Вона не тільки завдає страждань хворим, але часом робить стоматологічні маніпуляції нездійсненними.

Ефективність лікування ортопедичних хворих полягає у виготовленні якісних зубошелепних протезів і апаратів [6, 10, 21]. Також більшість людей похилого віку внаслідок старіння, тобто вже зі зниженою імунологічною реактивністю, носять протези у ротовій порожнині [6, 21]. Відомо, що ефективною у функціональному та естетичному відношенні конструкцією по заміщенню дефектів зубних рядів є незйомні протези. Проте процес підготовки зубів під незйомні протези включає в себе їх препарування, яке супроводжується больо-

вими відчуттями та гіперестезією твердих тканин вже препаративаних зубів. Тому головною задачею є знеболювання твердих тканин при препаруванні зубів під незйомні елементи конструкцій протезів і апаратів, захист препаративаних зубів від шкідливого впливу різних агресивних середовищ, а також застосування якісних методів профілактики і лікування гіперестезії твердих тканин зубів [3, 10].

Але при підготовці зубів під незйомні протези, а також при карієсі зубів можуть виникати запальні процеси у порожнині рота.

Одним з визначальних показників, які характеризують якість стоматологічних препаратів, є їх мікробіологічна чистота. Високий рівень мікробної контамінації становить значну загрозу як для стабільності препарату, так і для людини [1, 8, 12, 14].

Аналіз літератури і наші дослідження свідчать, що в лікарських препаратах найчастіше присутні мікроорганізми, широко розповсюджені в навколишньому середовищі [1, 2, 4, 19]. Типовими представниками мікрофлори готових лікарських форм є різноманітні спороутворюючі та аспорогенні палички, коки, дріжджові і цвілеві гриби.

Тверді тканини зубів схильні до руйнівної дії бактерій за рахунок екзо- та ендотоксинів, що виробляються мікробами-руйнівниками. Гриби чинять руйнівну дію на зуби, виділяючи органічні кислоти — лимонну, щавлеву, бурштинову, оцтову, глюконову, молочну тощо в концентраціях, які складають до 50% загальної кількості цукру, що вживається [7, 15].

У зв’язку з цим велике значення у профілактиці та лікуванні захворювань твердих тканин зубів відводять препаратам, які мають антимікробну активність по відношенню до мікроорганізмів ротової порожнини.

Об’єктами дослідження є стоматологічні лікувальні диски (СЛД), які застосовуються при лікуванні гіперестезії твердих тканин зубів, для профілактики карієсу та в якості знеболюючого засобу при препаруванні зубів під незйомні протези.

Враховуючи вищевикладене, при розробці технології виготовлення стоматологічних лікувальних дисків поряд з технічними ознаками важли-

вого значення набуває надання препарату антимікробних властивостей, що підпорядковано контактному антимікробному впливу на патогенну та умовно патогенну флору ротової порожнини. Перш за все, такий препарат повинен виявляти антимікробну активність відносно піогенних коків, грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів, котрі є транзиторними мікробами з патогенними ознаками.

Метою роботи було проведення досліджень з вивчення антимікробної активності і мікробіологічної чистоти препарату “Нафтатрин” і його складових.

#### Експериментальна частина

Як відмічалось вище, об’єктом нашого дослідження є препарат “Нафтатрин” у вигляді стоматологічних лікувальних дисків.

У момент імпрегнації лікувального диску у тверді тканини зубів препарат стикається з рідиною і тканинами порожнини рота, тому нами вивчалися бактерицидні властивості композиції та її складових частин.

До складу препарату “Нафтатрин” ми включили сполуки з ознаками антимікробних властивостей — фторид натрію і моногліцериди дистильовані (МГД).

Обґрунтовуючи використання фториду натрію, слід зазначити, що він відноситься до похідних фтору — найбільш активних у антимікробному відношенні галогенів. Останнє прогнозує реалізацію санаційних антимікробних ефектів у ротовій порожнині.

У стоматології найбільш широко застосовуються препарати фтору, які використовуються як для знеболювання твердих тканин зубів у ортопедії, так і з метою профілактики карієсу у терапевтичній практиці. Найбільш часто у стоматологічній терапії та профілактиці карієсу використовується дозволений до клінічного застосування фторид натрію, використовуваний у різних концентраціях і лікарських формах. Доведено, що із фториду натрію фтор включається в демінералізовану емаль у більшій кількості, ніж з інших сполук, що дає можливість створювати його оптимальні терапевтичні концентрації [9, 13].

Є кілька гіпотез щодо механізму профілактичної та знеболювальної дії фтору. Відповідно до першого, фториди взаємодіють з одним із основних мінеральних компонентів зубних тканин — гідроксіапатитом, утворюючи гідроксифторапатит. Отримана сполука є більш стійкою до впливу кислот. При її утворенні відбувається ущільнення емалі, проникність емалі знижується. У підсумку вона стає менш чутливою до впливу зовнішніх факторів та підвищується резистентність зуба до карієсу.

Другою істотною причиною протикарієзного впливу фторидів є належність натрію фториду до

групи десорбентів — препаратів, які порушують адсорбцію бактерій на поверхні зуба, тобто вони чинять пригнічуючу дію на ріст і обмін речовин мікрофлори порожнини рота. На мікробіологічному рівні це пов’язане з активним інгібуючим впливом фторидів на фермент вуглеводного обміну мікробів-контамінантів (гліколіз) — фосфоенолпіруваткіназу.

Поряд з технологічними ознаками доцільність включення моногліцеридів дистильованих у стоматологічні препарати полягає у здатності пригнічувати активність мікробних ферментів [17].

Тому на першому етапі ми вважали за необхідне вивчення антимікробного потенціалу натрію фториду і МГД. Визначення антимікробної активності проводили методом “колодязів” (метод дифузії в агар), що ґрунтується на здатності активно діючих речовин дифундувати в агарове середовище, яке попередньо засівають досліджуваною тест-культурою. Результати оцінювали за зонами затримки росту культур навколо “колодязів”.

Як тест-штами використовували еталонні штами із американської типової колекції культур мікроорганізмів: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 F-1, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Candida albicans* ATCC 885-653, а також клінічні штами *Klebsiella pneumoniae* 18141 та *Streptococcus mitis* 124. В експериментах використовували однодобові культури мікроорганізмів, вирощених на щільних поживних середовищах — м’ясо-пептонному агарі (для бактерій) і агарі Сабуро (для *Candida albicans*).

Мікробне навантаження складало  $1 \cdot 10^7$  КУО на 1 мл середовища. Про рівень антимікробної активності експериментальних зразків судили за діаметром зони затримки росту мікроорганізмів навколо лунки, оцінюючи результати за такою шкалою: діаметр зони затримки росту мікроорганізму 11-15 мм — слабкочутливий штам; 15-25 мм — чутливий штам; більше 25 мм — високочутливий штам.

Дослідження проводили в шестикратних повторях відносно кожної тест-культури. Статистичну обробку результатів дослідження проводили за критерієм Стьюдента ( $P < 0,5$ ).

З метою визначення рівня мікробної контамінації препарату нами були проведені випробування мікробіологічної чистоти згідно з вимогами ДФУ для нестерильних лікарських засобів. Оцінка ступеня мікробної контамінації препарату включала: визначення загальної кількості бактерій і грибів в 1 г препарату та встановлення відсутності бактерій родини *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* і *Staphylococcus aureus*.

В умовах проведення випробування препарат можна охарактеризувати як такий, що чинить антимікробну дію.

Таблиця 1  
Визначення антимікробної активності  
натрію фториду і МГД

Тест-культури	Діаметр зони затримки росту мікробів (мм)	
	фторид натрію	МГД
<i>Escherichia coli</i>	22,00±0,10	11,00±0,18
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	34,20±1,40	11,00±0,15
<i>Staphylococcus aureus</i>	25,00±0,15	22,00±0,10
<i>Streptococcus mitis</i>	23,00±0,05	21,00±0,05
<i>Bacillus subtilis</i>	19,00±0,05	24,00±0,25
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	20,00±0,25	16,50±0,22
<i>Candida albicans</i>	16,00±0,28	15,00±0,18

Загальне число життєздатних аеробних мікроорганізмів у готових лікарських засобах для застосування у ротовій порожнині (категорія 2) повинно становити у 1 г препарату не більше 100 бактерій і грибів (сумарно) [5].

#### Результати та їх обговорення

Мікробіологічні дослідження препарату “Нафтатрин” проведені нами на базі кафедри мікробіології, вірусології та імунології НФаУ під керівництвом проф. Дикого І.Л.

Результати вивчення антимікробної активності складових препарату фториду натрію і моногліцеридів дистильованих наведені у табл. 1.

До позитивних ознак фториду натрію належить, перш за все, те, що він здатен до бактерицидної дії на цю мікрофлору, що характеризує його як препарат з антисептичними властивостями і є визначальним фактором для включення цієї речовини до складу стоматологічних лікувальних дисків.

Проведені досліди показали, що фторид натрію володіє задовільною антимікробною активністю відносно усіх штамів досліджуваних мікроорганізмів. Так, по відношенню до синьогнійної палички зона затримки росту мікроорганізмів для натрію фториду становила 34,20±1,40 мм, до стафілокока — 25,00±0,15 мм, стрептокока — 23,00±

Таблиця 2

Результати вивчення антимікробної активності  
препарату “Нафтатрин”

Тест-культура	Антимікробна активність, мм
<i>Escherichia coli</i>	19,00±0,10
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	29,05±0,15
<i>Staphylococcus aureus</i>	22,00±0,05
<i>Streptococcus mitis</i>	20,15±0,05
<i>Bacillus subtilis</i>	16,15±0,18
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	17,00±0,10
<i>Candida albicans</i>	14,00±0,15

±0,05 мм, до кишкової палички — 22,00±0,10 мм, клебсієли — 20,00±0,25 мм та сінної палички — 19,00±0,05 мм (табл. 1). Саме ці збудники етіологічно відповідні за виникнення і розвиток запальних змін у тканинах пародонту [2, 4, 11, 20]. Для моногліцеридів дистильованих антимікробна активність становила: *Staphylococcus aureus* — 22,00±0,10 мм, *Bacillus subtilis* — 24,00±0,25 мм, *Streptococcus mitis* — 21,00±0,05 мм, *Klebsiella pneumoniae* — 16,50±0,22 мм та *Candida albicans* — 15,00±0,18 мм. Повністю відсутня активність по відношенню до *Escherichia coli* та *Pseudomonas aeruginosa*.

Таким чином, проведені дослідження показують, що натрію фторид та МГД належать до антимікробоздатних сполук і за спектром притаманної антимікробної активності доповнюють одне одного. Останнє твердження є мікробіологічним обґрунтуванням для включення у рецептурний склад СЛД фториду натрію та моногліцеридів дистильованих. Не менш важливим було обґрунтування кількісного співвідношення цих речовин у рецептурі розроблених СЛД.

На підставі проведених мікробіологічних досліджень було показано, що у рецептурному складі препарату “Нафтатрин” оптимальним співвідношенням фториду натрію і МГД є концентрації 26% та 23,5%.

Вивчення антимікробної здатності отриманого препарату проведено по всіх тих мікробіологічних моделях, які були використані для попередніх досліджень. Дані наведені у табл. 2.

Таким чином, встановлено, що у структурі СЛД сукупність концентрацій натрію фториду і моногліцеридів дистильованих є оптимальним, про що свідчить відсутність статистично значимих розходжень.

За результатами проведених досліджень ми можемо зробити висновок, що препарат “Нафтатрин” на поліетиленпарафіновій основі відрізняється антимікробними властивостями за рахунок вмісту фториду натрію та МГД з вираженими антисептичними властивостями і антибактеріальною здатністю у відношенні транзиторної патогенної мікрофлори рота, що забезпечує ефективність його застосування у ротовій порожнині.

Паралельно був досліджений рівень мікробіологічної чистоти СЛД.

Результати дослідження мікробіологічної контамінації препарату наведені у табл. 3.

Таким чином, одержані дані свідчать про те, що у зразках дисків відсутній ріст бактерій род. *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* і *Staphylococcus aureus*, а загальна кількість мікроорганізмів у 1 г препарату знаходиться у межах норм, що відповідає вимогам ДФУ.

Тому ми можемо зробити висновок, що такий результат пов'язаний з розробленою оптималь-

Мікробіологічна контамінація досліджуваних зразків СЛД “Нафтатрин”

Найменування	Загальна кількість у 1 г препарату		Наявність бактерій род. Enterobacteriaceae, Ps. aeruginosa і Staph. aureus
	бактерій	грибів	
Норми	не більше 100 мікроорганізмів (бактерій і грибів разом)		не допускаються
СЛД нестерилізовані	30	10	немає

ною технологією виготовлення препарату (температура виготовлення дисків складає 105-110°C) та зі специфічними властивостями основи і діючих речовин складу препарату (включення у склад фториду натрію і МГД з відповідними антимікробними властивостями), що підтверджує самостерилізуючу здатність препарату.

Мікробіологічні показники зразків препарату “Нафтатрин” досліджувалися також у процесі зберігання у різних упаковках (у поліетиленових пакетах та скляних банках). Препарат після дворічного терміну зберігання у герметично закритій

тарі відповідає вимогам по всіх показниках, передбачених у проекті АНД.

#### ВИСНОВКИ

1. Досліджені антимікробні властивості натрію фториду і моногліцеридів дистильованих. Показано, що при задовільних показниках досліджувані сполуки виявляють переважно мікробоцидну дію на чутливі мікроорганізми.

2. Розроблено технологію і склад препарату “Нафтатрин”. Показано, що завдяки вмісту натрію фториду і МГД препарат володіє здатністю до санації транзиторних мікроорганізмів ротової порожнини.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Барашев П.П., Василевская В.Ю. Микробная чистота нестерильных лекарственных средств и пути ее повышения: Химико-фармацевтическая промышленность. Обзорная информация. Вып. 1. — М.: ЦБНТИ Мин. мед. пром., 1985. — 32 с.
2. Боровский Е.В., Данилевский Н.Ф. Атлас заболеваний слизистой оболочки полости рта. — М.: Медицина, 1991. — 360 с.
3. Боровский Е.В., Леонтьев В.К. Биология полости рта. — М.: Медицина, 1991. — 304 с.
4. Василенко З.С. Функциональные и микробиологические изменения в слизистой оболочке полости рта: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — К., 1977. — 20 с.
5. Державна фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”. — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
6. Закон М.Л., Овруцкий Г.Д., Пясецкий М.И. Практическая геронтостоматология и гериатрия. — К.: Здоров'я, 1993. — 264 с.
7. Кобзарь А.И., Гризодуб А.И. // Фармаком. — 1995. — №11-12. — С. 8-12.
8. Кобзарь А.И., Кемерова Е.Г. // Фармаком. — 1999. — №2. — С. 52-55.
9. Фтор в профилактической стоматологии: Метод. рекоменд. / Сост. Э.М.Мельниченко. — Мн: МГМИ, 1997. — 27 с.
10. Яковлева В.И. Диагностика, лечение и профилактика стоматологических заболеваний. — Мн: Вышейш. шк., 1994. — 300 с.
11. Carranza F.A., Newman M.N. Clinical periodontology. — Philadelphia, 1996. — 470 p.
12. Flemming F. Parodontologie. — Stuttgart — New York, 1993. — 320 p.
13. Goodson J.M. // Periodontal 2000. — 1994. — Vol. 5. — P. 142-168.
14. Greenstein G. // J. Periodontol. — 1992. — №63. — P. 118-130.
15. Hach B., Lehri S., Niedermeier W. // Dtsch. Zahnarztl. Z. — 1998. — Bd. 33, №4. — S. 238-242.
16. Haffajee A.D., Socransky S.S. // Periodontol 2000. — 1994. — №5. — P. 78-111.
17. Kidd E., Joyston S. Essentials of Dental diseases and its management. — Oxford University Press, 1997. — P. 114-116.
18. Knight H.C., Hanes P.G. // J. Amer. Dent. Ass. — 1986. — Vol. 113, №3. — P. 431-436.
19. Mitchell D., Mitchell L. Oxford handbook of clinical dentistry. — Oxford University Press, 1999. — 804 p.
20. Newman M.G., Flemming T.F., Nachnani S. et al. // J. Periodontol. — 1990. — Vol. 61. — P. 427-433.
21. Seymour R.A., Heasman P.A. // J. Dent. — 1995. — №6. — P. 267-277.

УДК 615.45:616.31

## МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЛЕЧЕБНЫХ ДИСКОВ “НАФТАТРИН”

Ю.С.Маслий, И.А.Егоров, И.Л.Дикий, В.И.Гризодуб

Проведены исследования по изучению антимикробной активности препарата “Нафтатрин” и его составляющих. В условиях проведения испытания препарат можно охарактеризовать как “проявляющий противомикробное действие”. Обосновано включение в рецептурный состав стоматологических лечебных дисков фторида натрия и моноглицеридов дистиллированных с их соответствующими антимикробными свойствами. Определен уровень микробиологической чистоты препарата и доказано, что в образцах дисков отсутствует рост бактерий семейства Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa и Staphylococcus aureus, а общее количество микроорганизмов в 1 г препарата входит в пределы норм, что отвечает требованиям ГФУ (бактерий — 30, грибов — 10).

UDC 615.45:616.31

## THE MICROBIOLOGICAL RESEARCH OF “NAPHTATRIN” DENTAL MEDICINAL DISKS

Yu.S.Masliy, I.A.Yegorov, I.L.Dikiy, V.I.Grizodub

The research in studying the antimicrobial activity of “Naphtatrin” drug and its constituents has been carried out. In the process of studies the drug can be described as “revealing the antimicrobial action”. The inclusion of dental medicinal disks of sodium fluoride and MGDs distilled with their corresponding antimicrobial properties in the formulation has been proven. The level of the drug’s microbiological purity has been determined and it has been proven that in the samples of disks the growth of such bacteria as Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa and Staphylococcus aureus is absent, and the total amount of microorganisms in 1 g of the drug is in the range of the norm that corresponds to the Ukrainian State Pharmacopoeia requirements (bacteria — 30, fungi — 10).

Довідник “ВФ”

12-13 жовтня 2006 року на базі Національного фармацевтичного університету відбулася **II Міжнародна науково-практична конференція “Створення, виробництво, стандартизація, фармакоекономічні дослідження лікарських засобів та біологічно активних добавок”**, організаторами якої виступили МОЗ України та НФаУ. У конференції взяли участь 200 учасників з 25 підприємств та ВНЗ, зокрема Національний фармацевтичний університет, Запорізький державний медичний університет, Івано-Франківський державний медичний університет, Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика, ДНУ НТК “Інститут монокристалів” (м. Харків), Інститут хімії високомолекулярних сполук НАН України, Інститут урології АМН України (м. Київ), ДНЦЛЗ (м. Харків), Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я.Данилевського (м. Харків), Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я.Горбачевського, ЗАО “Технологічний парк “Інститут монокристалів” (м. Харків), Київський національний університет технології та дизайну, ЗАТ НВЦ “Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод” (м. Київ), ЗАТ “Фармацевтична фірма “Дарниця” (м. Київ), Державна податкова адміністрація Харківської області, СУ ДУМВС України в Харківській області, Державна служба лікарських засобів і виробів медичного призначення (м. Київ), Управління інформаційних технологій при ДУМВС України в Харківській області, Податкова міліція ДПА в Харківській області, Державний фармакологічний центр МОЗ України (м. Київ), КП “Ліки України” (м. Чернігів), Комітет з контролю наркотиків МОЗ України (м. Київ), Аптека №228 (м. Суми), фірма “Ranbaxy” (м. Київ), Ленінський районний суд (м. Харків).

Відкрив конференцію та з вітальним словом виступив ректор НФаУ, член-кор. НАН України, професор В.П.Черних. На пленарному засіданні було проголошено 10 доповідей. У програмі конференції — 11 секційних засідань, а саме: “Синтез фізіологічно активних речовин”, “Вивчення лікарських рослин та створення фітопрепаратів”, “Стандартизація ліків. Фармацевтичний та хіміко-токсикологічний аналіз”, “Розробка та впровадження у виробництво ЛЗ”, “Сучасні технології виробництва лікарських засобів”, “Доклінічне та клінічне вивчення нових лікарських засобів”, “Організаційно-економічне обґрунтування створення та використання лікарських засобів”, “Маркетинг та фармакоэкономика на етапах створення, реалізації та використання лікарських засобів”, “Управління у сфері обігу лікарських засобів”, “Фармакоінформатика”, “Фармацевтичне право та судова фармація”. За матеріалами доповідей надруковані тези, збірка яких увібрала 317 наукових робіт.

Конференція зібрала широке коло науковців і практичних працівників, що викликало великий інтерес до представленої тематики. Учасники та гості виказали бажання в регулярному проведенні таких заходів.



## ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

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

УДК:615.015.32.:616-08"71"

### ПРОБЛЕМИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ РОЗВИТКУ ГОМЕОПАТИЧНОГО МЕТОДУ ЛІКУВАННЯ

О.І.Тихонов, Н.А.Чорна, Т.В.Жукова

Національний фармацевтичний університет

**Гомеопатія — це різновид медичної регулюючої терапії, яка стимулює і оновлює захисні функції організму. Мета гомеопатії в тому, щоб вплинути на внутрішні процеси в організмі, використовуючи лікарські засоби, індивідуально підібрані для кожної людини. Гомеопатія — це один з найбезпечніших методів лікування не хвороби, а самого хворого. Лікарські речовини, які використовуються в гомеопатії, стимулюють захисні функції організму, не впливаючи на інші органи і системи організму. Застосування гомеопатичних методів лікування впродовж двохсотлітньої практики виявило себе достатньо ефективно.**

Основною системою охорони здоров'я в більшості країн є загальна практика та сімейна медицина. Протягом останніх років використання методів нетрадиційної медицини у світі зростає.

На сьогоднішній день гомеопатичний метод лікування є широко використовуваним у сфері медицини. У більшості країн у навчальних закладах існує такий вид спеціалізації як гомеопатія. Так, у Німеччині працюють понад 5000 лікарів з кваліфікацією "гомеопат". Більше 70% лікарів інших спеціальностей призначають гомеопатичні ліки.

З 80-х рр. ХХ сторіччя у США обсяг реалізації гомеопатичних ліків мав тенденцію до стійкого зростання і в 1992 р. склав 200 мільйонів доларів, а за останні роки збільшився на 25%. Така ж хвиля охопила інші країни, зокрема, Аргентину, Бразилію, Бельгію, Грецію, Італію, Мексику, Швейцарію. З 1981 р. спостерігалось відродження гомеопатії у колишніх соціалістичних країнах (Чеській Республіці, Угорщині, Польщі, Румунії), у республіках колишнього Радянського Союзу (Росії, Грузії, Прибалтиці). Перша згадка про гомеопатію в Україні пов'язана з ХІХ сторіччям, коли у Києві була відкрита перша гомеопатична аптека, а в

Харкові, Одесі, Чернігові, Полтаві були створені товариства послідовників гомеопатії.

Гомеопатичні ліки чинять глибокий, всебічний вплив на організм людини [2, 11]. Вони стимулюють його захисні сили, підвищують реактивність, не порушуючи функції інших органів і систем. Таким чином, гомеопатичні ліки мають здатність ефективно діяти не лише на прояви самого захворювання, але й на причину його виникнення [11]. Двохсотлітня практика довела високу ефективність гомеопатичного методу лікування. Адже основа цього процесу полягає в інтенсивності видалення токсичних речовин і радіоактивних ізотопів, які накопичуються в організмі людини під час її життєдіяльності. Таким чином, гомеопатія сприяє збереженню здоров'я в тяжких екологічних і професійних умовах, допомагає відновлювати силу після фізичного або розумового навантаження. Висока ефективність, відсутність протипоказань, побічного ефекту і звикання дають можливість пацієнтам успішно застосовувати гомеопатичні препарати з перших днів життя до глибокої старості [5, 8].

Сьогодні гомеопатичний метод лікування став варіантом вибору профілактики і лікування гострих і хронічних хвороб. Тисячі людей у всьому світі оцінили його, віддаючи перевагу індивідуально підібраним гомеопатичним препаратам над хімічними засобами. Адже завдання наближення гомеопатичної допомоги хворим вирішується шляхом створення гомеопатичних препаратів, які мають чіткі показання до застосування. У гомеопатії важливу роль відіграє дозування. Дози в гомеопатії розраховані так, щоб навіть людина, яка має алергію на компонент препарату, могла його використовувати. Тому що сотенне або вище розведення містить лише інформацію про препарат у малих дозах, що сприяє коректному впливу, не викликаючи негативної реакції організму на алерген [7, 13].



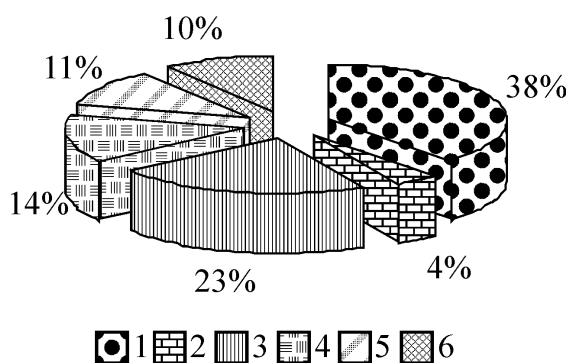


Рис. 1. Кількісне співвідношення гомеопатичних препаратів закордонних та вітчизняних виробників на фармацевтичних ринках: 1 – США (38%); 2 – України (4%); 3 – Німеччини (23%); 4 – Росії (14%); 5 – Швейцарії (11%); 6 – Австрії (10%).

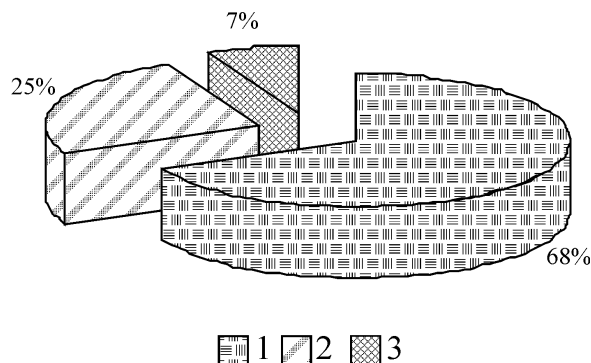


Рис. 3. Види сировини для приготування гомеопатичних препаратів: 1 – рослинного походження (68%); 2 – мінерального походження (25%); 3 – тваринного походження (7%).

За останні 15 років об'єм виробництва гомеопатичної продукції у більшості країн виріс майже у 10 разів. Кількість гомеопатичних препаратів, які виробляються за кордоном, на сьогодні складає 5-10 тисяч позицій.

На фармацевтичному ринку України з'явилась велика кількість гомеопатичних ліків закордонних фірм, таких як "Бітнер", "Німецький гомеопатичний союз", "Хеель", "Хомвіора", "Буарон" та інші, але в останні роки починають з'являтися гомеопатичні препарати, які розроблені та випускаються вітчизняними фірмами ("Національний гомеопатичний союз", "Арніка") [6]. Але кількість їх, незважаючи на прогресуючий показник виробництва порівнюючи з попередніми роками, поки що незначна (рис. 1).

З наведених даних, представлених на діаграмі (рис. 1), які є приблизними, видно, що для України проблема створення і виробництва гомеопатичних препаратів є актуальною.

На сучасному фармацевтичному ринку гомеопатичні препарати представлені у вигляді гранул, таблеток, крапель, мазей, розчинів, супозиторіїв, крему, сиропів, олій тощо (рис. 2).

Арсенал гомеопатичних лікарських засобів налічує приблизно 2000 найменувань. Однак у но-

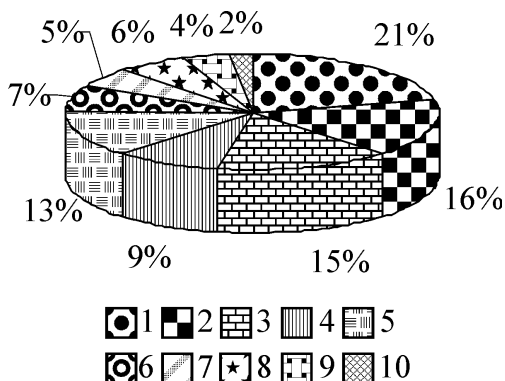


Рис.2. Лікарські форми гомеопатичних препаратів на фармацевтичному ринку: 1 – гранули (21%); 2 – таблетки (16%); 3 – краплі (15%); 4 – мазі (9%); 5 – розчини (13%); 6 – супозиторії (7%); 7 – креми (5%); 8 – сиропи (6%); 9 – олії (4%); 10 – інші (2%).

менклатуру гомеопатичних лікарських засобів, описаних у керівництві і затверджених наказом МОЗ УССР за №165 від 03.08.1989 р., входить більш ніж 500 найменувань, додаткових — 236 найменувань [1].

З усіх видів сировини, які використовуються для приготування гомеопатичних лікарських препаратів, деякі речовини є специфічними і застосовуються тільки для приготування в гомеопатії (болиголов, графіт, жаба, кактус, мухомор, сепія, туя та інші) [4].

Як джерела для приготування гомеопатичних препаратів використовують сировину, наведену на рис. 3.

Номенклатура рослинних засобів, які використовуються в гомеопатичній практиці, постійно поповнюється. Прикладом може служити раувольфія, котра після випробувань була включена в гомеопатичну номенклатуру. З 349 найменувань лікарської рослинної сировини більше 500 видів зростає в Україні, приблизно 50 — культивується, інші види є екзотичними (зерна кавового дерева, трава ложечниці аптечної, кореневище з коренями дицентри канської). Тільки для 182 видів рослин (54% від загального числа видів, наведених у керівництві В.Швабе) розроблена нормативно-технічна документація, з них 26% найменувань включені в Державний реєстр лікарських засобів і дозволені до застосування у науковій медицині. Це пояснюється тим, що в гомеопатичній і офіційній медицині не завжди співпадають види рослини, сировини, а також час їх заготовки [6].

Мінеральні речовини відіграють важливу фізіологічну роль в організмі людини. Вони входять до складу всіх клітин і соків, обумовлюють структуру клітин і тканин, беруть участь у процесах міжклітинного обміну, впливають на колоїди тканин, тонізують ферментативні процеси організму, підтримують осмотичний тиск на певному рівні тощо. В організмі вони знаходяться у різних формах: у вигляді нерозчинних і недисоційованих сполук, зв'язаних з органічними речовинами або адсорбованими колоїдами, а також в іонізованій формі.

Вплив іонізованих елементів і їх сполук на всі процеси організму особливо великий [12, 13].

Як сировину тваринного походження використовують, як правило, виділення тварин у визначений період їх розвитку, секрет деяких органів, витяжки з органів здорових молодих тварин, а також з патологічно змінених тканин тварин і людини. Окрім бджолиної і зміїної отрут використовують таку сировину та об'єкти тваринного походження, як морська губка, шпанські мушки, павуки та ін.

З вищенаведеного видно, що база сировини для створення гомеопатичних лікарських засобів є невичерпною і не є причиною низького рівня розвитку виробництва цих засобів в Україні. А майбутнє гомеопатії залежить від багатьох факторів, до числа яких входять і відношення з офіційною медициною. Бурхливий розвиток виробництва антибіотиків, сульфаніламідних та інших препаратів призвело до народжування неповноцінних дітей. А при прийомі антибіотиків у дітей розвивається дисбактеріоз та інші захворювання, які потім формують загальний стан молодого організму [3, 13].

Існуючі положення змусили пацієнтів шукати інші, нетрадиційні методи лікування. Тому застосування гомеопатії як альтернативного методу лікування дуже доречно.

Кінець ХХ — початок ХХІ в гомеопатії позначився проведенням великої кількості фундаментальних дослідів за такими напрямками: 1) вивчення механізму дії гомеопатичних засобів; 2) доведення дії динамізованих препаратів; 3) фармакодинаміка і фармакокінетика однокомпонентних і комплексних гомеопатичних ліків; 4) вивчення попиту і збуту на гомеопатичному ринку; 5) порівняльна характеристика гомеопатичних і офіційних лікарських засобів.

Ситуація з гомеопатією в Україні є невизначеною. Але разом з цим на сьогоднішній день у Києві, Одесі, Донецьку, Харкові та інших містах поступово з'являються гомеопатичні аптеки, центри, які сьогодні є провідниками гомеопатичної системи лікування. В одній з аптек м. Донецька

асортимент налічує 400 найменувань гомеопатичних монопрепаратів і понад 70 найменувань комплексних гомеопатичних препаратів. І цей показник постійно збільшується, що є підставою для визначення гомеопатії як самостійного методу лікування і розвитку ще одного напрямку у фармації [8].

Серед проблем, які постають у зв'язку зі збільшенням асортименту гомеопатичних препаратів на фармацевтичному ринку України, можна виділити наступні:

- мала кількість кваліфікованих спеціалістів з професійними навичками у сфері гомеопатії;
- відсутність належної інформації у населення про гомеопатичний метод;
- мала кількість заводів, які спеціалізуються на виробництві препаратів такого напрямку.

Аналізуючи вищесказане, ми вважаємо, що необхідне підвищення рівня гомеопатії в Україні потрібно вирішувати на високому науковому рівні. Для цього на сьогоднішній день ми поставили за мету створення різноманітних гомеопатичних лікарських препаратів у різноманітних лікарських формах, оскільки в Україні для цього є нормативна база, тобто розроблені і включені до Державної фармакопеї України статті і положення про вимоги до гомеопатичних лікарських препаратів. Наступним кроком наших подальших досліджень буде створення гомеопатичних лікарських засобів на базі кафедри аптечної технології ліків Національного фармацевтичного університету України.

#### ВИСНОВКИ

1. Проведений огляд загального стану гомеопатичного методу лікування в Україні у порівнянні з деякими іншими країнами.

2. Переглянуті існуючі нормативні документи щодо вимог до гомеопатичних препаратів.

3. Проаналізовано асортимент як імпортованих, так і вітчизняних гомеопатичних препаратів на фармацевтичному ринку України.

4. Поставлені задачі щодо створення нових гомеопатичних препаратів на базі кафедри аптечної технології ліків НФаУ.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Ветютнева Н.А., Москаленко О.А. // *Укр. гомеопат. щорічник*. — 2000. — Т. 3. — С. 142-146.
2. Іванів А.П. // *Укр. гомеопат. щорічник*. — 2006. — Т. 9. — С. 5-8.
3. Мотич О.П. // *Укр. гомеопат. щорічник*. — 2002. — Т. 5. — С. 163-173.
5. Сергеева О.Ю., Хименко С.В. // *Укр. гомеопат. щорічник*. — 2000. — Т. 3. — С. 150-153.
5. Тихонов О.І., Ярних Т.Г., Тихонова С.О. та ін. // *Клінічна фармація*. — 2000. — №2. — С. 10-14.
6. Benveniste J., Aïssa J., Guillonnet D. // *FASEB J.* — 1999. — Vol. 13. — P. A163.
7. Pat. 5626617 США / Brewitt B. — Заявл.: 20.12.95. №575840. Опубл. 06.05.97. МКИ А 61 М 039/00; НКІ 607/2.
8. Casaroli-Marano R.P., Alegre J., Campos B. // *Revista Homeopatica*. — 1998. — №38. — P. 5-12.
9. Chong L.W. // *Modern Physics Lett. B.* — 1996. — Vol. 19, №10. — P. 921-930.

10. Jutte R., Risse G., Woodward J. — *Sheffield*, 1998. — 220 p.
11. Jutte R. *The Heel // Canada Gazette*. — March, 1996. — P. 4-16.
12. *Proc. 52-nd Congress of the Liga Medicorum Homoeopathica Internationalis*. — Seattle, Washington, USA, 1997. — 120 p.
13. Thomas Y., Schiff M., Belkadi L. et al. // *Medical Hypotheses*. — 2000. — №54. — P. 33-39.

---

УДК 615.015.32.:616-08"71"

ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ГОМЕОПАТИЧЕСКОГО МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ

А.И.Тихонов, Н.А.Чорна, Т.В.Жукова

Гомеопатия — это разновидность медицинской регулирующей терапии, которая стимулирует и обновляет защитные силы организма. Цель гомеопатии в том, чтобы повлиять на внутренние процессы в организме, используя лекарственные средства, индивидуально подобранные для каждого больного. Гомеопатия — это один из самых безопасных методов лечения не болезней, а самого больного. Лекарственные вещества, используемые в гомеопатии, стимулируют защитные функции организма, не влияя на другие органы и системы организма. Применение гомеопатических методов лечения на протяжении двухсотлетней практики проявило себя достаточно эффективно.

---

UDC 615.015.32.:616-08"71"

THE PROBLEMS AND PERSPECTIVES OF HOMEOPATHY METHOD DEVELOPMENT FOR TREATING

A.I.Tikhonov, N.A.Chorna, T.V.Zhukova

Homeopathy is a form of medical regulating therapy that stimulates and renews the protective forces of the body. The aim of homeopathy is to influence on the inner processes of the organism using the drugs, which are chosen individually for each patient. Homeopathy is one of the safest methods in treating not the disease but the patient. The drugs used in homeopathy stimulate the protective forces of the organism without influencing on the other body's organs and systems. Two hundred-year practice has proven to be rather effective in homeopathy methods of treatment.

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

УДК 615.324:638.262+638.16].014.24

## РОЗРОБКА СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ СИРОПУ “ГРЕМЕЛЬ”

В.В.Головкін

Запорізький державний медичний університет

**Обґрунтовано склад і технологію лікарського сиропу, який містить витяжку грени тутового шовкопряду. Коригуюча композиція сахарози і меду у поєднанні з лимонною та сорбіновою кислотами забезпечує стабільність і високі смакові якості сиропу “Гремель”.**

Використання органів, тканин чи виділень з комах для лікувально-профілактичних цілей відоме в медицині всіх часів і народів. На сьогодні дослідження та виробництво ефективних засобів з такої сировини є високорентабельною складовою фармацевтичної галузі і медичної науки у багатьох країнах [6, 8, 9, 10]. Досить відмітити значні досягнення вчених НФаУ у виробництві препаратів із бджіл і продуктів їх життєдіяльності, які визнані спеціалістами всіх напрямків медицини [3, 4].

Серед відомих комах, які досліджуються завдяки цінності отримуваних від них продуктів, окрім бджіл виділяються тутовий і дубовий шовкопряди [5, 7, 10]. Яйця тутового шовкопряду (грена) та лялечка застосовуються як цінні лікувально-профілактичні засоби у Китаї, Індії та інших країнах для підвищення імунітету, для більш швидкого загоєння ран і виразок, а також для підвищення лібідо і потенції [1, 5, 9].

Грена тутового шовкопряду містить унікальний комплекс аутобіогенних сполук, які забезпечують бурхливий розвиток гусені та продукування нею шовкової нитки довжиною до 900 м [1, 5, 7].

На основі одержаної витяжки грени випускається бальзам “Вітагрена” з адаптогенною, імуномодельюючою та афродіатичною активністю. Опрацьовано склад і технологію стабільної витяжки з грени (“Гренакс”) [2], що забезпечує перехід до водно-гліколевого розчину водорозчинних білкових компонентів, амінокислот, вуглеводнів і мінеральних компонентів грени. Попередні доклінічні дослідження (зав. каф. фармакології, доктор біол. наук І.Ф.Беленічев) виявили нормалізуючий вплив витяжки “Гренакс” на когнітивно-мнестичні функції ЦНС, а також на процеси мікроциркуляції та окиснюваний гомеостаз.

### Експериментальна частина

Виходячи з відомих принципів створення сучасних лікарських препаратів для педіатрії [3, 4]

та особливостей витяжки “Гренакс” — рідкого препарату специфічно-гіркуватого смаку, ми обрали форму сиропу як одну з найдоцільніших для дітей, що страждають на поліомієліт чи затримку психічного розвитку різної етіології.

Виготовлення такого сиропу вимагало обґрунтованого добору комплексу допоміжних речовин (коригентів, стабілізаторів, консервантів тощо) і відповідної технологічної схеми виготовлення, у зв'язку з чим нами був запропонований алгоритм досліджень зі створення коригованої лікарської форми з витяжкою “Гренакс” — сиропу для педіатричної практики (рис.).

Для забезпечення традиційного дозування рідких лікарських форм чайними та десертними ложками, керуючись проведеними раніше фізико-хімічними і доклінічними дослідженнями, у сироп вводили 10% витяжки “Гренакс”. При такій концентрації витяжки у 5 мл сиропу буде міститися біля 0,025 г амінокислот (у перерахунку на глутамінову кислоту), у десертній ложці сиропу (10 мл) — відповідно 0,05 г суми амінокислот.

Така доза амінокислот (поряд з іншими біоактивними компонентами витяжки грени) цілком безпечна і достатня для тривалого лікувально-профілактичного застосування засобу у педіатричній практиці.

Важливим критерієм якості дитячих рідких лікарських форм для внутрішнього застосування поряд з безпечністю та ефективністю є їх органолептична характеристика. Необхідність добору коригуючих речовин обумовлена специфічно-гіркуватим смаком витяжки “Гренакс”.

Одним з основних коригентів для виготовлених засобів був обраний мед натуральний, а також його поєднання з цукром, пектином і натрію альгінатом. Із врахуванням вимог щодо дозвільної межі концентрації у харчових продуктах сахарину та аспартату ці компоненти також досліджені як можливі коригенти безцукрового складу сиропу. Оскільки витяжка з грени у застосуванні концентрації не проявляє антимікробної активності, в окремих прописах передбачували додаткове введення відомих консервантів — сорбінової і лимонної кислот. Виготовлення зразків сиропів проводили в лабораторних умовах після



Таблиця 2

Смакова панель досліджуваних сиропів з витяжкою "Гренаке"

Прописи	Формула смаку	Загальний смак
1	04	Дуже солодкий
2	K204	Слабкокислий, дуже солодкий
3	K203	Слабкокислий, солодкий
4	Г203	Слабкогіркий, солодкий
5	Г2K203	Гіркувато-кислий, солодкий
6	Г2K204	Гіркувато-кислий, дуже солодкий
7	Г202	Слабкогіркий, слабкосолодкий

Таблиця 3

Фізико-хімічні властивості сиропу "Гремель" при зберіганні ( $20\pm 5^{\circ}\text{C}$ ),  $\bar{x}\pm\Delta x$ 

Строк зберігання	pH	Густина, г/см <sup>3</sup>	Показник заломлення	Вміст глютамінової кислоти, мг/100мл
Після виготовлення	3,55±0,05	1,338±0,005	1,464±0,015	479,0±15,0
3 міс.	3,50±0,10	1,338±0,010	1,464±0,010	477,0±17,0
6 міс.	3,50±0,10	1,338±0,010	1,466±0,010	478,0±15,
9 міс.	3,55±0,10	1,338±0,010	1,465±0,015	479,0±10,0
12 міс.	3,55±0,10	1,335±0,015	1,465±0,015	477,0±10,0

ру і лимонної кислоти для подальших досліджень була відібрана композиція сиропу за прописом 3. Перевага меду натурального як складника коригуючої композиції підтверджується його складом, зокрема наявністю в ньому антисептичних речовин природного походження, які проявляють консервуючі властивості. В обраному нами прописі 3 загальна концентрація меду у поєднанні з цукром становить близько 64%, що додатково створює несприятливі умови розвитку для життєздатних бактерій чи грибів внаслідок високого осмотичного тиску такої композиції. Однак у процесі зберігання, як і у простому цукровому сиропі з 60-64% концентрацією цукру, не можна запобігти можливості проростання окремих представників мікрофлори, зокрема непатогенних дріжджів тощо. Тому для забезпечення мікробіологічної чистоти сиропу при подальшому зберіганні до складу обраної рецептури додатково ввели ще 0,1% сорбінової кислоти, яка практично не змінила смакових якостей засобу (солодкий із слабкокислим присмаком).

З використанням методу розведень з наступним виливанням на живильні середовища на кафедрі мікробіології ЗДМУ (зав. каф. доктор мед. наук, проф. В.І.Седов) встановлена відповідність зразків виготовлених п'яти серій сиропу за прописом 3 (умовна назва сироп "Гремель") вимогам ДФУ п. 2.6.12 і п. 2.6.13 по тесту "Мікробіологічна чистота": встановлена загальна кількість аеробних і факультативно-анаеробних організмів складає 11 КУО в 1 мл та виявлена повна відсутність бактерій

групи кишкової палички, стафілокока, синьогнійної палички, патогенних грибів і дріжджів.

Результати (середні з 5 визначень) фізико-хімічних досліджень сиропу "Гремель" у контейнерах (флаконах) з темного скла з нагвинчуваними кришками упродовж року зберігання представлені у табл. 3.

Одержані дані свідчать, що фізико-хімічні показники сиропу істотно не змінюються упродовж 12 місяців зберігання при  $20\pm 5^{\circ}\text{C}$  (спостереження продовжуються). Не відмічено було також суттєвих змін показника мікробіологічної чистоти розробленого сиропу через рік зберігання у флаконах при вказаних умовах зберігання.

Проведені дослідження дозволили запропонувати технологічну схему виробництва сиропу для дітей з умовною назвою "Гремель".

#### ВИСНОВКИ

1. Обґрунтовані оптимальний склад і технологія лікарської форми для дітей у вигляді сиропу з умовною назвою "Гремель".

2. Встановлено, що найбільш придатною для покращення смакових якостей витяжки з грени є коригуюча композиція з поєднанням 34% цукру і 30% меду натурального.

3. Додаткове введення до складу сиропу з витяжкою із грени лимонної та сорбінової кислот у концентрації 0,1% окрім якісних органолептичних властивостей забезпечує необхідний рівень мікробіологічної чистоти створеного засобу упродовж дослідженого строку зберігання.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Головкін В.В. Грена тутового шовкопряду та її біоактивні комплекси // Запоріж. мед. журн. — 2006. — №1. — С. 124-128.
2. Головкін В.В., Борищук В.О., Головкін В.О., Гладішев В.В. Лікувально-профілактичні засоби на основі грени тутового шовкопряду: Метод. рекоменд. — К.: МОЗ України, 2006. — 25 с.
3. Сятиня М.Л., Тихонов О.І., Толочко В.М. та ін. // Вісник фармації. — 1998. — №2. — С. 44-47.
4. Тихонов О.І. Оригінальні лікарські препарати УкрФА на основі продуктів бджільництва, які застосовуються на практиці // Матер. I-го Установчого з'їзду апітерапевтів України "Продукти бджільництва в біології і медицині", 12-15 листопада 1996 р. Темат. наук. зб. "Бджільництво". — К.: Аграрна наука, 1998. — Вип. 23. — С. 150-162.
5. Халматов Д.Н. Особенности физиолого-биохимических сдвигов в динамике развития и продуктивности тутового шелкопряда: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. — Ташкент: СХИ, 1987. — 18 с.
6. Aratake H. // J. Sericult. Sc. Japan. — 1990. — Vol. 59, №2. — P. 156-157.
7. Chen J.H., Yaginuma T., Yamashita O. // J. Sericult. Sc. Japan. — 1989. — Vol. 58, №1. — P. 60-65.
8. Furusawa T., Yano W.-J. // J. Sericult. Sc. Japan. — 1987. — Vol. 56, №2. — P. 143-149.
9. Geethabali, Chandrashekar P.M. // Proc. Ind. Acad. Sc. Anim. Sc. — 1989. — Vol. 98, №3. — P. 187-191.
10. Zhao Xiao-Fan, Wang Jin-Xing. // Acta Zool. Sinica. — 1997. — Vol. 43, №2. — P. 133-139.

---

УДК 615.324:638.262+638.16].014.24

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ СИРОПА "ГРЕМЕЛЬ"

В.В.Головкин

Обоснованы состав и технология лекарственного сиропа, содержащего вытяжку грены тутового шелкопряда. Корректирующая композиция сахарозы и меда в сочетании с лимонной и сорбиновой кислотами обеспечивает стабильность и высокие вкусовые качества сиропа "Гремель".

---

UDC 615.324:638.262+638.16].014.24

DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION AND FORMULATION FOR "GREMEL" SYRUP

V.V.Golovkin

The composition and formulation of the medicinal syrup containing the extract of mulberry silkworm eggs have been grounded. The correcting composition of saccharose and honey in combination with the citric and sorbic acids provides stability and high taste quality of "Gremel" syrup.

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

УДК 615.015.32:54.02

## ДОСЛІДЖЕННЯ З РОЗРОБКИ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ГОМЕОПАТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ “ЦИКЛАМЕН”

О.І.Тихонов, С.В.Олійник

Національний фармацевтичний університет

**Розроблено технології виготовлення гомеопатичних препаратів “Цикламен” в аптечних умовах. Підтверджено наявність основних груп біологічно активних речовин, які містяться в лікарській рослинній сировині і гомеопатичних препаратах “Цикламен”. Запропоновані методи контролю якості гомеопатичних препаратів “Цикламен”.**

Гомеопатія — альтернативний напрямок у медицині, який використовує метод лікування малими дозами природних лікарських речовин за законом подібності. Висока ефективність гомеопатичних засобів, відсутність суттєвих побічних ефектів та комплексна дія на організм є причиною зростаючого інтересу до цієї області медицини. Загальні положення гомеопатії зводяться до трьох кардинальних пунктів: *Similia similibus curantur* (подібне лікується подібним), вивчення дії лікарських засобів на здоровій людині та невеликі дози [6].

Процес виготовлення гомеопатичних ліків для багатьох видається чимось утаємниченим. Високу активність надмалих доз лікарської речовини забезпечують дві процедури: потенціювання (операції послідовного розведення) і динамізація (струшування чи розтирання). Гомеопатичні засоби готують з речовин рослинного, тваринного і мінерального походження [9].

Гомеопатія сьогодні переживає період відродження. Цим методом цікавиться усе більше лікарів і фармацевтів, багато пацієнтів віддають перевагу гомеопатичному методу лікування захворювань. Визначена правова база для розвитку гомеопатії в Україні створена наказами МОЗ УРСР №165 від 03.08.89 р. “Про розвиток гомеопатичного методу в медичній практиці і поліпшення організації забезпечення населення гомеопатичними засобами” і №152 від 18.08.95 р. “Про затвердження порядку видачі дозволу на використання гомеопатичних лікарських засобів” [3].

Цикламен європейський (дряквва, альпійська фіалка) був введений у гомеопатію Ганеманом. Батьківщина цикламену — гори Середньої Європи, Балканський півострів. Він росте в букових лісах, серед чагарників, по щebinистих місцях у

гірських районах, у Криму і на Кавказі. На території України культивується в умовах відкритого ґрунту як декоративна рослина. У гомеопатичній практиці застосовують свіжу бульбу з коренями, які заготовляють восени [4].

У літературі відомо близько 50 видів Цикламену, з них на території СНД зустрічається 8, а в Грузії росте 6 видів.

Дія цикламену в організмі людини пов’язана з сапоніцикламіном. Токсична дія цикламену виявляється на рівні слизових оболонок шлунково-кишкового тракту (ШКТ), внутрішніх статевих органів жінок, а також серцево-судинної системи і центрів регуляції дихання в продовгуватому мозку. Має заспокійливу, протизапальну, антисептичну і гангліоблокуючу дію [10].

Цикламен застосовують для лікування депресії з прагненням до самотності, з головними болями і запамороченням по вечорах, при фіброаденоматозі молочних залоз, дисменореї, гикавці, гастриті з нудотою, геморої із внутрішніми вузлами, косоокості, що сходить, акне в молодих жінок, сверблячці тіла, відмороженнях, остеохондрозі з переважним ураженням шийного відділу, ревматоїдному артриті з переважним ураженням дрібних суглобів рук, періоститі п’яркової кістки, алергічному риніті, синуситі, фарингіті, гаймориті, простудних захворюваннях, розладах ШКТ, невралгіях [7, 8].

Бульби цикламену містять сапонін цикламін, який при гідролізі розщеплюється на аморфний сапогенін цикламідетин і цукор; леулозин, циклозу, декстрозу, пентозу, гіркоти та полісахарид цикламозин.

Сьогодні в усьому світі створюються і широко використовуються комплексні гомеопатичні препарати, призначені для безрецептурного продажу. В Україні зареєстровано близько 120 препаратів, в основному закордонних фірм: “Бітнер”, “Німецький Гомеопатичний Союз”, “Хеель”, “Хомвіора”, “Буарон” та ін., а також російських — “Матерія медика”, “Едас” і т.п. В останні роки з’явилися гомеопатичні препарати, розроблені і вироблені вітчизняними фірмами — “Національ-



Таблиця 1

Гомеопатичні препарати, до складу яких входить Цикламен

Назва препарату	Лікарська форма, фірма-виробник	Показання до застосування	Спосіб застосування і дози
Гормель С	Краплі, флакон 30 мл BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH, Німеччина	Функціональні порушення менструального циклу, безплідність на ґрунті ендокринної дисрегуляції, комплексний стимулюючий вплив на залози внутрішньої секреції	По 10 крапель 3 рази на день
Мастодинон	Краплі, флакон 50 мл "БИОНОРИКА", Німеччина	Порушення менструального циклу, безплідність унаслідок недостатності жовтого тіла, передменструальний синдром, що супроводжується психічною лабільністю, набряками, мігренню, фіброзно-кістозною мастопатією	По 30 крапель 2 рази на день (вранці і ввечері) протягом не менше 3 міс.; поліпшення настає звичайно через 6 тижнів.
Алергін — ARN	Гранули, пенал 7 г "АРНІКА", Харків	Кропивниця, сінна лихоманка, вазомоторний риніт, набряк Квінке, алергійний кон'юнктивіт, дерматози, що сверблять та інші алергійні захворювання	Дітям до 6 років призначають з розрахунку 1 гранула на 1 рік життя, старше 6 років і дорослим — по 6 гранул під язик 2-3 рази на день за 30 хв до чи через 1-1,5 години після їжі; курс лікування — 3-8 тижнів.

ний гомеопатичний союз", "Арніка", однак їх випускають поки що в незначній кількості [5, 6].

У комплексних гомеопатичних препаратів є суттєва позитивна якість: практичні лікарі, навіть не володіючи гомеопатичним методом у повному обсязі, можуть з успіхом застосовувати його при лікуванні багатьох захворювань. Це обумовлено здатністю комплексних гомеопатичних засобів відновлювати порушену регуляцію організму [5, 10].

Фармацевтичний ринок гомеопатичних лікарських речовин представлений наступними препаратами, до складу яких входить Цикламен: краплі "Гормель С" — розведення 4-десятинне, краплі "Мастодинон" — розведення 4-десятинне та гранули "Алергін-ARN" — розведення 6-сотенне. Результати вивчення асортименту гомеопатичних препаратів, до складу яких входить Цикламен, наведені у табл. 1.

Метою нашої роботи є докладне вивчення складу базисних препаратів з Цикламену, вибір чутливих якісних реакцій, найбільш оптимальних методів і систем розчинників для хроматографування, які можуть бути застосовані в експрес-аналізі з метою їх подальшого впровадження у практику аптек і контрольно-аналітичних лабораторій.

### Експериментальна частина

Об'єктами досліджень при проведенні роботи слугували: бульба Цикламен, есенція, тинктура з есенції Цикламен, гомеопатичні розведення Х2, Х3, Х4, Х5 з тинктури, гранули Х3, олія 1% з тинктури Цикламен [2].

З метою контролю якості визначали технологічні властивості гомеопатичних препаратів за керівництвом В. Швабе: густину рідини, концентрацію спирту, вміст екстрактивних речовин, колір, смак, запах, проводили капілярний аналіз екстрактів. Визначення концентрації спирту етилового проводили рефрактометрично та за допомогою ареометра [1, 2]. Результати визначень наведені у порівняльній таблиці фізико-хімічних показників якості препаратів "Цикламен" (табл. 2).

У процесі роботи використовувались методи дослідження: визначення вмісту екстрактивних речовин у базисних препаратах, вмісту спирту, капілярний та капілярно-люмінесцентний аналіз (проводили за методом "Плана"), визначення густини рідини, оцінка зовнішнього вигляду гранул, кількість злиплих гранул, кількість гранул в 1,0 г, визначення втрати в масі при висушуванні, розпадаємості гранул, ідентифікація [3].

Таблиця 2

Фізико-хімічні показники якості препаратів "Цикламен"

Показники	Есенція "Цикламен"	Тинктура "Цикламен" Х1	Дилуції Х2-Х5
Колір	рідина жовтого кольору	рідина світло-жовтого кольору	рідина безбарвна, прозора
Запах	слабкий	слабкий	слабкий
Смак	гіркий, пекучий	гіркий, злегка пекучий	злегка гіркуватий, пекучий
Вміст спирту, %	44,2±0,2	43,9±0,4	44,0±0,4
Густина, г/см <sup>3</sup>	0,948±0,003	0,968±0,006	0,988±0,005
Сухий залишок, %	5,0±0,5	3,0±0,5	2,7±0,5

Приготування есенції “Цикламен” здійснювали згідно з 2 керівництва В.Швабе. Очищену та висушену бульбу Цикламену подрібнювали до розміру часток близько 10 мм. Три бюкси зважували тричі і за отриманими даними розраховували середню масу кожного порожнього бюкса. Три навжки подрібненої маси 3,0-5,0 г (погрішність зважування —  $\pm 0,01$  г) вносили до бюксів і перенесли до сушильної шафи, нагрітої до температури  $100^{\circ}\text{C}$ . Перші зважування бульб Цикламену проводили через 3 год. Кожен бюкс із сировиною зважували тричі через кожні 30 хв та розраховували масу сировини [6]. Повторювали сушку та охолодження тривалістю 30 хв. Знаючи масу сировини до висушування і масу після висушування, розраховували вологість бульб Цикламену за наступною формулою:

$$X(\%) = \frac{(m - m_1) \cdot 100}{m}$$

У результаті розрахунків середня вологість бульб Цикламену складає  $9,48 \pm 0,30\%$ .

З огляду на те, що у подрібненій масі невелика кількість соку і його не можна вичавити, до досліджуваної кількості сировини додавали рівну за масою кількість води, ретельно змішували у ступці, перенесли до стерильного флакону з темного скла і залишали на 24 години. Після цього масу фільтрували і в отриманому соку проводили визначення сухого залишку [2, 6, 9].

Для цього зважували бюкси, вносили до них попередньо зважену кількість соку і випарювали на водяній бані. Сушили відкритий бюкс із соком протягом 40 хв у сушильній шафі при температурі  $100^{\circ}\text{C}$ , періодично перевіряючи ступінь висушування (до зникнення рідини в бюксі і появи на стінках нальоту). На дні утворювався наліт темно-коричневого кольору. Зважували бюкс і обчислювали масу сухого залишку після висушування. Визначення сухого залишку розраховували за формулою:

$$X(\%) = \frac{m_1 \cdot 100}{m}$$

У результаті розрахунків сухий залишок сировини складає  $5,0 \pm 0,2\%$ .

Визначивши вологість сировини і сухий залишок, розраховували вміст соку в сировині за формулою:

$$X(\%) = \frac{100(a + c)}{100 - c}$$

У результаті розрахунків вміст соку у сировині складає  $15,24 \pm 0,20\%$ .

Одночасно частину здрібненої рослини, що залишилась, зважували, додавали половинну кількість від маси сировини 90% спирту етилового і ретельно розтирали до утворення кашки. Потім

знову додавали спирт етиловий 90% у кількості, рівній раніше визначеній масі соку в сировині. Отриману масу ретельно перемішували у ступці, перенесли до стерильного флакону з темного скла, закупорювали і залишали для мацерації на 8 днів у прохолодному місці. Через 8 днів масу віджимали через марлю у флакон, щільно закупорювали і ставили знову на 8 днів для відстоювання у прохолодне місце. В отриманій есенції концентрація спирту складає 43-45%, а вміст лікарської речовини —  $1/2$  [6].

З отриманої есенції Цикламен готували тинктуру у співвідношенні 2:8 (есенція:спирт етиловий 45%). Одержана тинктура відповідає першому десятковому розведенню (X1), вміст лікарської речовини складає  $1/10$  [11].

Дилюції з тинктури Цикламен X1 готували відповідно до приватної статті приготування рідких лікарських форм керівництва В.Швабе у приміщенні, захищеному від безпосереднього впливу сонячного світла, у співвідношенні 9:1 (спирт етиловий 45%:тинктура X1). Після потенціювання одержували дилюцію Цикламен X2. Аналогічним чином виготовляли дилюції X3-X5, поміщаючи щораз у наступний флакон спирт 45% і одну частину попереднього розведення [12].

Був проведений капілярно-люмінесцентний аналіз за методом “Плана”. Результати дослідження показали, що при відносній вологості приміщення  $47\%$  і температурі  $150^{\circ}\text{C}$  висота підйому есенції складає 88 мм; верхня зона яскрава жовтувато-коричнева, прозора — 17 мм; нижня зона безбарвна — 19 мм; основа бліда світло-жовта — 8 мм. Між верхньою та нижньою зонами розташована зона у вигляді овальної виїмки (усередині безбарвна, по краях бліда коричневато-бежева) — 42 мм і зона темно-коричневої смуги поперек фільтрувального паперу — 2 мм. В УФ світлі: верхня зона розподіляється на чотири частини: перша світиться яскраво блакитним світлом — 17 мм, друга безбарвна та прозора — 25 мм, третя яскрава, темно-зелена — 14 мм та четверта блідо-коричнева — 3 мм. Нижня зона, як і при проминаючому світлі, безбарвна та прозора — 19 мм, а зона смуги поперек паперу 2 мм — темно-коричнева. Основа світиться темно-фіолетовим кольором — 8 мм.

Якісну характеристику БАР у приготованих лікарських препаратах проводили за допомогою кольорових реакцій і хроматографуванням у тонкому шарі сорбенту (ТШХ). Результати кольорових реакцій на основні групи біологічно активних речовин наведені у табл. 3.

Дилюції X2-X5 та гранули Цикламен X3 дають забарвлення аналогічній тинктурі X1, але з меншою інтенсивністю кольору.

#### Результати та їх обговорення

На базі проведених попередніх досліджень підібрані оптимальні методи визначення техноло-

Таблиця 3

Якісні реакції на основні групи біологічно активних речовин

Реактиви	Есенція	Тинктура X1
Сапоніни		
Формальдегід + кислота сірчана концентрована	Жовто-малинове, яскраве забарвлення	Жовто-малинове, бліде забарвлення
Реактив Сальковського	Блідо-оранжеве забарвлення нижнього шару	Жовто-оранжеве, бліде забарвлення нижнього шару
Реактив Лафона	Синьо-зелене, бліде забарвлення	Синьо-зелене, бліде забарвлення
Кислота сірчана концентрована	Червоно-фіолетове, інтенсивне забарвлення	Червоно-малинове, бліде забарвлення
Гіркоти		
Реактив Трим-Хілла	Лимонно-жовте, яскраве забарвлення	Лимонно-жовте, яскраве забарвлення
Відновлюючі цукри		
Реактив Фелінга	Каламутно-блакитне, бліде забарвлення	Блакитне, яскраве забарвлення
Декстрини		
10% розчин натрію гідроксиду	Жовто-оранжеве, яскраве забарвлення	Жовте забарвлення
Целюлоза		
Розчин йоду	Темно-жовте забарвлення	Жовто-коричневе забарвлення
Слизи		
Розчин аміаку	Лимонно-жовте, яскраве забарвлення	Блідо-жовте забарвлення

гічних властивостей досліджуваних препаратів та найбільш характерні реакції для кожного класу БАР [1, 6]. Розроблені технології одержання базисних гомеопатичних препаратів та рідких розведень, гранул Цикламен на основі спирту етилового відповідної концентрації та олії Цикламен 1% на основі олії соняшникової. Виготовлені нами лікарські форми призначені для лікування захворювань, а саме: розладів ШКТ, депресії, дисменореї, простудних захворювань, алергійного риніту та акне у молодих жінок (при зовнішньому застосуванні олії 1%).

Зважаючи на те, що у хімічному складі цикламену містяться сапоніни, гіркоти, декстрини, відновлюючі цукри, целюлоза та слизи, ми провели якісні кольорові та осадкові реакції на окремі класи біологічно активних сполук [4, 11].

Наявність сапонінів в есенції, тинктурі, дилуціях та гранулах була підтверджена за допомогою кольорових реакцій із реактивом Лафона, реактивом Сальковського, розчином концентрованої сірчаної кислоти та розчином формальдегіду і концентрованої сірчаної кислоти. Гіркоти визначали за реакцією з реактивом Трим-Хілла, відновлюючі цукри — з реактивом Фелінга, декстрин — з 10% розчином натрію гідроксиду, целюлозу за відповідним забарвленням з розчином йоду, а слизи — з розчином аміаку. При проведенні якіс-

них кольорових реакцій з гранулами Х3 попередньо готували з них 5% водний розчин.

При проведенні капілярно-люмінесцентного аналізу за методом “Плана” на фільтрувальному папері ми визначили, що загальна кількість основних зон та їх забарвлення є ідентична вказаним у приватній статті. Але у зв’язку з впливом деяких зовнішніх факторів спостерігаються деякі незначні розходження у висоті підйому рідини, забарвленні та розмірі окремих зон [2, 3].

Базуючись на результатах проведених досліджень, ми розробили рекомендації для експрес-аналізу препаратів “Цикламен” з метою їх подальшого впровадження в практику.

#### ВИСНОВКИ

1. У відповідності до гомеопатичної технології приготовлені базисні препарати “Цикламен” (есенція, тинктура з есенції), з яких отримано рідкі розведення (дилуції Цикламен Х2-Х5), гранули Цикламен Х3 та олію Цикламен 1%.

2. Запропоновані методи контролю якості одержаних препаратів “Цикламен”.

3. Проведено визначення наявності сапонінів, гіркот, слизів, декстринів, целюлози, відновлюючих цукрів у препаратах “Цикламен” за допомогою якісних реакцій та хроматографії у тонкому шарі сорбенту.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Ветютнева Н.А., Москаленко О.А. *Методологические подходы к оценке качества гомеопатических лекарственных средств растительного и минерального происхождения* // Укр. гомеопат. щорічник / За ред. О.П.Іваніва. — Одеса: Рекламсервіс, 2000. — Т. 3. — С. 142-146.
2. *Гомеопатические лекарственные средства: Руковод. по описанию и изготовлению*/ В.И.Рыбак — д-р Вильмар Швабе (руковод. по изготовлению гомеопат. лекарств). — М., 1967. — С. 159-160.
3. *Державна фармакопея України. Доп. 1 / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”*. — Х.: РІРЕГ, 2004. — 494 с.
4. Кьосев П.А. *Полный справочник лекарственных растений*. — М., 2001. — С. 306-307.
5. Листопад А. // *Провизор*. — 2000. — №4. — С. 12-15.
6. Тихонов А.И., Тихонова С.А., Ярных Т.Г. и др. *Основы гомеопатической фармации*. — Х.: Изд-во НФаУ; “Золотые страницы”, 2002. — С. 511-557.
7. Aïssa J., Jurgens P., Litime M. N. et al. // *FASEB J.* — 1995. — Vol. 9. — P. A683.
8. Benveniste J., Aïssa J., Guillonnet D. // *FASEB J.* — 1999. — Vol. 13. — P. A163.
9. Casaroli-Marano R.P., Alegre J., Campos B. // *Revista Homeopatica.* — 1998. — №38. — P. 5-12.
10. *Culture Knowledge and Healing: Historical Perspectives of Homeopathic Medicine in Europe and North America* / Eds. R.Jutte, G.Risse, J.Woodward. — Sheffield, 1998. — 220 p.
11. Kostynska N. *The ways of clinical choice and further studies of remedies originated from plants* // *Proc. 53-nd Congr. of the Liga Medicorum Homeopathica Internationalis.* — Amsterdam, 1998. — P. 12-14.
12. Pat. 5629286 США МКИ А 01 N 037/18 НКИ 514/2 *Homeopathic dilutions of growth factors* / Brewitt Barbara. — Заявл.: 10.09.96, №7100040. Оpubл.: 13.05.97.
13. Poitevin B. // *L’Homeopathie Europeenne.* — 1999. — №2. — P. 39-43.

---

УДК 615.015.32:54.02

ИССЛЕДОВАНИЯ ПО РАЗРАБОТКЕ СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ГОМЕОПАТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ “ЦИКЛАМЕН”

А.И.Тихонов, С.В.Олейник

Разработаны технологии приготовления гомеопатических препаратов “Цикламен” в аптечных условиях. Подтверждено наличие основных групп биологически активных веществ, которые содержатся в лекарственном растительном сырье и гомеопатических препаратах “Цикламен”. Предложены методы контроля качества гомеопатических препаратов “Цикламен”.

---

UDC 615.015.32:54.02

INVESTIGATIONS IN DEVELOPING THE COMPOSITION AND FORMULATION FOR HOMEOPATHIC CYCLAMEN MEDICATIONS

A.I.Tikhonov, S.V.Oleynik

The formulations of homeopathic Cyclamen medications in the conditions of the pharmacy have been developed. The presence of the main groups of biologically active substances, which the plant raw material and homeopathic Cyclamen medications contain, has been confirmed. The quality control methods for homeopathic Cyclamen medications have been suggested.

Рекомендована д.ф.н., професором П.Д.Пашневим

УДК 615.322:615.453.6:615.072

## ФАРМАЦЕВТИЧНА РОЗРОБКА СКЛАДУ ТАБЛЕТОК “СИЛІБОР 35”

Т.М.Зубченко, Т.Г.Ярних, М.В.Штейнгарт

Національний фармацевтичний університет

**Вивчені фармакотехнологічні властивості субстанцій рослинного походження виробництва ТОВ ФК “Здоров’я” та фірми “IVAX”. Розроблено склад і технологію таблеток “Силібор 35” з уточненням дозування субстанцій, стандартизованих за міжнародними вимогами по стандарту силібініну, із заміною цукрової оболонки на оболонку з плівкоутворюючих речовин. Досліджено вплив допоміжних речовин дезінтегрантів на технологічні показники якості таблеток.**

Глобальне і прогресуюче погіршення стану навколишнього середовища, посилення негативно-екологічного пресу на людину; неправильний режим харчування, смажена та гостра їжа, зловживання алкоголем; стреси; інфекційні захворювання; вживання деяких лікарських засобів — все це врешті респіраторні порушення ферментативної і детоксикаційної функції гепатоцитів [5].

Ослаблений екологією, стресами та хворобами організм з різноплановими метаболічними і регуляторними порушеннями не в змозі витримати полідекаментозний натиск синтетичних лікарських засобів [7].

Тому розробка високоефективних препаратів рослинного походження з метою збільшення ефективності лікування є актуальною проблемою вітчизняної фармацевтичної промисловості.

З цієї точки зору на особливу увагу заслуговують гепатопротектори рослинного походження, що мають комплексний терапевтичний ефект і характеризуються високою безпекою. Провідне місце в терапії внутрішніх хвороб займають препарати з вмістом екстракту плодів розторопші плямистої (*Silybum marianum*) [2].

Силібор, силімарин — сумарні очищені екстракти із плодів розторопші плямистої. Основний діючий початок екстрактів — сума флаволігнанів, що мають фенілхроманову структуру і чинять гепатопротекторну дію. Для цієї групи флаволігнанів було прийнято загальну назву “Силімарин” (*Silimar*) [8, 11, 12, 13, 15, 16].

Таблетки “Силібор” по 0,04 г виробництва ТОВ “Фармацевтична компанія “Здоров’я” випуска-

ються з 1982 р. у лікарській формі “драже” за технологією, розробленою Державним науковим центром лікарських засобів.

Недоліком такої технології є дозування субстанції за фізичною масою — 0,04 г силібору на 1 таблетку без перерахування на суму флаволігнанів. Екстракти розторопші стандартизують по сумі флаволігнанів методом, описаним у Німецькій фармакопеї 10 вид. Метод заснований на утворенні пофарбованих продуктів взаємодії флаволігнанів з 2,4-динітрофенілгідразином. Як стандарт використовують силібінін-стандарт. Для розрахунків залучають питомий показник поглинання пофарбованого продукту взаємодії силібініну з 2,4-динітрофенілгідразином. Цей метод використовується також для стандартизації сировини — плодів розторопші і готових лікарських препаратів “Карсил”, “Легалон” і т.п. За даними літератури найбільш специфічна по відношенню до флаволігнанових сполук фенілгідразинова методика [14]. До 2006 р. силібор, на відміну від усіх закордонних субстанцій з розторопші та готових лікарських препаратів на основі цих субстанцій, був стандартизований за методикою утворення комплексів флаволігнанів з алюмінію хлоридом, причому в якості стандартної речовини використовували стандарт силібініну. Але стандартизація вмісту флаволігнанів за реакцією комплексоутворення з алюмінію хлоридом є причиною заниження дози флаволігнанів. Крім того, таблетка “драже” силібору за зовнішнім виглядом не завжди витримує порівняння з таблетками, вкритими плівковою оболонкою. Як наслідок маємо багатостадійну технологію, за якою дуже складно витримувати всі вимоги до якості препарату.

Метою нашої роботи стало дослідження, спрямоване на розробку оптимального конкурентоспроможного складу та технології одержання препарату “Силібор 35”, таблеток, вкритих плівковою оболонкою.

### Матеріали та методи

Об’єктом дослідження були субстанції: силібор виробництва ТОВ “Фармацевтична компанія “Здоров’я” та силімарин фірми “IVAX”.

Таблиця 1

## Фармакотехнологічні характеристики субстанцій

Параметри	Одиниці вимірювання	Технологічні показники	
		силібор ФК "Здоров'я"	силімарин ФК "IVAX"
1. Втрата в масі при висушуванні	%	3,1	1,8
2. Насипний об'єм -M/V <sub>0</sub> -M/V <sub>1250</sub>	г/мл до усадки після усадки	0,36 0,57	0,30 0,38
3. Плинність X, n = 5	с/100г або г/с	100 1,0	62,5 1,6
4. Кут природного нахилу	град.	48	50
5. Пресуємість (за стійкістю до роздавлювання)	Н	50±5	55±5

Вивчення технологічних властивостей субстанцій проводили за методиками ДФУ [3].

З метою уточнення дозування силібору (силімарину) для кількісного визначення суми флаволігнанів використовували методи спектрофотометрії та високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ), викладені у Фармакопеї Чехії [9]. Прилади: спектрофотометр типу Specord 200 (Німеччина), рідинний хроматограф Agilent 1100 (США), лабораторні ваги Mettler Toledo AB-204 / A.

**Експериментальна частина**

Для визначення закономірностей процесу таблетування субстанцій рослинного походження для розробки вдосконаленого складу таблеток були вивчені основні фармакотехнологічні характеристики субстанцій силібор виробництва ТОВ "Фармацевтична компанія "Здоров'я" та силімарин фірми "IVAX" (Чехія).

Визначення втрати в масі при висушуванні, насипна густина, плинність, пресуємість (за стійкістю до роздавлювання) здійснювалось за фармакопейними методиками [1].

Результати представлені в табл. 1. Вивчення технологічних властивостей субстанцій силібор і силімарин свідчать про недостатню плинність до-

сліджених субстанцій, кількість яких в ядрі становить більше 20%.

Дозування діючої речовини в лікарській формі з показником плинності (100-62,5) (табл. 1) як одного з найбільш важливих технологічних параметрів при розробці таблетованої лікарської форми виключає можливість застосування методу прямого пресування. Метод вологої грануляції використовується в технології таблеток "Силібор" 0,04 г. Цей метод доцільно використовувати для запропонованого складу таблеток "Силібор 35" [3, 4, 6].

При розробці і виборі оптимального складу таблеток, що забезпечує необхідні технологічні параметри процесу таблетування для отримання таблеток "Силібор 35", близькими за біофармацевтичними показниками до зареєстрованого раніше складу таблеток "Силібор" по 0,04 г, використовували наступні допоміжні речовини: цукор молочний, крохмаль картопляний, тальк, натрію крохмалю гліколят, натрію кроскармелозу, кальцію стеарат.

Субстанцію вносили в таблеткову масу в перерахунку на 100% вмісту суми флаволігнанів по стандарту силібінін.

Для поліпшення технологічних властивостей комбінацію рослинної субстанції і різних допо-

Таблиця 2

## Залежність основних фармакотехнологічних властивостей гранулятів від впливу зволожувача

Параметри, одиниці вимірювання	Середні значення із п'яти вимірів таблеткових мас зволжених					
	водою	5% розчином метилцелюлози	10% розчином полівінілпіролідону	10% крохмальним клейстером	5% розчином плазодону S-630	5% розчином поліплазодону XL-10
Плинність, с	35±2	26±5	26±1	14±2	14±1	15±2
Пресуємість (за здатністю до роздавлювання), Н	35±2	52±2	62±2	82±2	84±2	81±2
Вологовміст, %	3±0,1	3,5±0,2	3,7±0,1	3,5±0,1	2,9±0,1	3,2±0,1
Розпадання таблеток, С	360±10	1880±20	1920±20	270±10	340±12	250±20

Таблиця 3

Вплив дезінтегрантів на технологічні характеристики таблеткових мас

Склад маси	Вміст у таблетці, %	Технологічні характеристики			
		плинність, С	пресуємість (за стійкістю до роздавлювання), Н	стираність, %	розпадання, С
Склад 1					
Силібор або силімарин	21,55 (17)	25,9±1 21,2±1	60±4 65±2	1,05±0,05 1,05±0,05	1200±20 1260±20
Крохмаль картопляний	10				
Лактози моногідрат	66-72				
Тальк	1,0				
Кальцію стеарат	1,0				
Склад 2					
Силібор або силімарин	21,55 (17)	14,3±1 12,5±1	80±4 84±2	0,56±0,05 0,55±0,05	270±10 240±10
Крохмаль картопляний	10,0				
Лактози моногідрат	66-72				
Натрію крохмалю гліколят	1,0				
Кальцію стеарат	1,0				
Склад 3					
Силібор або силімарин	21,55 (17)	16,8±1 14,7±1	78±4 80±2	0,75±0,05 0,70±0,05	240±10 210±20
Крохмаль картопляний	10				
Лактози моногідрат	66-72				
Натрію кроскармелози	1,0				
Кальцію стеарат	1,0				

міжних речовин піддавали вологому гранулюванню [3, 4, 6].

При вивченні впливу зв'язувальних речовин на фізико-хімічні властивості грануляту та показники якості таблеток в лабораторних умовах нами використовувались як зволожувачі агенти: 5% розчин метилцелюлози, 10% крохмальний клейстер, воду очищену, 10% водний розчин ПВП, 5% розчин плаздону S 630 та поліплаздону XL 10. Кількість зволожувача у кожному випадку визначали експериментально до отримання маси, що вільно гранулюється. Грануляцію проводили шляхом протирання зволоженої (заздалегідь перемішаної протягом 10 хв до рівномірного розподілу компонентів) маси через сито плетене з діаметром отворів сітки 1 мм.

Результати представлені в табл. 2.

Після висушування та сухої грануляції маси її опудрювали та передавали на таблетування до лабораторної таблеткової машини типу РТМ-12.

Ядра таблеток діаметром 9 мм і середньою масою 0,29 г аналізували за показниками: пресуємість (за стійкістю до роздавлювання), розпадання, стираність [1]. Результати наведені в табл. 3.

### Результати та їх обговорення

Результати досліджень впливу зволожувачів на основні фармакотехнологічні властивості гранулятів (табл. 2) показали, що використання води очищеної виключає одержання якісного грануляту, залишається мала плинність грануляту, висока стираність ядер, недостатня стійкість до роздавлювання. При використанні водних розчинів полівінілпіролідону та метилцелюлози для зволоження маси спостерігається залипання маси до прес-інструменту. Крім того, при зволоженні 10% розчином полівінілпіролідону ядра таблеток не витримують вимоги ДФУ щодо розпадання. Час розпадання перевищує 30 хв. При зволоженні 5% розчином метилцелюлози відбувається ущільнення каркасу таблеток у процесі зберігання, час розпадання має тенденцію до збільшення.

Найкращі результати дає зволоження 5% розчином плаздону S-630, поліплаздону XL-10, крохмального клейстеру 10% (табл. 2).

Склад допоміжних речовин для ядра таблетки було підбрано за наступним принципом: для збереження маси таблетки із плівковою оболонкою, ідентичною масі таблетки попереднього складу —

300 мг, в якому 50% від маси таблетки становила цукрова оболонка, було збільшено масу ядра за рахунок лактози моногідрату, що входила в попередній склад оболонки, а в якості розпушувача залишили крохмаль картопляний. При цьому його кількість у складі ядра не змінилася, а процентний вміст крохмалю зменшився до 10% замість 20% у попередньому складі, що призвело до погіршення розпадання таблеток. У цьому співвідношенні крохмаль як дезінтегрант не забезпечує необхідне розпадання. Проведені дослідження по заміні тальку на стадії опудрювання еквівалентною кількістю натрію крохмалю гліколяту або натрію кроскармелози, що мають кращі розпушувачі властивості та надають ядру більшої стійкості до роздавлювання і одночасно виконують функцію тальку як ковзного, матеріали показали, що при цьому розпадання таблеток істотно поліпшилось (табл. 3). Натрію крохмалю гліколят та натрію кроскармелози допоміжні речовини мають властивості супердезінтегрантів та забезпечують оптимальну плинність таблеткової маси. Завдяки великій дисперсності часток останніх вони сприяють вирівнюванню жорсткості поверхні гранул, поліпшуючи плинність таблеткової маси. Разом з тим введення у склад ядра як допоміжних речовин натрію крохмалю гліколяту або натрію кроскармелози навіть у кількості 1% сприяє проникненню вологи в середину таблетки, руйнуючи її структуру завдяки властивості сильно набухати (табл. 3) (тест на розпадання). Ефект змазування маси для таблетування забезпечує кальцію стеарат у кількості 1%. Плинність отриманих таблеткових мас склала 14,3с — 16,8с, що є достатнім показником для одержання таблеток однорідних за масою.

Аналізуючи склад ядра таблеток “Силібор 35”, приходимо до висновку, що оптимальним зволожувачем можна вважати 10% крохмальний клейстер, тому що крохмаль картопляний використовується і в якості розпушувача, а на стадії опуд-

рювання замість тальку вводять до складу натрію крохмалю гліколят або натрію кроскармелозу.

Масу ядра необхідно було збільшити, щоб зберегти масу таблетки із плівковою оболонкою, рівною масі попереднього складу таблетки — 300 мг.

Ядро таблетки виготовлене за новою технологією і відповідає вимогам ДФУ за показниками стираності та стійкості до роздавлювання, що дає можливість нанесення оболонки з водної дисперсії плівкоутворюючих речовин [10]. Нова оболонка таблеток “Силібор 35” зазнала істотних змін, але при цьому цукор у складі оболонки було замінено лактозою, введеною в ядро. Крім того, плівкова оболонка дозволила значно знизити енерговитрати на проведення цієї стадії, а головне підвищити стабільність діючих речовин у процесі зберігання таблеток. Введення як розпушувача натрію крохмалю гліколяту або натрію кроскармелози в кількості до 1% додатково до крохмалю дозволило одержати зрівнюване розпадання меншого ядра зареєстрованого складу та більшого ядра запропонованого складу. Одержані таблетки відповідають вимогам ДФУ за фармакотехнологічними показниками (табл. 3). Використання в якості основної сировини субстанцій силібору (ФК “Здоров’я”) та силімарину (фірми “ІУАХ”) на технологічні показники не впливає.

#### ВИСНОВКИ

1. Вивчені фармакотехнологічні властивості субстанцій із плодів розторопші плямистої виробництва ТОВ ФК “Здоров’я” та фірми “ІУАХ” (Чехія), що дозволило вибрати допоміжні речовини для розробки нового складу таблеток “Силібор 35”.

2. Досліджено можливість заміни типу оболонки та вплив зволожувачів і розпушувачів на фармакотехнологічні властивості таблеткових мас і вибір технології виробництва таблеток “Силібор 35” із заміною цукрової оболонки на оболонку з плівкоутворюючих речовин.

3. Вивчені показники якості таблеток “Силібор 35”.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Державна фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”. — 1-е вид. — Х.: РИРЕГ, 2001. — С. 160-163; 525.
2. Дроговоз С.М., Бородіна Т.В., Гарник Т.П., Ісакова Т.І. // Фітотерапія в Україні. — 1988. — №2-3. — С. 13-16.
3. Казарінов Н.А., Штейнгарт М.В., Скакун Н.Н. // Фармаком. — 1999. — №3/4. — С. 47-52.
4. Пашинова Р.О. Розробка складу та технології твердих лікарських засобів серцево-судинної дії: Дис. ... канд. фармац. наук. — Х., 1997. — 160 с.
5. Сердюк А.М. // Довкілля та здоров’я. — 1998. — №2 (5). — С. 30-35.
6. Технология и стандартизация лекарственных средств: Сб. научн.тр. — Х.: ИГ “РИРЕГ”, 2000. — Т. 2. — С. 448-449.
7. Толстой М.І. // Екологія довкілля та безпека життєдіяльності. — 2002. — №2. — С. 7-9.
8. Cade D., Cole E.T., Mayer J-Ph., Wittwer F. // AstaPharm. Technol. — 1987. — Vol. 33, №2. — P. 97-100.
9. Czech. Pharmacopoeia 1997, Suppl. 1999.
10. Kazarinov N., Borisenko J., Shevchenko S., Shteingart M. Use of polymer materials in creation of oral forms with controlled physico-chemical and biopharmaceutical properties / Intern. Seminar Novel drug formulation systems and delivery devices. — Riga, May 20-24. — 1991. — P. 12.



11. Leng Peschulov E. // *Phytotherapy Res.* — 1996. — 10 (Suppl. 1). — P. 25-26.
12. Leng-Peschulov E., Strenge-Hesse A.Z. // *Phytother.* — 1991. — №12. — P. 162-174.
13. Peter A., Hansel R. // *Tetrahedron Let.* — 1968. — №25. — P. 2911-2916.
14. Shulz H.U., Schuer M., Krumbilgel G. et al. // *Forsch. Drug Res.* — 1995. — №45. — P. 61-64.
15. Wagner H., Horhammer L., Munster R. // *Forsch. Drug Res.* — 1968. — №18 (6). — P. 688-696.
16. Wagner H., Diesel P., Selts M. // *Forsch. Drug Res.* — 1980. — №24. — S. 466-471.

---

УДК 615.322:615.453.6:615.072

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА СОСТАВА ТАБЛЕТОК "СИЛИБОР 35"

Т.Н.Зубченко, Т.Г.Ярных, М.В.Штейнгарт

Изучены фармакотехнологические свойства субстанций растительного происхождения производства ООО ФК "Здоров'я" и фирмы "IVAX". Разработаны состав и технология таблеток "Силибор 35" с уточнением дозирования субстанций, стандартизованных по международным требованиям стандарту силибинин с заменой сахарной оболочки на оболочку из пленкообразующих веществ. Исследовано влияние вспомогательных веществ дезинтегрантов на технологические показатели качества таблеток.

---

UDC 615.322:615.453.6:615.072

THE PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT OF THE "SILIBOR 35" TABLETS COMPOSITION

T.N.Zubchenko, T.G.Yarnykh, M.V.Steingart

The pharmaco-technological properties of the substances of plant origin produced by the pharmaceutical company "Zdorov'je", Ltd. and IVAX firm have been studied. The composition and the formulation of "Silibor 35" tablets have been developed with the specification of dosing of the substances standardized by the international requirements for Silibinin standard and the change of the sugar coating to coating with the film-forming substances. The influence of the auxiliary substances of disintegrators on the technological indexes of tablets' quality has been investigated.

Рекомендована д.ф.н., професором П.Д.Пашневим

УДК 615.453:615.218.3

## ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ НЕВОДНИХ РОЗЧИННИКІВ НА ОСМОТИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ МАЗІ ГЛЮКОРИБІНУ

О.А.Рубан, Є.В.Гладух

Національний фармацевтичний університет

**Проведені експериментальні дослідження осмотичних властивостей модельних основ з метою вибору оптимального носія для мазі глюкорибіну. Вивчений вплив гідрофільних розчинників на осмотичну активність емульсії першого роду. Доведена доцільність використання мазі глюкорибіну на емульсійній основі з гліцерином та поліетиленоксидом-400 для лікування алергодерматозу.**

Лікування алергічних та запальних процесів шкірних покривів є однією з найважливіших проблем медицини і фармації. Методи терапії алергічних захворювань достатньо численні, але на сьогодні жоден з них не може вважатися цілком задовільним, адже відсутнє чітке уявлення про етіологію та патогенез цього захворювання [1, 4, 11].

Серед значного арсеналу лікарських засобів для місцевого застосування в терапії запальних та алергічних процесів велика роль належить препаратам природного походження, до яких відносяться і вітчизняна субстанція — глюкорибін. Використання препаратів рослинного походження у лікарських формах для місцевого застосування останнім часом значно поширюється. Це пов'язано з тим, що такі препарати безпосередньо наносяться на уражені тканини, при цьому загальна дія лікарського засобу на організм значно менша у порівнянні з пероральними, ректальними чи ін'єкційними лікарськими формами. За умов раціонально підбраного складу основи таких препаратів швидко досягається терапевтична концентрація у тканинах, що підлягають лікуванню, а побічна дія зводиться до мінімуму [2].

На сьогодні фармацевтичний ринок України не представлений препаратами на основі рослинної сировини для лікування алергічних захворювань шкірних покривів та слизових оболонок.

Враховуючи високу протизапальну активність глюкорибіну, а також інші фармакологічні властивості, доцільним було створення лікарського препарату, який би відповідав усім сучасним вимогам до препаратів місцевого застосування і відкривав нові можливості в комплексній терапії алергічних та деяких інших захворювань.

Останнім часом намітилась тенденція до більш оптимального використання мазей з урахуванням не тільки їх фармакотерапевтичних характеристик, але й таких показників як тип дисперсної системи, структурно-механічні та осмотичні властивості, природа носія, рН тощо [3].

Особливе значення осмотичні властивості мазевих основ набувають при лікуванні ран, дерматитів різної етіології, пролежнів. У цих випадках осмотичні властивості є лікувальним фактором, який ліквідує тканинну гіпертонію та запальний набряк, усуває явища інтоксикації та забезпечує швидке очищення і загоєння пошкодженої шкіри [3, 12].

### Матеріали та методи

У технології м'яких лікарських форм широко використовуються гідрофільні неводні розчинники — гліцерин, поліетиленоксиди, пропіленгліколь [7, 8]. Метою дослідження стало вивчення впливу цих речовин на осмотичні властивості емульсії I роду, яка є носієм мазі з глюкорибіном. Як олійну фазу емульсії використовували олію кукурудзяну.

Осмотичну активність вивчали при температурі  $34 \pm 1^\circ\text{C}$  у дослідах *in vivo* методом діалізу через напівпроникну мембрану. Наважка мазевої основи складала 10,0 г, напівпроникна мембрана — целофанова плівка Черкаського заводу хімічного волокна, марка В-8079. Вимірювання маси внутрішнього циліндра діалізатора проводили через кожну годину. Кількість рідини, що поглинає мазева основа, виражали у відсотках до маси зразка, який досліджувався (10,0 г). Зразки витримували у термостаті ТС-80М-2, зважування проводили з точністю до 0,01 г [6, 9].

З метою визначення впливу гідрофільних розчинників на осмотичну активність емульсії на першому етапі досліджувались емульсії глюкорибіну з емульгатором №1. Як олійну фазу використовували олію кукурудзяну. Результати, наведені на рис. 1, свідчать про незначний та нетривалий осмотичний ефект досліджуваної системи. Кількість абсорбованої рідини за 7 годин діалізу складала 13%. Це може бути обумовлено наявністю у складі зразка поверхнево-активної речовини — емульгатора №1.

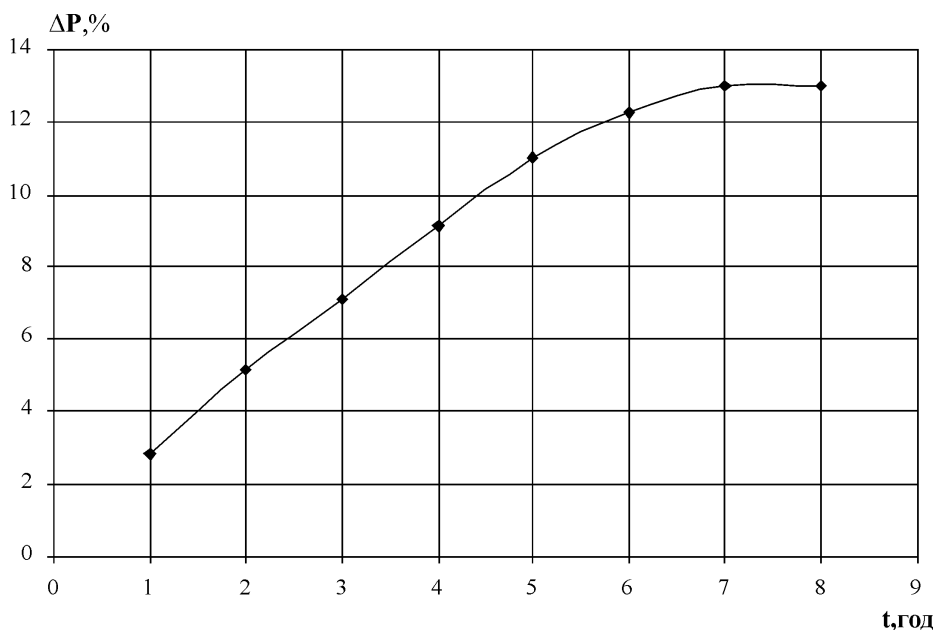


Рис. 1. Осмотичні властивості емульсії глюкокортибону з емульгатором №1.

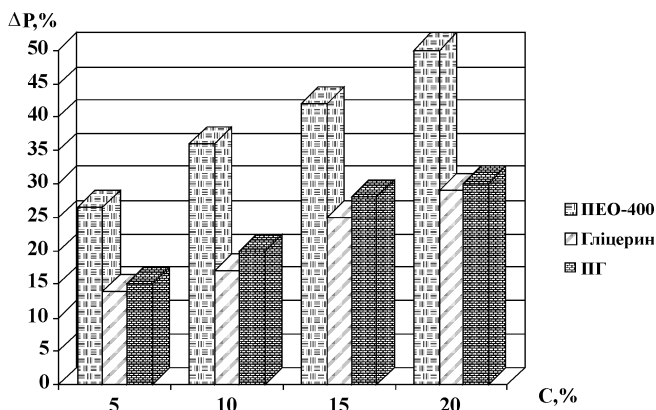


Рис. 2. Осмотичні властивості зразків емульсії глюкокортибону в залежності від концентрації гідрофільних розчинників.

На наступному етапі до складу емульсій з глюкокортибону вводили ПЕО-400, ПГ та гліцерин у кількості 5%, 10%, 15% та 20%. Гідрофільні розчинники вводили до водної фази. Таким чином, досліджувалось 3 групи основ — з ПЕО-400, гліцерином та ПГ. Одержані результати наведені на рис. 2.

Результати дослідів свідчать, що найбільші осмотичні властивості виявляє ПЕО-400. При його концентрації 20% у складі мазі кількість рідини, що була поглинута, складає 50%. Осмотична активність поліетиленоксиду обумовлена його гідратаційною здатністю, пов'язаною з наявністю в молекулі активних груп. Молекула ПЕО має зигзагоподібну форму та розміщується в одній площині. При взаємодії з водним середовищем відбувається поляризація диполів  $\text{CH}_2\text{-O-}$  та перехід від плоскої форми молекули до просторової, що призводить до скорочення довжини ланцюга. Кожна

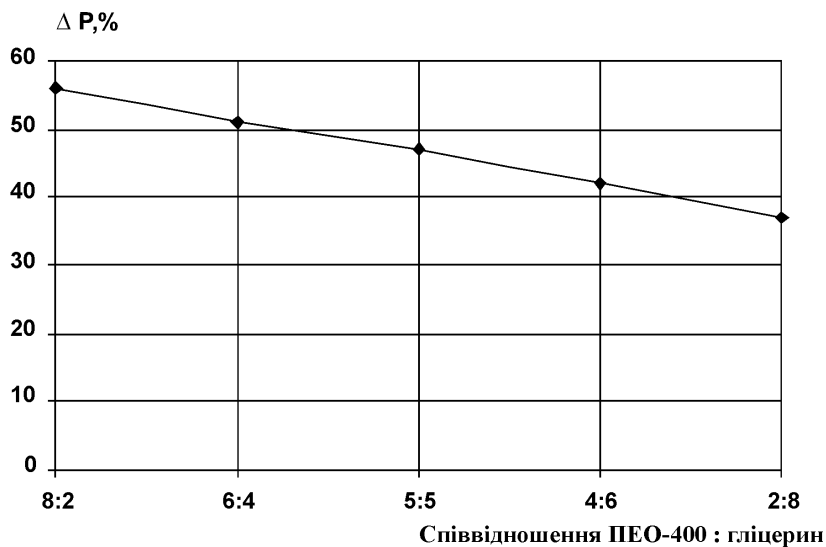


Рис. 3. Залежність абсорбції рідини від кількості ПЕО-400:гліцерину.

молекула ПЕО гідратує одну, а кінцеві групи — по 2-3 молекули води [5]. Осмотична активність молекул ПЕО проявляється поступово та повільно на протязі 6-8 годин.

Гліцерин та пропіленгліколь поступаються за осмотичною активністю ПЕО-400, що пояснюється їх меншою молекулярною масою та іншою будовою молекул. За 8 годин осмосу зразок з пропіленгліколем (20%) поглинає 30% рідини, зразок з гліцерином (20%) — 28%. Як відомо, гліцерин до складу мазей вводять як компонент, що зволожує шкіру; крім того, він підсилює шкірну проникність. Молекули гліцерину вбудовуються у гідрофільні регіони рідкокристалічних ліпідних шарів шкіри, порушують їх структури, знижують бар'єрні властивості та сприяють формуванню пор [10]. Враховуючи це, нами було проведено дослідження осмотичних властивостей зразків мазей, до складу яких були введені ПЕО-400 та гліцерин. Загальна кількість ПЕО-400 та гліцери-

ну у складі зразків складала 25%. Результати наведені на рис. 3.

Як видно з даних рис. 3, збільшення кількості гліцерину у складі зразків призводить до незначного зниження осмотичної активності. При співвідношенні ПЕО-400:гліцерин як 8:2 кількість абсорбованої рідини складає 56%, при збільшенні вмісту гліцерину до 8 частин осмотичний ефект знижується до 37%. Отримані дані будуть враховані нами при подальшій розробці складу мазі глюкокорибіну.

#### ВИСНОВКИ

1. Емульсія глюкокорибіну з емульгатором №1 проявляє незначні дегідратуючі властивості — кількість абсорбованої рідини складає 13%.

2. За осмотичною активністю неводні розчинники у складі мазі слід розташувати в ряду ПЕО-400>пропіленгліколь>гліцерин.

3. Збільшення вмісту гліцерину в системі ПЕО-400:гліцерин призводить до зменшення осмотичного ефекту.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Волюславская В.Н. // *Дерматол. и венерол.* — 2000. — №1 (9). — С. 53-57.
2. Гарник Т.П. // *Фітотерапія в Україні.* — 1998. — №1. — С. 2-3.
3. Гладух Є.В. // *Вісник фармації.* — 2002. — №4 (32). — С. 38-41.
4. Зайкова А.А., Зайков С.В. // *Укр. пульмонол. журн.* — 1996. — №1. — С. 5-9.
5. Перцев І.М., Беркало Н.Н., Гуторов С.А., Постольник В.В. // *Вісник фармації.* — 2002. — №2 (30). — С. 7-10.
6. Capello B., Del Matteo Al., La Rotonda M. Immacolata et al. // *Farmaco.* — 1994. — Vol. 49, №12. — P. 809-818.
7. Kata M., Aigne Z. // *Acta Pharm. Hungarica.* — 1998. — №2. — P. 107-112.
8. Krowczynski L.S. // *Farm. Pol.* — 1984. — Vol. 40, №1. — P. 21-26.
9. Kutz G., Biehl P., Waldmann-Laue M., Jackwerth B. // *Seifen-Ole-Fette-Wachse J.* — 1997. — №123. — P. 145-149.
10. Norlen L. // *J. Invest. Dermatol.* — 2001. — 117 (4). — 830-6.
11. Remban H. // *Allergologie.* — 1991. — Vol. 14, №3. — P. 104-109.
12. Wright I.W., Ridgway Z.E., Patterson R.M. // *Amer J. Obst. Gynecol.* — 1990. — №3. — P. 889-982.

УДК 615.453:615.218.3

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ НЕВОДНЫХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ НА ОСМОТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА МАЗИ ГЛЮКОРИБИНА

Е.А.Рубан, Е.В.Гладух

Проведены экспериментальные исследования осмотических свойств модельных основ с целью выбора оптимального носителя для мази глюкокорибина. Изучено влияние гидрофильных растворителей на осмотическую активность эмульсии первого рода. Доказана целесообразность использования для лечения аллергодерматоза мази глюкокорибина на эмульсионной основе с глицерином и полиэтиленоксидом-400.

UDC 615.453:615.218.3

THE STUDY OF NON-AQUEOUS SOLVENTS EFFECT ON THE OSMOTIC PROPERTIES OF GLUCORIBIN OINTMENT

Ye.A.Ruban, Ye.V.Gladukh

The experimental research of the osmotic properties of the model bases has been carried out with the aim of choosing an optimal carrier for glucoribin ointment. The influence of non-aqueous solvents on the osmotic properties has been studied. The expediency of using glucoribin ointment on the emulsion base with glycerin and polyethylenoxide-400 has been proven for treating allergic dermatoses.

Рекомендована д.ф.н., професором П.Д.Пашневим

УДК 615.451.16:616-002.5:638.1:615.011.4

## ВИВЧЕННЯ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ НАСТОЙКИ “ГРЕТАВОСК”

О.Є.Богущька, О.І.Тихонов

Національний фармацевтичний університет

**На кафедрі аптечної технології ліків НФаУ розроблено склад і технологію нового лікарського препарату у формі настойки “Гретавоск”. Досліджені фізико-хімічні та технологічні показники препарату. Результати досліджень можуть бути використані для стандартизації розробленої настойки.**

Останнім часом у всьому світі швидко зростає кількість хворих на туберкульоз. Фармакотерапія цієї важкої хвороби досить тривала, не завжди можна досягнути бажаного результату тому, що більшість штамів мікобактерій стають резистентними стосовно існуючих протитуберкульозних препаратів. Серйозність цієї проблеми полягає в тому, що основні протитуберкульозні препарати не завжди ефективні; крім того, більшість із них синтетичного походження і після тривалого застосування вони викликають багато побічних ефектів. Профілактичні заходи та вакцинація проти туберкульозу також не завжди ефективні [6, 8-11, 13-15].

Вирішити ці проблеми можна за допомогою протитуберкульозних препаратів, створених на основі природної сировини. Одним з таких напрямків є створення препаратів на основі продуктів бджільництва [4, 13]. Останнім часом у літературі з'явилися повідомлення про використання личинок вогнівки бджолоїної для парфумерної промисловості та у народній медицині для лікування туберкульозу. Застосування цієї сировини завдяки наявності різноманітних біологічно активних речовин сприяє відновленню багатьох процесів у організмі людини [1, 4, 13].

У літературі є повідомлення, що личинки вогнівки бджолоїної вживають віск, розчиняють його, а мікобактерії блокують захисні сили організму, створюючи воскову капсулу. Тому пошук нових протитуберкульозних препаратів з даної сировини є перспективним [1, 3, 13].

На кафедрі аптечної технології ліків Національного фармацевтичного університету розроблено склад і технологію нового протитуберкульозного препарату з личинок вогнівки бджолоїної у формі настойки “Гретавоск”.

### Матеріали та методи

Метою цієї роботи є дослідження фізико-хімічних властивостей настойки “Гретавоск”.

Нами досліджені наступні показники: сухий залишок, рН, густина, в'язкість, кількісне визначення спирту.

При проведенні досліджень були використані методики, викладені в ДФУ [2]. Для визначення у настійці сухого залишку застосовували гравіметричний метод. Міцність спирту настойки личинок бджолоїної вогнівки визначали різними методами: за допомогою спиртометра, по температурі кипіння, на основі густини настойки проводили перерахунок на концентрацію спирту по таблиці, наведеній у ДФУ [2]. Показник рН визначали за допомогою стандартних буферних розчинів по загальноприйнятій методиці [2, 5, 12].

В'язкість визначали методом капілярної віскозиметрії на скляному капілярному віскозиметрі марки ВПЖ-4 із внутрішнім діаметром капіляра 1,12 мм при  $t^{\circ} 20 \pm 0,1^{\circ}C$  [2].

Відносну в'язкість визначали за формулою:

$$\eta = \frac{t \cdot \rho}{t_0 \cdot \rho_0},$$

де:  $\eta$  — відносна в'язкість;

$t$  — час витікання випробовуваної рідини, с;

$\rho$  — густина випробовуваної рідини,  $г/см^3$ ;

$t_0$  — час витікання спирту етилового 70%, с;

$\rho_0$  — густина спирту етилового 70%,  $г/см^3$ .

При визначенні біологічно активних речовин у настійці застосовували наступні якісні реакції: з нінгідрином на амінокислоти, з реактивом Фелінга на цукри, з 10% розчином таніну на наявність білка, з тимолом та резорцином у концентрованій сірчаній кислоті на цукри.

При аналізі амінокислот використовували висхідний метод одномірної паперової хроматографії у порівнянні зі стандартними 0,1% спиртовими розчинами амінокислот. В експерименті використовували для хроматографії такі розчинники, як н-бутанол — кислота оцтова льодяна — вода у співвідношенні 4:1:2 та систему фенол — вода (3:1) [7]. Співвідношення розчинників для першої системи брали в об'ємних частинах, а для іншої

Таблиця 1

Результати фізико-хімічних досліджень настойки "Гретавоск"

Досліджені показники	
Колір	солом'яно-жовтий
Запах	специфічний
Концентрація спирту, мас. об. %	69,90±1,42
Густина, г/см <sup>3</sup>	0,9123±0,0002
В'язкість	1,2264±0,0117
Сухий залишок, %	1,57±0,02
pH	6,51±0,02

— в масових. Розчинники для приготування систем використовували марки "ч.д.а." і "х.ч."

Плями досліджуваного зразка і свідків, тобто стандартних розчинів амінокислот наносили за допомогою мікропіпетки. Дистанція між плямами складала не менше 10 мм. Хроматограми просували під тягою на повітрі. Потім обробляли 1% розчином нінгідрину і нагрівали в сушильній шафі при температурі 105°C протягом 10 хв. Про наявність амінокислот свідчить утворення фіолетових, рожевих або жовтих зон.

Настойку виготовлено з личинок вогнівки бджолоїної методом мацерації. Попередніми дослідженнями доведено, що краще використовувати молоді личинки вогнівки бджолоїної, які містять більше біологічно активних сполук, тому для приготування препарату застосовували личинки фазою розвитку 3-5 діб. Сировину подрібнювали, заливали спиртом етиловим та екстрагували протягом 7 діб, проціджували, відстоювали та фільтрували.

#### Результати та їх обговорення

У отриманої настойки досліджували органолептичні властивості та фізико-хімічні характеристики.

Таблиця 3

Величина R<sub>f</sub> амінокислот настойки "Гретавоск"

Амінокислота	Величина R <sub>f</sub>	
	А	Б
Валін		0,22
Метіонін	0,22	0,60
Аргінін солянокислий		0,22
Треонін		
Лізин солянокислий	0,07	0,28
Гістидин солянокислий	0,42	0,31
Лейцин	0,80	
Треонін	0,29	0,41
Фенілаланін	0,18,	

Отримані дані наведені в табл. 1.

Описання: настойка являє собою прозору рідину солом'яно-жовтого кольору з характерним запахом і смаком спирту етилового.

Сухий залишок у настойці у вагових відсотках складає 1,57±0,02%. Густина в г/см<sup>3</sup> відповідно складає 0,9153±0,0029 і 0,9123±0,0002. Середнє значення в'язкості складає 1,2264±0,0117.

Враховуючи те, що препарат виготовлено на 70% спирті етиловому, для одержання достовірного результату pH користувалися таблицями з поправкою для спиртових розчинів різних концентрацій. Після проведення відповідних розрахунків показник pH з поправкою становить 6,51±0,018. Середовище слабо-кисле, близьке до нейтрального.

Нами проведені також якісні реакції на основі групи біологічно активних речовин настойки. Отримані дані представлені у табл. 2.

Проведені якісні реакції дозволяють припустити, що до складу настойки "Гретавоск" входять

Таблиця 2

Якісні реакції на основі групи біологічно активних речовин настойки "Гретавоск"

Групи біологічно активних речовин					
<b>Білки</b>					
Реактиви	10%-й розчин таніну				
Колір	коричневий				
<b>Цукри</b>					
Реактиви	Реактив Фелінга I, t <sup>0</sup>	Реактив Фелінга II, t <sup>0</sup>	Тимол	Резорцин з конц. кислотою сірчаною	Резорцин з розчином кислоти хлористоводневої
Колір	світло-зелений	жовто-коричневий	світло-коричневий	жовто-рожевий	світло-коричневий
<b>Амінокислоти</b>					
Реактиви	Нінгідрин, t <sup>0</sup>				
Колір	Синьо-фіолетовий				

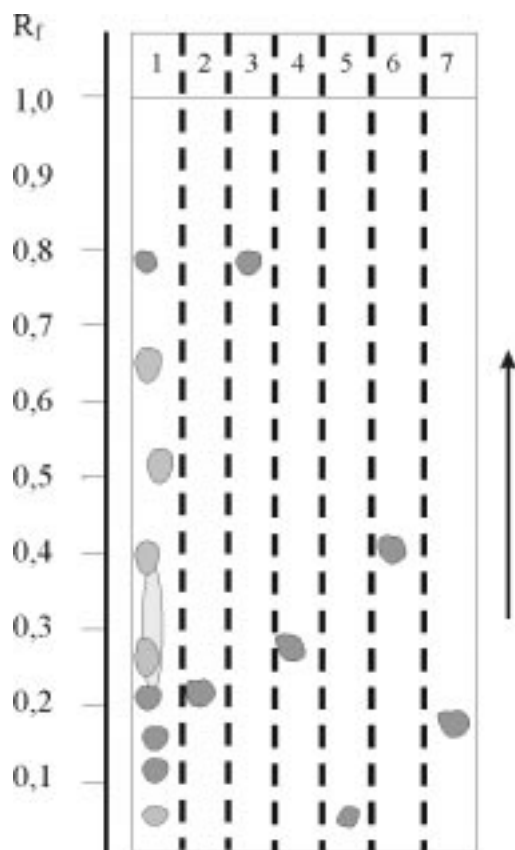


Рис. 1. Схема одновірної паперової хроматограми настойки "Гретавоск" визначення амінокислот у системі н-бутанол-кислота оцтова льодяна-вода (4:1:2): 1) настояка "Гретавоск"; 2) метіонін; 3) лейцин; 4) треонін; 5) лізин солянокислий; 6) гістидин солянокислий; 7) фенілаланін.

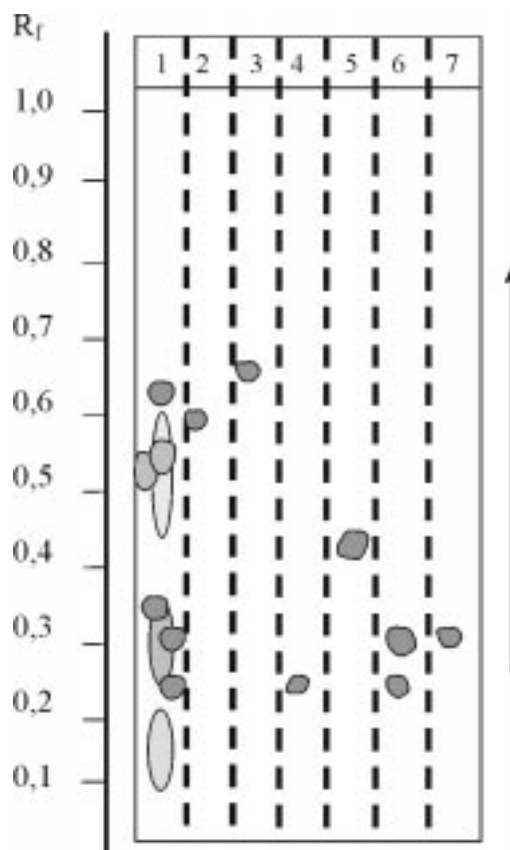


Рис. 2. Схема одновірної паперової хроматограми настойки "Гретавоск" визначення амінокислот у системі фенол-вода (3:1): 1) настояка "Гретавоск"; 2) валін; 3) метіонін; 4) аргінін солянокислий; 5) треонін; 6) лізин солянокислий; 7) гістидин солянокислий.

цукри, білки, амінокислоти та інші біологічно активні речовини.

Більш детальний аналіз амінокислот проводили методом паперової хроматографії. Про наявність амінокислот свідчить утворення рожево-фіолетових плям.

Як видно з рис. 1 та 2, у настійці "Гретавоск" присутні такі незамінні амінокислоти, як валін, метіонін, аргінін, треонін, лізин, гістидин.  $R_f$  біологічно активних речовин наведено у табл. 3.

Таким чином, розроблено склад і технологію нового лікарського препарату, були вивчені його фізико-хімічні властивості, виявлені основні групи біологічно активних речовин. Попередніми дослідженнями доведено протитуберкульозну активність настойки та низьку токсичність.

Настійку "Гретавоск" можна отримати з доступної і відносно дешевої природної сировини.

#### ВИСНОВКИ

1. Вивчені органолептичні та фізико-хімічні властивості настойки "Гретавоск", отриманої на основі природної сировини, а саме з личинок вогнівки бджолоїної.

2. Розроблений препарат проявляє виражену протитуберкульозну дію, практично нетоксичний, може бути використаний як для лікування, так і для профілактики хвороби у дорослих і дітей.

3. Результати експерименту планується використати для подальших досліджень з метою стандартизації розробленого препарату та складання аналітичної нормативної документації.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Богуцька О.Є., Тихонов О.І. // Апітерапія: Досягнення та перспективи розвитку: Матер. III з'їзду апітерапевтів України (28-30 вересня 2006 р. м. Харків) / Ред. кол.: В.П.Черних, О.І.Тихонов, Т.Г.Ярних. — Х.: Вид-во НФаУ; Золоті сторінки, 2006. — С. 412-417.
2. Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
3. Карнеєв Ф.Д. // Пчеловодство. — 1999. — №4. — С. 55-56.
4. Теорія і практика виробництва лікарських препаратів прополісу / За ред. акад. О.І.Тихонова. — Х.: Основа, 1998. — 384 с.



5. *Технология и стандартизация лекарств: Сб. науч. тр. — Т. 2. — Х.: ИГ "РИРЕГ", 2000. — С. 475-488.*
6. *Фещенко Ю.И. // Здоровье Украины. — 2001. — №12. — С. 19.*
7. *Хроматография на бумаге / Под ред. И.М.Хайса и К.Мацека. — М.:Изд-во иностр. лит., 1962. — С. 843.*
8. *Bahrmand A.R., Velayati A.A., Bakayev V.V. // Int. J. Tuberc. Lung. Dis. — 2000, Jun. — Vol. 4 (6). — P. 544-549.*
9. *Bengisun J.S., Karnak D., Palabiyikoglu I., Saygun N. // Scand. J. Infect. Dis. — 2000. — 32 (5). — P. 507-10.*
10. *Collins K.S., Franzblau S.G. // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. — 1997. — Vol. 41. — P. 1004-1009.*
11. *Davies P.D // J. Ind. Med. Assoc. — 2000. — Mar. — Vol. 98 (3). — P. 100-102.*
12. *Eur. Pharmacopoeia, 4-th Ed., 2001. — 2416 p.*
13. *Tikhonov A.I., Shpichak O.S., Bogutskaya E.E. // Int. Sci. Conf. "Pharmacy in contemporary society". — Kaunas, 2003 m. — lapkricio 21 d. — P. 89-92.*
14. *Treatment of tuberculosis: guidelines, for national programs. — Geneva: WHO, 1993. — 49 p.*
15. *Tuberculosis programme: Framework for effective tuberculosis control. — Geneva: WHO/TB, 1994. — 13 p.*

---

УДК 615.451.16:616-002.5:638.1:615.011.4

ИЗУЧЕНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ НАСТОЙКИ "ГРЕТАВОСК"

Е.Е.Богущая, А.И.Тихонов

На кафедре аптечной технологии лекарств НФаУ разработан состав и технология нового лекарственного препарата в форме настойки "Гретавоск". Проведены исследования физико-химических и технологических показателей препарата. Результаты исследований могут быть использованы для стандартизации полученной настойки.

---

UDC 615.451.16:616-002.5:638.1:615.011.4

THE STUDY OF THE PHYSICAL AND CHEMICAL PROPERTIES OF "GRETAVOSK" TINCTURE

Ye.Ye.Bogutskaya, A.I.Tikhonov

The Pharmacy Drug Technology Department of the National University of Pharmacy has developed the composition and formulation of "Gretavosk", a new drug in the form of a tincture. The physical and chemical and technological properties of the drug have been carried out. The research results can be used for standardization of the tincture obtained.



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

УДК 615.212:615.276:615.453: 54.061

## ТЕРМІЧНИЙ І РЕНТГЕНОФАЗОВИЙ АНАЛІЗ ПРОДУКТІВ ВЗАЄМОДІЇ НАТРІЮ ДИКЛОФЕНАКУ І ГЛЮКОЗАМІНУ ГІДРОХЛОРИДУ

А.А.Січкач

Національний фармацевтичний університет

За допомогою термічного і рентгенофазового аналізу проведено дослідження продуктів хімічного перетворення натрію диклофенаку і глюкозаміну гідрохлориду при їх сумісній присутності. Механічні суміші субстанцій вивчалися до і після технологічних операцій зволоження і висушування. Доведено, що одна лікарська речовина впливає на іншу. Показано утворення декількох продуктів реакції в процесі хімічної взаємодії натрію диклофенаку і глюкозаміну гідрохлориду, одним з яких є натрію хлорид. Встановлено, що при виготовленні таблеток на основі композиції досліджуваних речовин потрібно застосовувати такі технологічні прийоми, які попереджують контакт лікарських субстанцій.

Створення вітчизняних лікарських препаратів для терапії ревматоїдного артриту, деструктивних запальних захворювань (артрозів) і травм опорно-рухового апарату і м'яких тканин є актуальною задачею фармацевтичної галузі. До засобів першої лінії в лікуванні запального і больового синдромів при цих захворюваннях відноситься натрію диклофенак, застосування якого, однак, супроводжується рядом побічних ефектів [3, 5, 14]. У НФаУ на кафедрі клінічної фармакології з фармацевтичною опікою під керівництвом проф. Зупанця І.А. була доведена потенціуюча дія хондропротекторного препарату глюкозаміну гідрохлориду на протизапальні властивості натрію диклофенаку, що дозволяє знизити його ефективну дозу при збереженні високого рівня активності і зменшити токсичність [2, 4].

При розробці складу і технології лікарського препарату на основі натрію диклофенаку і глюкозаміну гідрохлориду у формі таблеток було встановлено, що при спільному тривалому зберіганні цих лікарських субстанцій відбувається потемніння суміші. Зволоження і підвищення температури, які можуть застосовуватися в технології виробництва таблеток, прискорюють цей процес.

Метою наших досліджень було вивчення можливих продуктів хімічного перетворення натрію

диклофенаку і глюкозаміну гідрохлориду при їх сумісній присутності за допомогою термічного і рентгенофазового аналізу для подальшого вибору допоміжних речовин і технологічної схеми отримання стабільної твердої лікарської форми.

За даними літератури термічні методи аналізу дозволяють досліджувати як чистоту індивідуальних речовин, так і склад багатоконпонентних сумішей, тому що кожна речовина має характерне термічне поведіння, яке залежить від хімічної будови речовини. При проведенні дериватографічного аналізу у випадку, якщо компоненти системи утворюють один з одним хімічні сполуки, це приводить до зміни характеру кривих, появи екзо ефектів або зникання ефектів, властивих окремим речовинам [6, 9].

Для вивчення взаємодії кристалічних речовин у порошкових сумішах застосовується рентгенофазовий аналіз (метод порошку). Дифракційна картина суміші речовин є сумою дифрактограм кожної кристалічної фази. Поява нових піків на дифрактограмах може свідчити про утворення іншого продукту [12].

### Матеріали та методи

У дослідженнях використовували субстанції натрію диклофенаку (натрію 2-[(2,6-дихлорфеніл)аміно]-феніл]ацетат), глюкозаміну гідрохлориду (2-дезоксид-2-аміно-D(+)-глюкози гідрохлорид) фармакопейної чистоти [1, 13] і їхню механічну суміш у співвідношенні 1:1 (зразок №1).

Суміш натрію диклофенаку і глюкозаміну гідрохлориду (1:1) зволожували водою очищеною і витримували в термостаті при температурі 60°C впродовж 2 год у відкритій склянці (зразок №2). Така ж суміш знаходилася за подібних умов у закритому флаконі, далі її витримували впродовж 1 міс при кімнатній температурі. До утвореної темнозабарвленої суміші додавали воду очищену, після чого фільтрували з отриманням білого кристалічного порошку (зразок №3) і темнозабарвленого фільтрату, який висушували (зразок №4).

Процеси термічного поведіння натрію диклофенаку, глюкозаміну гідрохлориду і зразків №1-3

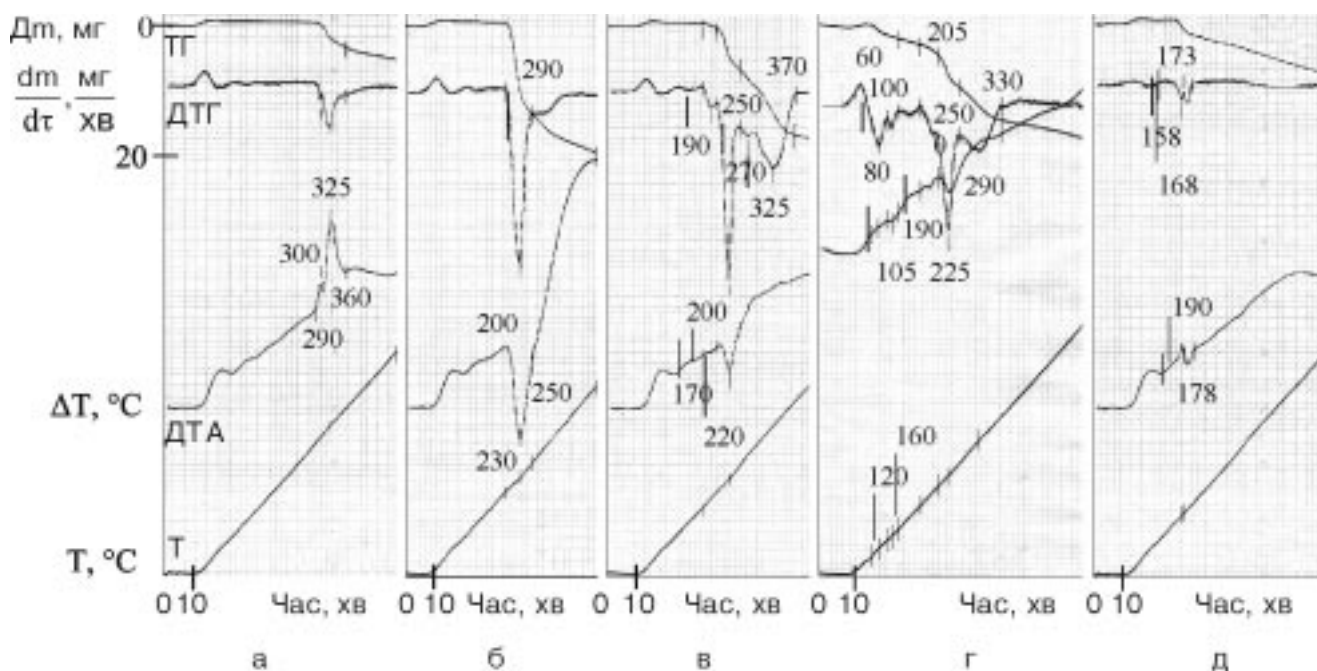


Рис. 1. Криві ТГ, ДТГ і ДТА: а — натрію диклофенаку; б — глюкозаміну гідрохлориду; в — зразка № 1; г — зразка №2; д — зразка №3.

досліджувалися на дериватографі Q-1000 із самописцем фірми "МОН" (Угорщина) методами динамічної термогравіметрії (ТГА), диференціального термічного аналізу (ДТА) і диференціальної термогравіметрії (ДТГ) в інтервалі температур 18-450°C. Наважка порошоків складала 35±5 мг. Нагрівання проводили на повітрі зі швидкістю близько 10°C/хв у платиновому тиглі. Еталоном служив порошок Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Чутливість зйомки складала: для кривої ТГА — 0,377 мг/мм; ДТА — 1 мкВ/мм; ДТГ — 2 мкВ/мм; для температури (Т) — 4°C/мм. Швидкість руху паперу — 5 мм/хв. Для дифрактометричних досліджень із застосуванням методу порошку був використаний дифрактометр загального призначення ДРОН-3 (прискорююча напруга на трубці  $v=17$  кВ, струм  $I=12$  мА) з мідним монохроматичним випромінюванням (CuK $\alpha$   $\lambda=1,54$  Å), яке відфільтровувалось Ni-фольгою. Швидкість руху лічильника складала 1020/хв.

#### Результати та їх обговорення

Отримані дані за допомогою термічних методів аналізу показують, що для зразка субстанції натрію диклофенаку характерною є термоокиснювальна деструкція, у результаті якої відбувається руйнування молекул з відщепленням невеликої кількості легколетких продуктів спочатку при 300°C, а потім при 325°C (рис. 1а). Обидва процеси характеризуються невеликими втратами маси, які при максимальній температурі процесу складають близько 9%.

З рис. 1б видно, що процес розкладання глюкозаміну гідрохлориду починається при температурі близько 200°C і перебігає з відносно високою швидкістю до температури 250°C. Після цього проходить екзотермічний процес вигорання зраз-

ка. В інтервалі температур 200-250°C відбувається плавлення зразка.

Термоаналітичні криві, отримані при аналізі механічної суміші двох фаз (глюкозаміну гідрохлориду і натрію диклофенаку, зразок №1), відрізняються тим, що для субстанції глюкозаміну гідрохлориду характерний додатковий слабкий ендоефект із максимумом при 190°C (рис. 1в). При цьому спостерігаються невеликі втрати маси за рахунок виділення летких продуктів близько 1,4%. Крім того, спостерігаються незначний зсув температури плавлення глюкозаміну гідрохлориду в бік менших температур. Два чітких екзотермічних ефекти, характерних для зразка натрію диклофенаку, не спостерігаються. Це пов'язано, очевидно, з відносно великим ефектом вигорання глюкозаміну гідрохлориду.

На диференціальній кривій нагрівання (ДТА) зразка №2 (рис. 1г) в порівнянні зі зразком №1 реєструються додаткові ендотермічні ефекти в інтервалі температур 60-100 і 100-120°C (втрата в масі відповідно 4,86% і 1,82%), які можна віднести до видалення вільної і сорбційної вологи з речовин.

Як видно з рис. 1д, зразок №3 характеризується двома процесами розкладання, які відсутні у натрію диклофенаку і глюкозаміну гідрохлориду: перший — екзотермічний процес вигорання продукту хімічного перетворення цих лікарських речовин з максимумом при 168°C, другий — процес плавлення з розкладанням іншого продукту перетворення в інтервалі температур 173-190°C з максимумом при 178°C.

Нами також був проведений якісний рентгенофазовий аналіз взаємодії натрію диклофенаку і глюкозаміну гідрохлориду. На рис. 2 а, б представ-

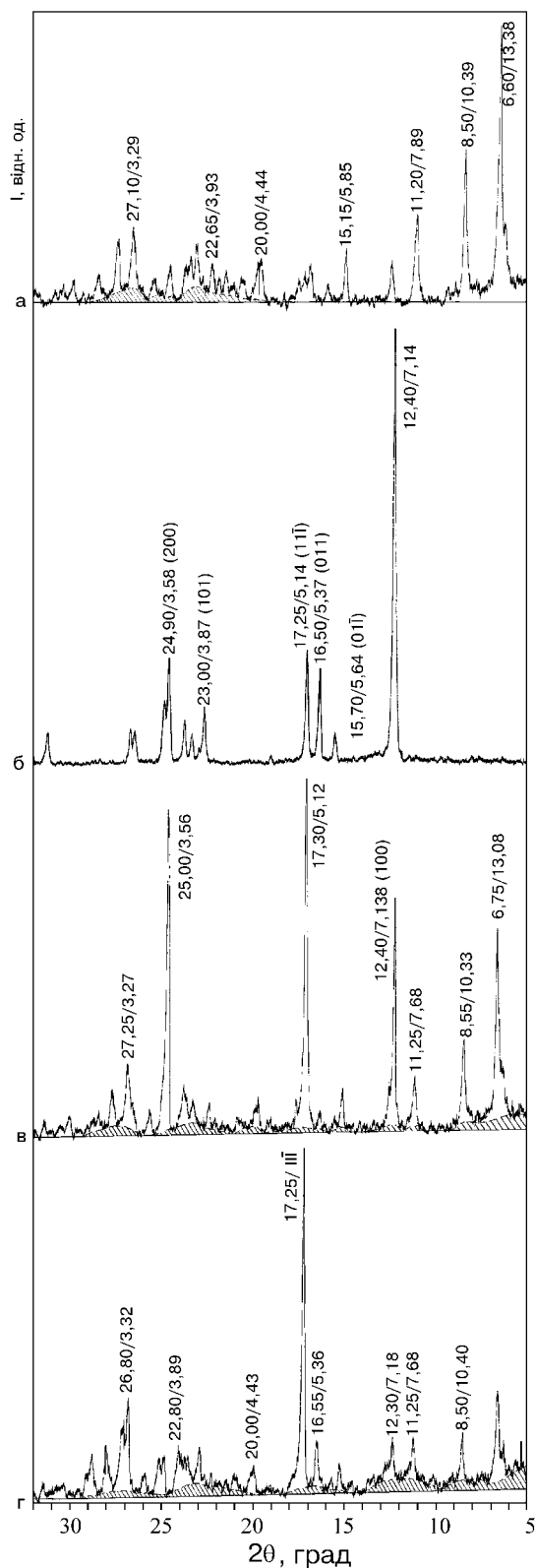


Рис. 2. Дифрактограми: а — натрію диклофенаку; б — глюкозаміну гідрохлориду; в — зразка № 1; г — зразка № 1 після нагрівання до 50°C (на дифрактограмах вказані міжплощинні кути  $2\theta$ , град / міжплощинні відстані  $d$ , Å).

лені дифракційні картини, отримані від двох лікарських субстанцій. Дифрактограми характеризуються чіткими, інтенсивними відбиттями, типовими для дрібнокристалічних речовин. При цьому, як виходить з порівняльного аналізу, кристали глюкозаміну гідрохлориду відрізняються більш високим ступенем структурної досконалості — практично відсутнє дифузне розсіювання, що обумовлено розупорядкуванням структури. Аморфна частина на рисунках заштрихована. Дифракційні спектри (міжплощинні відстані  $d$ , Å і відносні інтенсивності дифракційних максимумів) глюкозаміну гідрохлориду порівнювалися з еталонними за картотекою ASTM (Американське товариство з випробування матеріалів), а дифрактограми натрію диклофенаку — з даними літератури [6, 8, 10, 11].

Відмінною особливістю дифракційних картин від кристалів глюкозаміну гідрохлориду є сильна залежність інтенсивності дифракційних відбиттів від часу перебування на повітрі або у вакуумі ( $7 \div 8 \cdot 10^{-2}$  мм рт. ст.). Однак у всіх випадках дифракційний максимум з  $d=7,14$  Å залишався 100%. Для зразків з натрію диклофенаком така залежність практично відсутня. Однією з можливих причин ефекту, що спостерігається для глюкозаміну гідрохлориду, може бути сорбована вода, яка впливає на орієнтацію молекул глюкозаміну гідрохлориду відносно осей елементарної комірки. Причому активована сорбція молекул води при цьому може бути викликана появою різного типу активних центрів на поверхні кристалів під дією рентгенівських променів.

На рис. 2 в представлена дифракційна картина, отримана від зразка № 1, на якій видні деякі зміни в дифракційних картинах. Для кристалів фази натрію диклофенаку інтенсивність і положення дифракційних ліній залишаються практично незмінними, що свідчить про збереження порядку в структурі кристалів порошку натрію диклофенаку. Суттєві зміни спостерігаються в дифракційній картині, отриманій від кристалів глюкозаміну. Інтенсивні зміни при цьому фіксуються у площинах типу  $\{011\}$ ,  $\{102\}$ ,  $\{002\}$ ,  $\{01\bar{1}\}$ ,  $\{200\}$ , у яких найбільш імовірно перебігають процеси розупорядкування структури в кристалічних областях.

Нагрівання зразка № 1 до 50°C зі швидкістю 1,25 град/хв також призводить до процесів розупорядкування, які проявляються не тільки у зниженні інтенсивності дифракційних піків обох фаз, але і у збільшенні дифузійного фону (рис. 2г). При цьому нагрівання зменшує тільки кількість упорядкованих областей, а не їх розмір. Привертає увагу збереження високої інтенсивності від площини  $\{01\bar{1}\}$  фази глюкозаміну гідрохлориду, що свідчить про збереження високого ступеня упорядкування в напрямку  $\{01\bar{1}\}$  при нагріванні.

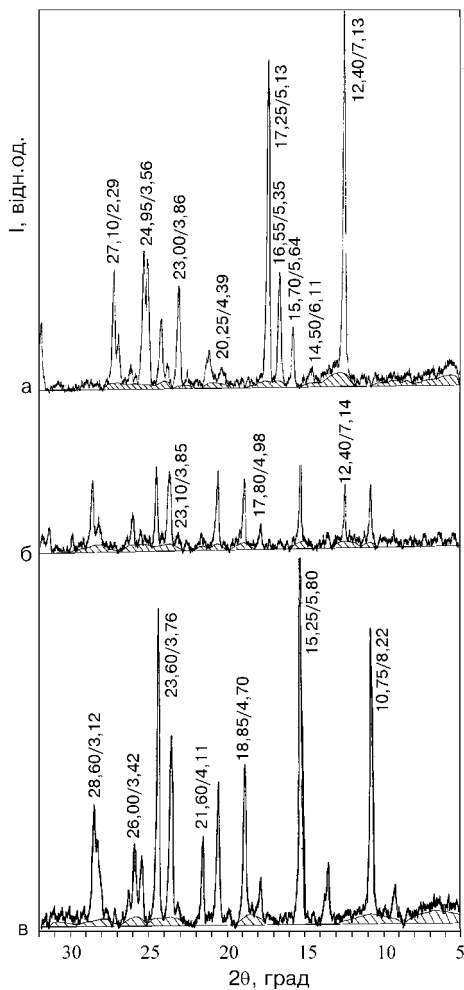


Рис. 3. Дифрактограми: а — зразка №1 після довготривалого зберігання на повітрі; б — зразка №2; в — зразка №3.

Довготривале зберігання зразка №1 на повітрі призводить до суттєвих змін виду дифракційних картин у порівнянні зі свіжоприготованими зразками. На дифрактограмі (рис. 3 а) зникають практично всі інтенсивні лінії, характерні для натрію диклофенаку (міжплосинні відстані  $d = 13,40, 10,33, 7,80, 7,06, 5,85 \text{ \AA}$ ) і з'являються нові з  $d = 6,11, 4,39 \text{ \AA}$ . У той же час усі відбиття, характерні для кристалів глюкозаміну гідрохлориду, зберігаються, змінюється лише їх інтенсивність. Подібні дифракційні картини спостерігаються і для зразка №2 (рис. 3 б).

На дифрактограмі зразка №3 присутні лише нові лінії, що свідчить про утворення нових речовин (рис. 3 в). Рентгенофазовий аналіз зразка №4 показав присутність фази глюкозаміну гідрохлориду і натрію хлориду, для якого за картотекою ASTM характерні лінії з  $d = 1,99, 2,82, 3,24 \text{ \AA}$  (рис. 4).

### ВИСНОВКИ

1. Отримані експериментальні дані термолізу і дифрактометричних досліджень натрію диклофенаку, глюкозаміну гідрохлориду та їхньої суміші свідчать про взаємний вплив однієї лікарської речовини на іншу.

2. У процесі хімічної взаємодії натрію диклофенаку і глюкозаміну гідрохлориду утворюється декілька продуктів реакції, одним з яких є натрію хлорид.

3. При виготовленні таблеток з натрію диклофенаком і глюкозаміну гідрохлоридом потрібно застосовувати такі технологічні прийоми, які попереджують контакт лікарських субстанцій.

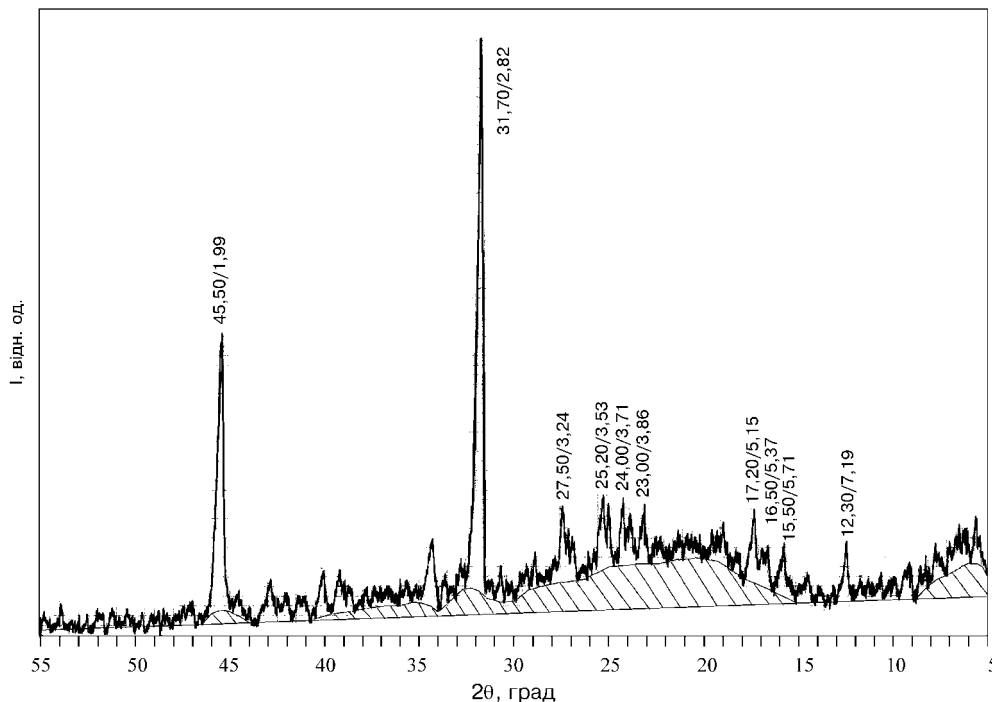


Рис. 4. Дифрактограма зразка №4.

## ЛІТЕРАТУРА

1. *Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". — 1-е вид. — Х.: РІПЕГ, 2001. — 556 с.*
2. *Зупанець І.А., Попов С.Б., Отрішко І.А. // Клінічна фармація. — 2002. — №2. — С. 48-50.*
3. *Насонова В.А., Насонов Е.Л., Алекперов Р.Т. и др. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний: Рук. для практ. врачей / Под общ. ред. В.А.Насоновой, Е.Л.Насонова. — М.: Литтерра, 2003. — 507 с.*
4. *Отрішко І.А. Експериментальне обґрунтування застосування комбінації глюкозаміну гідрохлориду та диклофенаку натрію при остеоартрозі: Автореф. дис. ... к-та фарм. наук. — Х., 2005. — 20 с.*
5. *Ревматоидный артрит. Диагностика и лечение / Под ред. В.Н.Коваленко. — К.: МОРИОН, 2001. — 272 с.*
6. *Desai K.G.H. // AAPS PharmSciTech. — 2005. — Vol. 6, №2. — P. 202-208.*
7. *Giron D. Enciclopedia of Pharmaceutical Technology / Ed. by J.Swarbrick and J.C.Boylan. — New York: Marcel Dekker, Inc., 2002. — Vol. 3. — P. 2766-2793.*
8. *Manca M.L., Zaru M., Ennas G. et al. // AAPS PharmSciTech. — 2005. — Vol. 6, №3. — P. 464-472.*
9. *Mohammed F.A. // Drug Dev. Ind. Pharm. — 2001. — Vol. 27, №10. — P. 1083-1097.*
10. *Muangsin N., Prajuabsook M., Chimsook P. et al. // Appl. Cryst. — 2004. — №37. — P. 288-294.*
11. *Pose-Vilarnovo B., Rodriguez-Tenreiro Sanchez C., Dieguez Moure N. et al. // J. of Thermal Anal. and Calorimetry. — 2003. — Vol. 73. — P. 661-670.*
12. *Suryanarayanan R., Rastogi S. Enciclopedia of Pharmaceutical Technology / Ed. by J.Swarbrick and J.C.Boylan. — New York: Marcel Dekker, Inc., 2002. — Vol. 3. — P. 3005-3019.*
13. *The United States Pharmacopeia. 27 Ed. — The National Formulary 22; Suppl. 1. — Rockville: The United States Pharmacopeial Convention, Inc., 2004. — 2570 p.*
14. *Winzeler S., Rosenstein B.D. // ААОНН. J. — 1998. — Vol. 46, №5. — P. 253-259.*

---

УДК 615.212:615.276:615.453: 54.061

ТЕРМИЧЕСКИЙ И РЕНТГЕНОФАЗОВЫЙ АНАЛИЗ ПРОДУКТОВ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ НАТРИЯ ДИКЛОФЕНАКА И ГЛЮКОЗАМИНА ГИДРОХЛОРИДА

А.А.Сичкарь

С помощью термического и рентгенофазового анализа проведены исследования продуктов химического превращения натрия диклофенака и глюкозамина гидрохлорида при их совместном присутствии. Механические смеси субстанций изучались до и после технологических операций увлажнения и сушки. Доказано, что одно лекарственное вещество влияет на другое. Показано образование нескольких продуктов реакции в процессе химического взаимодействия натрия диклофенака и глюкозамина гидрохлорида, одним из которых является натрия хлорид. Установлено, что при изготовлении таблеток на основе композиции исследуемых веществ необходимо использовать такие технологические приемы, которые предупреждают контакт лекарственных субстанций.

---

UDC 615.212:615.276:615.453: 54.061

THERMAL AND X-RAY POWDER DIFFRACTOMETRY ANALYSIS OF THE INTERACTION PRODUCTS OF SODIUM DICLOFENAC AND GLUCOSAMINE HYDROCHLORIDE

A.A.Sichkar

The research of the chemical transformation products of sodium diclofenac and glucosamine hydrochloride in their combination has been carried out by means of the thermal and X-ray powder diffractometry analysis. The mechanical mixtures of the substances were studied before and after the technological operations of humidifying and drying. It has been proven that one medicinal substance affects the other. The formation of several reaction products during the chemical interaction between sodium diclofenac and glucosamine hydrochloride, one of which is sodium chloride, has been shown. It has been shown that it is necessary to use such technological methods, which prevent the contact of the medicinal substances while manufacturing tablets.

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

УДК 615.322:543.226

## ТЕРМОГРАВІМЕТРИЧНИЙ АНАЛІЗ СУБСТАНЦІЇ “АЛЬТАБОР”

Т.В.Крутських, В.О.Тіманюк, А.С.Шаламай

Національний фармацевтичний університет  
ЗАТ НВЦ “Борщагівський ХФЗ”

**Проведено термогравіметричний аналіз субстанції “Альтабор”, отриманої різними способами. Показано, що незалежно від способів отримання порошкоподібної субстанції всі зразки проявляють схожу термічну поведінку. Визначені розбіжності в температурному режимі, при якому починається втрата маси та руйнування зразків, що треба враховувати при розробці лікарських засобів.**

За своєю номенклатурою сучасний арсенал лікарських препаратів з антивірусною дією достатньо різноманітний. Однак лікарські засоби цієї фармакотерапевтичної групи не завжди оптимально відповідають вимогам терапії конкретних вірусних захворювань. За механізмом антивірусної дії такі препарати можуть виявляти невибірковість по відношенню до ключових процесів метаболізму, що відбуваються в клітині. До побічних ефектів антивірусних лікарських засобів у більшості випадків також слід віднести і їх токсичність [3, 4, 6].

У зв'язку з цим досить привабливим є пошук антивірусних препаратів серед речовин рослинного походження, які мають безперечні переваги перед синтетичними засобами та високоочищеними індивідуальними сполуками, що обумовлено, перш за все, комплексною дією всіх компонентів, які знаходяться в рослині [10-13]. Фітопрепарати краще переносяться організмом людини, мають більш вузький діапазон протипоказань, можуть застосовуватись для профілактики захворювань.

НВЦ “Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод” розроблена технологія отримання з суплідь вільхи клейкої оригінальної субстанції “Альтабор” [1]. При вивченні складу “Альтабору” встановлено, що поліфенольний комплекс елагових дубильних речовин (біля 60%) представлений сумою моно-, ди- та олігомерних глікозидних похідних гексаоксидифенової та валонієвої кислот. На різних вірусних моделях в умовах експерименту *in vitro* та *in vivo* вивчалась антивірусна активність субстанції “Альтабор”. Одержані дані показали виражену інгібуючу дію по відношенню до вірусів

грипу, герпесу, цитомегаловірусу, вірусу Епштейна-Барра та вірусу імунодефіциту людини [5, 7].

Для застосування субстанції “Альтабор” у виробництві різноманітних лікарських засобів було проведено висушування рідкої субстанції з метою отримання субстанції порошкоподібного стану. Висушування проводили в розпилювальній і ліофільній сушарках та у вакуум-сушильних шафах [8]. У зв'язку з тим, що режим висушування значно впливає на фізико-хімічні, фармакотехнологічні та фармакологічні властивості субстанцій, виникає потреба ретельно досліджувати кожний вид субстанції за всіма напрямками.

Термоаналітичні методи використовуються для дослідження хімічних реакцій та фізичних перетворень, які відбуваються під впливом температури в хімічних сполуках або у випадках багатоконпонентних систем, між окремими речовинами [2]. Термічні процеси, будь це хімічні реакції, зміни стану або фазові переходи, супроводжуються завжди більш або менш значним змінням внутрішньої теплоємності системи. Перетворення тягне за собою поглинання або виділення теплоти і пов'язане зі зміною маси, яка, у свою чергу, може бути визначена з достатньою точністю.

Для проведення термоаналітичного аналізу отриманих субстанцій нами було обрано метод деривативної термогравіметрії з застосуванням дериватографа, який дає змогу при зміні температури з заданою швидкістю одночасно реєструвати температуру речовини та її масу, а також швидкість зміни обох цих величин [9].

Тому метою нашої роботи стало проведення термоаналітичного аналізу отриманих субстанцій.

### Експериментальна частина

Аналіз субстанцій проводили на дериватографі Q-1500 D з платино-родієвою термopарою та самописцем фірми “МОМ”, Угорщина.

Для дослідження термічної поведінки субстанцій наважку порошку поміщали в керамічний тигель та у піч дериватографа. Температуру тигля рівномірно підвищували за допомогою електричної печі, температуру якої, у свою чергу, вимірю-

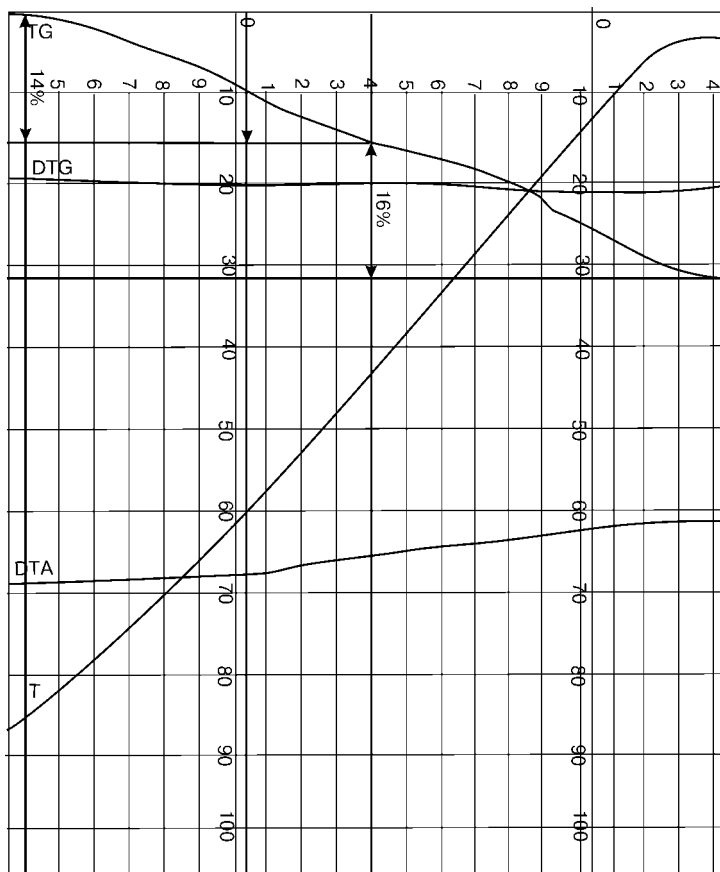


Рис. 1. Дериватограма субстанції, отриманої у вакуум-сушильній шафі.

вали, використовуючи термопару, що знаходиться в печі. Отримані таким чином дані прилад фіксував графічно у вигляді кривих: T, TG, DTA та DTG. Криві: T — зміна температури, TG — зміна ваги, DTA — диференційна крива зміни теплових ефектів, DTG — диференційна крива зміни ваги.

На підставі кривої T можна казати про зміну температури, підвищення якої відбувається рівномірно. Крива TG — звичайно застосовується для кількісної оцінки дериваторами. Вона дає змогу визначити, як змінюється при нагріванні вага дослідного зразка, та провести точні стехіометричні або відсоткові розрахунки. Крива DTA використовується для якісної оцінки дериватограми та будується таким чином, що ендотермічний максимум відкладається вниз, а екзотермічний — вгору. На підставі кривої DTG можна визначити характеристичні температури з великою точністю та повністю оцінити процеси, які відбуваються в дослідному зразку при термічних перетвореннях. Поєднання всіх цих кривих дозволяє встановити фазові зміни в дослідних зразках, пов'язаних з видаленням вологи та летких компонентів, з топленням, термічним розкладенням зразків тощо. А отримані результати термічної поведінки дослідних зразків можуть бути враховані при розробці різноманітних лікарських форм.

Для отримання дериватограм з відповідним відображенням результатів були підібрані опти-

мальні умови їх отримання: наважка зразків —  $200 \pm 20$  мг, температурний інтервал — від 21 до  $500^\circ\text{C}$ , швидкість нагрівання —  $5^\circ\text{C}/\text{хв}$ , швидкість руху паперу —  $5 \text{ мм}/\text{хв}$ .

#### Результати та їх обговорення

Дериватограма зразка субстанції, що була отримана за допомогою вакуум-сушильної шафи (зразок 1), наведена на рис. 1. Як видно з даного рисунка, втрата маси речовини відбувається в інтервалі температур від  $48$  до  $250^\circ\text{C}$  у два етапи. Можна стверджувати, що до  $48^\circ\text{C}$  зразок не зазнає видимих змін. При подальшому нагріванні починається втрата маси зразка. В період нагрівання з  $48$  до  $155^\circ\text{C}$  втрачається  $14\%$  від маси наважки. При збільшенні температури втрата маси також збільшується, так при температурі  $155$ - $250^\circ\text{C}$  вже відбувається руйнування зразка, про що свідчить втрата маси зразка у кількості  $16\%$  від маси наважки.

Дериватограма зразка субстанції, отриманої за допомогою сублимаційної сушарки (зразок 2), наведена на рис. 2. Як видно з наведених даних, втрата маси речовини відбувається в інтервалі температур від  $54$  до  $303^\circ\text{C}$ , також у два етапи. До  $54^\circ\text{C}$  зразок не зазнає видимих змін, а при подальшому нагріванні починається втрата його маси. В інтервалі нагрівання від  $54$  до  $153^\circ\text{C}$  втрачається  $8\%$  від маси наважки.

При збільшенні температури втрата маси збільшується: так при температурі  $153$ - $303^\circ\text{C}$  відбу-



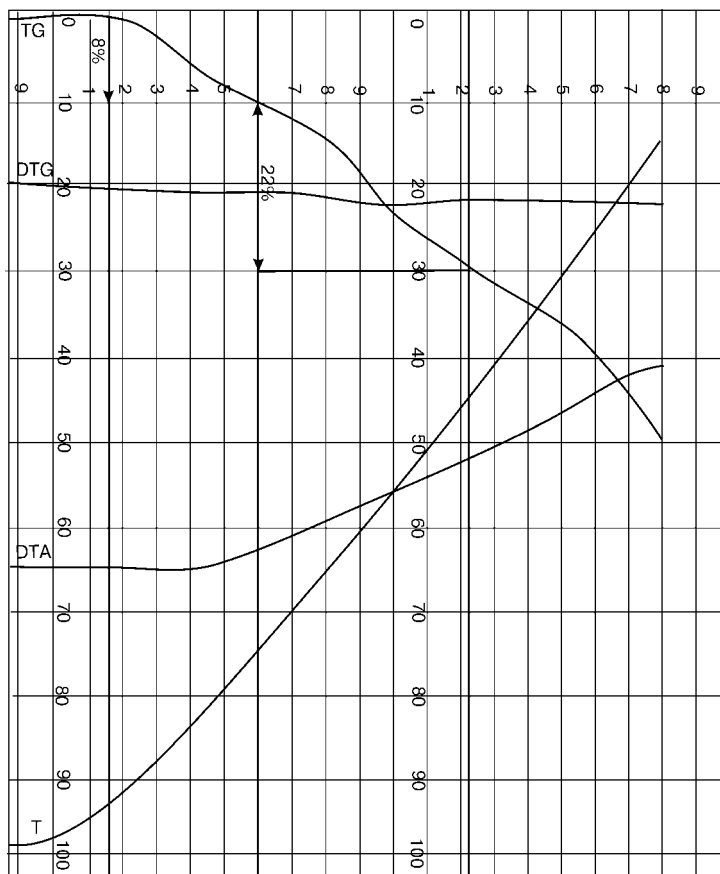


Рис. 2. Дериватограма субстанції, отриманої за допомогою сублимаційної сушарки.

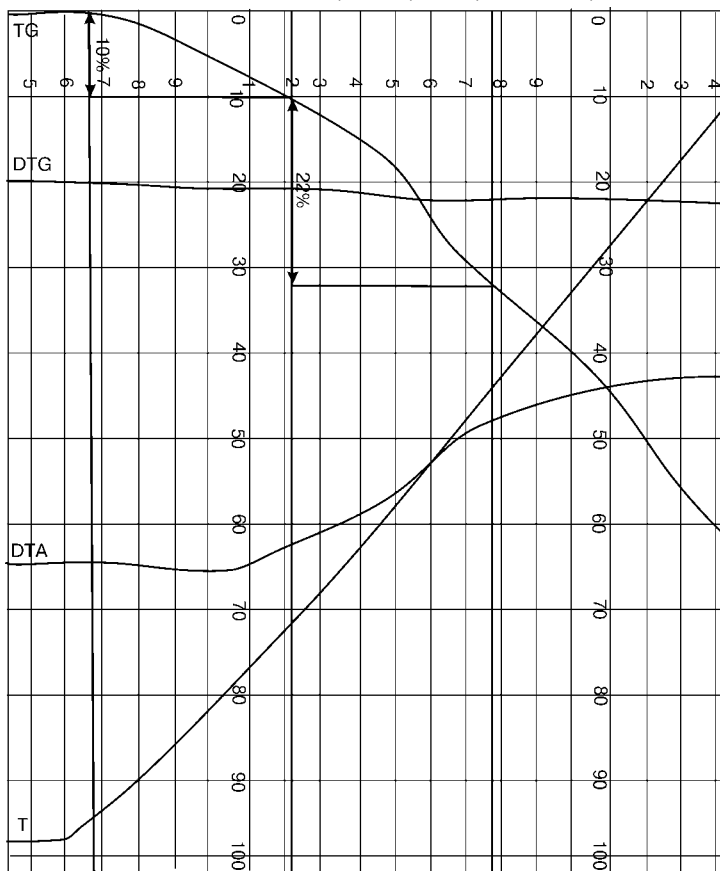


Рис. 3. Дериватограма субстанції, отриманої за допомогою розпилювальної сушарки.



вається руйнування зразка, про що свідчить втрата маси зразка у кількості 22% від маси наважки.

Дериватограма зразка субстанції, отриманої за допомогою розпилувальної сушарки (зразок 3), наведена на рис. 3. Як видно з даних, наведених на рисунку, втрата маси речовини відбувається в інтервалі температур від 44 до 305°C у два етапи. Можна припустити, що до 44°C зразок не зазнає видимих змін. При подальшому нагріванні починається втрата маси зразка. В період нагрівання з 44 до 170°C втрачається 10% від маси наважки. При збільшенні температури втрата маси збільшується: так при температурі 170-305°C вже відбувається руйнування зразка, про що свідчить втрата маси зразка у кількості 22% від маси наважки.

Результати проведеного термогравіметричного аналізу зразків показали, що загальна термічна поведінка субстанцій дуже схожа незалежно від способу їх отримання. Отже, втрата маси речовини у всіх зразків проходила в 2 етапи і при нагріванні зразків до 150-170°C втрачалось при-

близно 30% маси наважки. Також під час проведення досліджень не спостерігалось горіння та плавлення усіх зразків. Але є і розбіжності, особливо в "початковій" температурі, коли починається значна втрата маси. Так, зразок 1 починав втрачати масу при температурі 48°C, зразок 2 — при 54°C, а зразок 3 — при температурі 44°C. Це можна пояснити, скоріше за все, видаленням води та летких компонентів, яких у субстанціях міститься різна кількість, що залежить від способу отримання субстанції.

#### ВИСНОВКИ

1. Проведено термогравіметричний аналіз субстанції "Альтабор", отриманої різними способами. Показано, що незалежно від способів отримання порошкоподібної субстанції всі зразки проявляють схожу термічну поведінку.

2. Визначені розбіжності в температурному режимі, при якому починається втрата маси та руйнування зразків, що треба враховувати при розробці лікарських засобів.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Бікбулатова Т.Н., Шаламай А.С., Безналько Л.В. та ін. Антивірусний препарат "Альтабор" та спосіб його одержання // Пат. України. №63674 А. — Бюл. №1. — 15.01.2004.
2. Вилков Л.В., Пентин Ю.А. Физические методы исследования в химии: Структурные методы и оптическая спектроскопия. — М.: Мир, 2003. — 683 с.
3. Возианова Ж.И. Инфекционные и паразитарные болезни. — Т. 1. — К.: Здоров'я, 2000. — 904 с.
4. Кольцова Э., Широкова И. // Ремедиум. — 2002. — №10. — С. 44-51.
5. Падалко В.И., Суходуб А.Л., Никитченко Ю.В. и др. // Фармаком. — 1998. — №2. — С. 21-25.
6. Покровский В.И. Инфекционная патология: вчера, сегодня, завтра // В сб.: Профилактика, диагностика и фармакотерапия некоторых инфекционных заболеваний (лекции для практикующих врачей). — М., 2002. — С. 7-17.
7. Рибалко С.Л., Шаламай А.С., Дядюн С.Т. та ін. Вивчення антивірусної активності препарату "Альтабор" // Х з їзд Товариства мікробіологів України: Тез. доп. — Одеса, 2004. — С. 347.
8. Технологія ліків промислового виробництва: Підруч. для студ. вищ. фармац. навч. закл. і фармац. ф-тів вищ. мед. навч. закл. III-IV рівнів акредитації / В.І.Чуєшов, Л.М.Хохлова, О.О.Ляпунова та ін.; За ред. В.І.Чуєшова. — Х.: Вид-во НФаУ; Золоті сторінки, 2003. — С. 117-118.
9. Тиманюк В.А., Животова Е.Н. Биофизика: Учеб. для студ. вузов. — Х.: Изд-во НФаУ; Золотые страницы, 2003. — С. 593-600.
10. Lee M.W., Tanaka T., Nonaka G.I. et al. // Phytochemistry. — 1992. — Vol. 31, №8. — P. 2835-2839.
11. Okuda T., Yoshida T., Hatano T. // Phytochemistry. — 1993. — Vol. 32, №2. — P. 507-521.
12. Okuda T., Yoshida T., Hatano T. // Planta med. — 1989. — Vol. 55, №2. — P. 117-122.
13. Takeshi M., Tanaka Y., Takehara M. et al. // Phytochemistry. — 1985. — Vol. 24, №10. — P. 2245-2250.

УДК 615.322:543.226

ТЕРМОГРАВИМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СУБСТАНЦИИ "АЛЬТАБОР"

Т.В.Крутских, В.А.Тиманюк, А.С.Шаламай

Проведен термогравіметричний аналіз субстанції "Альтабор", полученной различными способами. Показано, что независимо от способа получения порошкообразной субстанции все образцы имеют сходное термическое поведение. Определены отличия в температурном режиме, при котором начинается потеря массы и разрушение образцов, что необходимо учитывать при разработке лекарственных препаратов.

UDC 615.322:543.226

THERMOGRAVIMETRICAL ANALYSIS OF THE "ALTA-BOR" SUBSTANCE

T.V.Krutskykh, V.A.Timanyuk, A.S.Shalamay

The thermogravimetric analysis of the "Altabor" substance obtained by different methods has been carried out. It has been shown that irrespective of the method of the powder-like substance obtaining all samples have the same thermic behaviour. The differences in the temperature regimen, where the loss of mass and destroying of the samples begin, have been determined. This fact is necessary to take into account while developing drugs.

Рекомендована д.ф.н., професором П.Д.Пашневим

УДК 615.454.1:615.28:616-001.4:547.288.15:547.587.11

## МІКРОБІОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ КОМБІНОВАНОЇ МАЗІ АНТИСЕПТИЧНОЇ ДІЇ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РАНОВОГО ПРОЦЕСУ

Ю.М.Кобець, В.І.Чуєшов, Н.І.Філімонова

Національний фармацевтичний університет

**Запропонована комплексна мазь антисептичного призначення, що в якості діючих компонентів вміщує гексаметилентетрамін, фенілсаліцилат і тіотриазолін. У ході роботи в результаті проведених дослідів методом дифузії в агар експериментально доведено, що емульсійні, гідрофільна та гелева основи технологічно придатні для створення комплексних лікарських форм з використанням гексаметилентетраміну та фенілсаліцилату, в той час як гідрофобна основа умовно придатна для подальшого технологічного використання.**

Незважаючи на сучасний прогрес медичної науки і хірургічної практики, лікування інфекційних ускладнень ран різної етіології є актуальною проблемою сучасної медицини. Це пояснюється зниженням ефективності антибіотикотерапії, ростом кількості післяопераційних нагноєнь ран, недостатньою ефективністю більшості загальноприйнятих методів терапії, довготривалістю лікування.

Лікарські засоби, які застосовуються для лікування місцевої ранової інфекції, повинні чинити комплексну багатоспрямовану дію на основні патогенетичні аспекти ранового процесу [3].

Дослідженнями останніх років була доведена ефективність при місцевому лікуванні інфекційних ускладнень ран багатокомпонентних препаратів цілеспрямованої дії [1, 8].

Метою наших досліджень була розробка складу і вивчення антимікробної активності комбінованого препарату у формі мазі для лікування інфекційних ускладнень ран [10, 11].

На основі експериментальних досліджень, проведених на кафедрі мікробіології та імунології НФаУ з вивчення антисептичних властивостей гексаметилентетраміну та фенілсаліцилату, встановлена їх виражена антимікробна активність щодо збудників ранової інфекції, яка дає змогу використовувати їх як антимікробні компоненти при розробці нових лікарських препаратів.

### Експериментальна частина

При розробці складу комбінованої мазі для лікування інфікованих ускладнень ран нами було

враховано, що поряд з антимікробною дією вона повинна сприяти перебігу репаративних процесів і забезпечувати найкращі умови репарації уражених тканин у рані. З великої групи препаратів з такими властивостями було обрано тіотриазолін, який прискорює процеси клітинної регенерації, скорочуючи терміни загоєння ран.

У процесі вибору мазевої основи нами були досліджені різні композиції мазевих основ: гідрофобна, емульсійна типу вода/олія, емульсійна типу олія/вода, гідрофільна та гелева [5, 6, 7, 9].

Для визначення антимікробної активності використано метод дифузії в агар, набір референс-штамів мікроорганізмів: золотистий стафілокок (*S. aureus* АТТС 6538), палички: кишкова (*E. coli* АТТС 25922), сінна (*B. subtilis* АТТС 6633), синьо-зеленого гною (*P. aeruginosa* АТТС 9027), дріжджоподібні гриби (*C. albicans* 885653) [2, 12].

Культивування мікроорганізмів проводилося на м'ясо-пептонному агарі. В чашки Петрі, встановлені на горизонтальну поверхню, розливають по 10 мл розплавленого незаразного живильного середовища. Після застигання цього шару на ньому розташовують стерильні циліндри із неіржавіючої сталі (висота 10 мм, внутрішній діаметр 6 мм) та заливають їх "заразним" агаром у кількості 15 мм. Для цього розтоплений і охолоджений агар додають до агарового змиву добової культури мікроорганізмів. Після застигання другого шару агару циліндри виймають і в утворені лунки вносять досліджувані речовини в об'ємі  $0,3 \pm 0,05$  мл. Посіви терmostатують при  $37^\circ\text{C}$  протягом 24-48 годин, потім враховують результати (вимірюють зони затримки росту тест-мікроба, які виразно видні біля лунок). Високочутливими до даних препаратів вважаються мікроорганізми, які дають при їх дії зони затримки росту, які перевищують 25 мм; чутливими — 15-25 мм, малочутливими — 11-15 мм [4].

### Результати та їх обговорення

Результати вивчення антимікробної активності дослідних зразків мазі (методом дифузії в агар) наведені в табл.

Таблиця

Вплив маzewої основи на антимікробну дію мазі гексаметилентетраміну з фенілсаліцилатом

Склад мазі	Діаметр зони затримки росту мікробів, мм				
	золотистий стафілокок ( <i>S. aureus</i> )	кишкова паличка ( <i>E. Coli</i> )	сінна паличка ( <i>B. subtilis</i> )	паличка синьо-зеленого гною ( <i>P. aeruginosa</i> )	дріжджоподібні гриби ( <i>C. albicans</i> )
Гексаметилентетрамін Фенілсаліцилат Гідрофобної основи — до 100,0	17,0±0,1	16,5±0,3	17,9± 0,1	15,2±0,2	15,0±0,1
Гексаметилентетрамін Фенілсаліцилат Емульсійної основи типу в/о — до 100,0	28,0±0,3	25,2±0,2	34,0±0,4	23,0±0,3	18,0±0,4
Гексаметилентетрамін Фенілсаліцилат Емульсійної основи типу о/в — до 100,0	30,0±0,1	27,0±0,3	36,0±0,3	25,1±0,1	21,0±0,2
Гексаметилентетрамін Фенілсаліцилат Гідрофільної основи — до 100,0	26,0±0,2	24,0±0,4	32,2±0,1	22,1±0,4	17,0±0,2
Гексаметилентетрамін Фенілсаліцилат Гелевої основи — до 100,0	27,0±0,4	22,0±0,3	31,1±0,2	20,0±0,1	16,0±0,2

Практика створення комплексних препаратів зовнішнього призначення показує, що поряд з обранням фармакологічно діючих речовин не меншого значення набуває оптимальний вибір комплексу допоміжних речовин. При цьому обґрунтованість рецептурного добору складає мікробіологічний показник оптимального збереження рівнів фармакологічної активності діючих компонентів.

У зв'язку з цим нами у паралельних дослідженнях випробовані на технологічну і фармакологічну придатність 5 основ: гідрофобна, емульсійна типу вода/олія, емульсійна типу олія/вода, гідрофільна та гелева [5, 9].

Порівняльні дослідження антимікробної активності експериментальних зразків мазей, що поєднано вміщують гексаметилентетрамін і фенілсаліцилат, показали, що їм притаманний широкий спектр антимікробних властивостей щодо грампозитивних і грамнегативних піогенних мікроорганізмів, а також по відношенню до патогенного гриба з родини *Candida*. Однак, згідно з отриманими результатами встановлено, що гідрофобна основа найменш придатна для технологічного використання при створенні комплексної антисептичної мазі. Одночасно, згідно з даними таблиці, емульсійна основа типу вода/олія, емульсійна основа типу олія/вода, гідрофільна та гелева основи забезпечують оптимальне збереження субстанціями вихідних антимікробних властивостей.

При аналізі результатів отриманих мікробіологічних досліджень слід враховувати декілька позитивних моментів. Перший з них стосується того, що у складі перспективних експериментальних зразків мазей сукупність гексаметилентетраміну з фенілсаліцилатом забезпечує вибірково мікробо-

цидну здатність. При аналізі це повинно бути враховано з тієї точки зору, що при подальшому експериментальному або клінічному застосуванні перспективні зразки мазей не повинні відрізнятися супутньою побічною дією на мікрофлору рани у плані індикутивного формування антибіотикорезистентних варіантів та виникненням дисбіозів у рані.

Слід також зазначити, що по відношенню до золотистого стафілокока (*S. aureus*) та сінної палички (*B. subtilis*) перспективні зразки мазей виявляють достатньо виражену мікробоцидну активність, в той час як відповідна дія на грамнегативні мікроорганізми за рівнями дещо поступається, а фунгіцидні ефекти характеризуються дещо зменшеними рівнями активності мазі.

У зв'язку з цим за результатами проведених мікробіологічних досліджень слід вважати перспективними для подальшого та технологічного вивчення всі 4 мазеві основи, при цьому слід враховувати те, що можливість варіювання емульсійною типу вода/олія, емульсійною типу олія/вода, гідрофільною та гелевою основами розкриває певні перспективи по створенню цілої номенклатури лікарських засобів антисептичного призначення.

#### ВИСНОВКИ

1. Запропонована комплексна мазь антисептичного призначення, що в якості діючих компонентів вміщує гексаметилентетрамін, фенілсаліцилат та тіотриазолін.

2. Доведено, що емульсійні, гідрофільна та гелева основи технологічно придатні для створення комплексних лікарських форм з використанням гексаметилентетраміну та фенілсаліцилату, в той час як гідрофобна основа умовно придатна для подальшого технологічного використання.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Безуглая Е.П. // *Фармаком.* — 1996. — №4-5. — С. 46-49.
2. *Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.*
3. Ляпунов М.О., Безугла О.П. // *Ліки України.* — 1997. — №2. — С. 22-25.
4. *Медицинская микробиология / Под ред. акад. РАМН В.И.Покровского. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. — 768 с.*
5. *Фармацевтические и медико-биологические аспекты лекарств / Под ред. И.М.Перцева, И.А.Зупанца. — Х.: Изд-во НФАУ, 1999. — Т. 2. — 443 с.*
6. Cunningham C.R. // *Pharmac. Technol.* — 2000. — Vol. 18, №2. — P. 57-60.
7. Cunningham C.R. // *Pharmac. Technol.* — 2001. — Vol. 24, №3. — P. 57-60.
8. Dangel C. // *Pharmac. Technol.* — 2000. — Vol. 26, №4. — P. 34-36.
9. Dangel C. // *Pharmac. Technol.* — 2001. — Vol. 24, №3. — P. 64-70.
10. Kulkarni R., Multalik S., Hiremath D. // *Pharmac. Technol.* — 2002. — Vol. 18, №2. — P. 68-71.
11. Vaithiyalingam S. // *Pharmac. Technol.* — 2000. — Vol. 9, №1. — P. 28-32.
12. Yuan J. // *Pharmac. Technol.* — 2001. — Vol. 29, №5. — P. 28-32.

---

УДК 615.454.1:615.28:616-001.4:547.288.15:547.587.11  
МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ КОМБИНИРОВАННОЙ МАЗИ АНТИСЕПТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАНЕВОГО ПРОЦЕССА

Ю.Н.Кобец, В.И.Чуешов, Н.И.Филимонова

Предложена комплексная мазь антисептического назначения, которая в качестве действующих компонентов содержит гексаметиленetetрамин, фенолсалицилат и тиотриазолин. В ходе работы в результате проведенных исследований методом диффузии в агар экспериментально доказано, что эмульсионные, гидрофильная и гелевая основы технологически пригодны для создания комплексных лекарственных форм с использованием гексаметиленetetрамина и фенолсалицилата, в то время как гидрофобная основа условно пригодна для дальнейшего технологического использования.

---

UDC 615.454.1:615.28:616-001.4:547.288.15:547.587.11  
MICROBIOLOGICAL STUDIES OF THE COMBINED OINTMENT WITH THE ANTISEPTIC ACTION FOR TREATING THE WOUND PROCESS

Yu.N.Kobets, V.I.Chuyeshov, N.I.Filimonova

A complex ointment with the antiseptic action, which contains hexamethylenetetramine, phenyl salicylates and thiotriazoline as active components, has been suggested. It has been experimentally proved in the process of work as the result of the studies carried out by the method of diffusion into agar that the emulsion, hydrophilic and gel bases are technologically suitable for creating complex medicinal forms using hexamethylenetetramine and phenyl salicylate, while the hydrophobic base is considered to be conditionally suitable for further technological application.

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

УДК 54.02:661.122:579.873.13

## РОЗРОБКА ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ТАБЛЕТОВАНОЇ ФОРМИ ПРОБІОТИКА З КИШКОВОРОЗЧИННИМ ПОКРИТТЯМ

М.М.Кобець, А.Д.Гордієнко

Національний фармацевтичний університет

**У процесі роботи на основі біфідумбактерину сухого у флаконах був розроблений склад і технологія таблетованої кишковорозчинної форми біфідумбактерину. Як кишковорозчинне покриття використано композицію американської фірми "Cologon" під торговою назвою ACRYL-EZE, плівкоутворювач, у складі якого є співполімер метакрилової кислоти з етиловим ефіром акрилової кислоти. Було визначено кількість життєздатних біфідобактерій у таблетках біфідумбактерину. На основі проведених досліджень можна зробити висновок, що технологічні процеси та склад оболонки дозволяють зберегти життєздатність біфідобактерій в отриманих таблетках пробіотика.**

Основними засобами профілактики та лікування дисбактеріозів є препарати-пробіотики, до складу яких входять живі мікроорганізми, представники нормальної мікрофлори кишечника.

Потреба в пробіотиках дуже висока, оскільки 90% населення земної кулі, в тому числі і в Україні, страждають на дисбактеріоз.

На сьогоднішній день ринок пробіотиків в Україні зайнятий лише на 30% вітчизняним виробником і то в основному несучасними лікарськими формами пробіотиків у флаконах та ампулах [1, 6].

Відсутність в Україні сучасних готових лікарських форм пробіотиків, вкритих кишковорозчинною оболонкою, в тому числі таблеток, не дає змоги вирішити питання повноцінного широкого профілактичного та лікувального застосування пробіотиків на цивілізованому рівні.

У теперішній час при виробництві таблеток, вкритих оболонками, актуальною є проблема створення покриття, яке володіє вибірковою розчинністю в середовищах з різним значенням рН, забезпечує надійний захист лікарської речовини від впливу вологи, кисню повітря, руйнівальної дії шлункового соку. Кишковорозчинні покриття сприяють локалізації лікарської речовини в концентрованому вигляді безпосередньо в потрібному відділі кишечника, виключають побічний вплив деяких лікарських речовин на слизову оболонку шлунка та усувають диспептичні явища [5, 12].

Метою наших досліджень була розробка складу та технології таблетованої кишковорозчинної форми біфідумбактерину.

### Експериментальна частина

Як об'єкт дослідження був обраний біфідумбактерин сухий у флаконах виробництва ЗАТ "Підприємство з виробництва імунологічних та лікарських препаратів "Біолік". Біфідумбактерин являє собою ліофільно висушену масу живих біфідобактерій штамів *Bifidobacterium bifidum* 1,791 чи ЛВА-3. Один флакон містить  $5 \times 10^7$  мікроорганізмів. Дослідження проводили не менше, ніж на трьох серіях препарату.

Оскільки субстанція біфідумбактерину дуже гігроскопічна, досліджували можливість зниження гігроскопічності препарату. З цією метою стояло завдання підібрати допоміжні речовини, які знижують гігроскопічність субстанції [10, 11]. Підібраний нами склад з вмістом 3% аеросилу та 10% натрію кроскармелози не змінював показники вологопоглинання у порівнянні з субстанцією біфідумбактерину.

Визначали такі фармакотехнологічні властивості порошків: плинність, насипну густину до усадки, насипну густину після усадки, пресуємість, силу виштовхування таблеток, вологовміст згідно з ДФУ 1-го видання [2]. Вологовміст визначали експрес-воломіром на основі торсійних терезів ВТ-500.

Для кишковорозчинного покриття ми використовували плівкоутворюючі склади двох видів: американської фірми "Cologon" під торговою назвою ACRYL-EZE та німецької фірми "BASF" під торговою назвою Kollicoat MAE 30 DP, плівкоутворювачем у складі яких є співполімер метакрилової кислоти з етиловим ефіром акрилової кислоти.

ACRYL-EZE являє собою білий порошок. Kollicoat MAE 30 DP — водна дисперсія молочно-білого кольору із вмістом твердої речовини 30%. Kollicoat містить 0,7% лаурилсульфату натрію та 2,3% твіну-80 в якості емульгаторів. На відміну від Kollicoat MAE 30 DP до складу ACRYL-EZE входить діоксид титану і тальк. Тальк виконує функцію сепарації речовин, знижує липкість висихаю-

Таблиця

Фармакотехнологічні властивості біфідумбактерину і таблеткової маси біфідумбактерину

Параметри	Одиниці вимірювання	Біфідумбактерин	Таблеткова маса біфідумбактерину
Насипна густина до/після усадки	г/мл	0,250±0,025/ 0,435±0,021	0,320±0,019/ 0,420±0,015
Плинність	с/100 г зразка або (г/с)	40,0±1,0 (2,5±0,06)	34,5±1,0 (2,9±0,08)
Кут природного укосу	град	28,0±0,3	26,0±0,3
Пресуємість	Н	150,00±1,20	45,00±0,95
Сила виштовхування таблеток	МПа	8,00±0,38	10,00±0,40
Вологовміст	%	7,80±0,18	8,33±0,20

чої лакової плівки та сприяє утворенню гладкої поверхні. Діоксид титану надає покриттю рівномірний білий колір, що робить лакову плівку непрозорою. ACRYL-EZE відрізняється і тим, що до його складу входить пластифікатор (триетилцитрат) [1, 5].

Визначали кількість життєздатних біфідобактерій в одержаних таблетках (з оболонкою і без неї) і субстанції біфідумбактерину. Визначення росту біфідобактерій проводили методом десятикратних розведень. Всі представлені зразки розчиняли у фосфатному буфері з рН 6,8. Виділення біфідобактерій проводили на поживному біфідумсередовищі та інкубували в термостаті при 37°C протягом 24 годин [3, 4].

Контроль препарату на мікробіологічну чистоту виконували бактеріологічно — шляхом посіву біфідумбактерину на м'ясо-пептонний агар з 9% розчином хлориду натрію.

#### Результати та їх обговорення

Результати вивчення фармакотехнологічних властивостей біфідумбактерину і таблеткової маси біфідумбактерину наведені в табл.

Як видно з даних табл., досліджувані субстанції мають приблизно рівні фармакотехнологічні параметри, окрім пресуємісті. Висока пресуємість субстанції біфідумбактерину підтвердила доцільність введення 10% розпушувача — натрію кроскармелози, що знижує пресуємість таблеткової маси біфідумбактерину в 3,3 рази. Як розпушуючу та зв'язуючу речовину використовували крохмаль кукурудзяний [10, 11]. З метою підвищення механічної стійкості до таблеткової маси додавали суху зв'язуючу речовину — мікрокристалічну целюлозу (МКЦ).

Субстанції мають задовільні плинні властивості: плинність має показники 40,0 і 34,5 с/100 г зразка (2,5 і 2,9 г/с) відповідно. Отримана таблеткова маса має кращі плинні властивості, ніж біфідумбактерин і добре пресується на таблеткових машинах з великою глибиною заповнення матриці (20 мм та більше з діаметром таблеток 9 мм масою 0,3 г).

Щоб зменшити прилипання маси до прес-інструменту та знизити силу виштовхування таб-

леток із матриць використовували комбінацію змащувальних речовин — тальку з магнію стеаратом [7, 8]. У ході експериментальних досліджень доведено, що оптимальною є комбінація з вмістом 2% тальку та 1% магнію стеарату [9, 10].

Нанесення оболонки на таблетки-ядра проводили в дражировальному котлі шляхом розпилювання суспензії плівкоутворювача через пневматичну форсунку.

У ході проведених досліджень нами було вивчено вплив плівкоутворюючих складів ACRYL-EZE та Kollicoat MAE 30 DP на розпадання та життєздатність таблеток біфідумбактерину. Величина парaproпусної здатності плівок має велике значення для процесу покриття таблеток, так як при невідповідності парaproпусної здатності оболонки та кількості пари, яка утворюється внаслідок висушування вологи в ядрі, може виникнути порушення цілісності покриття. В таблетках, вкритих Kollicoat MAE 30 DP, спостерігалось порушення цілісності покриття. Плівки, отримані із ACRYL-EZE, майже вдвічі повільніше, ніж Kollicoat MAE 30 DP пропускають вологу, що пов'язано з додаванням тальку і діоксиду титану, які заповнюють пори у плівці та перешкоджають проникненню вологи. Тому в якості кишковорозчинного покриття в подальшому ми використовували ACRYL-EZE, який захищає таблетки від дії кислого середовища шлункового соку та значно знижує гігроскопічність таблеток [5, 11].

Отримані таблетки, вкриті оболонкою, при зберіганні протягом 1 год при кімнатній температурі не змінювали масу, в той час як таблетки-ядра на 2,8% поглинали вологу.

Одержані таблетки задовольняють вимогам на розпадання. В 0,1 М НСІ таблетки, вкриті кишковорозчинною оболонкою, не розпадаються протягом 2 год, а у фосфатному буферному розчині з рН 6,8 розпадаються менше, ніж за 1 год [2].

Життєздатність біфідобактерій в отриманих таблетках пробіотика зберігається на рівні контролю — субстанції біфідумбактерину.

На агарі після 8-добової інкубації при 37°C не спостерігали зростання сторонньої мікрофлори, а в мазках із препарату були відсутні мікроорга-



нізми, які відрізняються по морфології від біфідумбактерій [4].

#### ВИСНОВКИ

1. У ході проведених досліджень розроблено склад і технологію таблетованої лікарської форми пробіотика з кишковорозчинним покриттям.

2. Як кишковорозчинне покриття використано ACRYL-EZE, який за технологічними показниками перевищує Kollicoat MAE 30 DP.

3. Встановлено, що технологічні процеси та склад оболонки дозволяють зберегти життєздатними біфідобактерії в отриманих таблетках пробіотика.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Гаврилов А.С., Гусельникова Е.В., Конева Л.А. и др. // *Хим.-фарм. журн.* — 2003. — Т. 37, №6. — С. 54-56.
2. *Державна фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”.* — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
3. *Медицинская микробиология / Гл. ред. В.И.Покровский, О.К.Поздеев.* — М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1998. — 1200 с.
4. *Медицинская микробиология / Под ред. акад. РАМН В.И.Покровского.* — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. — 768 с.
5. Флисюк Е.В. // *Хим.-фарм. журн.* — 2004. — Т. 38, №9. — С. 34-36.
6. Cunningham C.R. // *Pharmac. Technol.* — 2000. — Vol. 18, №2. — P. 57-60.
7. Cunningham C.R. // *Pharmac. Technol.* — 2001. — Vol. 24, №3. — P. 57-60.
8. Dangel C. // *Pharmac. Technol.* — 2000. — Vol. 26, №4. — P. 34-36.
9. Dangel C. // *Pharmaceutical Technology.* — 2001. — Vol. 24, №3. — P. 64-70.
10. Kulkarni R., Multalik S., Hiremath D. // *Pharmac. Technol.* — 2002. — Vol. 18, №2. — P. 68-71.
11. Vaithiyalingam S. // *Pharmac. Technol.* — 2000. — Vol. 9, №1. — P. 28-32.
12. Yuan J. // *Pharmac. Technol.* — 2001. — Vol. 29, №5. — P. 28-32.

---

УДК 54.02:661.122:579.873.13

#### РАЗРАБОТКА И ИССЛЕДОВАНИЕ ТАБЛЕТИРОВАННОЙ ФОРМЫ ПРОБИОТИКА С КИШЕЧНОРАСТВОРИМЫМ ПОКРЫТИЕМ

М.Н.Кобец, А.Д.Гордиенко

В ходе работы на основе бифидумбактерина сухого во флаконах был разработан состав и технология таблетированной кишечнорастворимой формы бифидумбактерина. В качестве кишечнорастворимого покрытия использовалась композиция американской фирмы “Colorcon” под торговым названием ACRYL-EZE, пленкообразователь, в составе которого есть сополимер метакриловой кислоты с этиловым эфиром акриловой кислоты. Было определено количество жизнеспособных бифидобактерий в таблетках бифидумбактерина. На основе проведенных исследований можно сделать вывод, что технологические процессы и состав оболочки позволяют сохранить жизнеспособность бифидобактерий в полученных таблетках пробиотика.

---

UDC 54.02:661.122:579.873.13

#### DEVELOPMENT AND INVESTIGATION OF THE ENTERIC-SOLUBLE COATED PROBIOTIC TABLET FORM

M.N.Kobets, A.D.Gordiyenko

On the basis of dry Bifidumbacterin in vials the composition and formulation of the Bifidumbacterin enteric-soluble coated tablet form have been developed. The composition of Colorcon firm (the USA), trade name ACRYL-EZE, was used as an enteric-soluble coat, a film-former of its composition being the methacrylic acid copolymer with acrylic acid ethyl ester. The number of the viable Bifidobacteria has been determined in the Bifidumbacterin tablets. According to the investigations carried out a conclusion can be made that the composition of the coat and the technological processes allow preserving the necessary quantity of viable Bifidobacteria in the probiotics tablets obtained.

Рекомендована д.ф.н., професором В.Г.Дем'яненком

УДК 615.1:339.13

## СТВОРЕННЯ ВОДРОЗЧИННИХ ПРЕПАРАТІВ НОВОГО ПОКОЛІННЯ З ВИКОРИСТАННЯМ ПОВЕРХНЕВО-АКТИВНИХ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ОЛІГОМЕРІВ

Н.Л.Заярнюк, А.М.Кричковська, Р.О.Петріна, С.В.Хом'як, Н.Є.Мітіна,  
О.С.Зайченко, В.С.Комар, В.П.Новіков

Національний університет "Львівська політехніка"

**Введення формулярної системи поширюється на державний сектор охорони здоров'я, тому впровадження препаратів генериків та розробка нових лікарських форм набувають національного значення. Створення нових форм лікарських препаратів на базі апробованих лікарських субстанцій дозволить забезпечити високу якість медичної допомоги та оптимальне використання наявних ресурсів. Одержано та досліджено нові водорозчинні препарати з використанням поверхнево-активних функціональних олігомерів на основі біологічно активних сполук з ряду нафтохінонів, які мають бактерицидну та фунгіцидну активність.**

Державна програма забезпечення населення лікарськими засобами на 2004-2010 роки, затверджена постановою Кабінету Міністрів України від 25.07.2003 р. за №1162, передбачає розробку формулярної системи (ФС) відповідно до Національного переліку основних життєво необхідних лікарських засобів.

ФС представляє собою комплекс управлінських методик в охороні здоров'я, який забезпечує застосування економічно ефективних методів постачання та використання лікарських засобів (ЛЗ) з метою забезпечення високої якості медичної допомоги та оптимального використання наявних ресурсів. Обмеження кількості ретельно відібраних ЛЗ дозволить більш раціонально використовувати бюджетні кошти, проводити тендери, отримувати знижки від постійних постачальників. Впровадження ФС сприятиме вилученню з фармацевтичного ринку неефективних та неякісних ЛЗ.

Досвід застосування ФС в таких країнах, як США, Італія, Австралія, Канада та ін. засвідчує зміну моделі призначення ЛЗ [3, 5, 6]. Збільшується кількість призначень життєво важливих ліків і практично усуваються такі явища, як по-

ліпрагмазія та виписування другорядних засобів. Запровадження ФС скероване на вирішення завдань соціального, клінічного та економічного характеру. Введення обмежувальних формулярних переліків ЛЗ зазвичай поширюється на державний сектор охорони здоров'я, тому впровадження препаратів генериків та розробка нових лікарських форм набувають економічного інтересу.

Створення водорозчинних форм ЛЗ з використанням поверхнево-активних функціональних олігомерів (ФПАО) як носіїв біологічно активної сполуки [1] дозволить створити нові водорозчинні препарати нерозчинних у воді біологічно активних сполук (БАС), зменшити дози уже відомих фармацевтичних препаратів, надасть можливість транспортувати лікарську речовину до організму, при потребі подовжить термін дії та максимальний терапевтичний ефект [1].

Це може бути здійснено шляхом синтезу водорозчинного поверхнево-активного олігомера із заданим вузьким молекулярно-масовим розподілом і функціональністю, який має власну фізіологічну активність або містить хімічно зв'язану низькомолекулярну лікарську речовину, або містить певну кількість водонерозчинної лікарської субстанції у гідрофобних зонах міцелоподібних структур, утворених поверхнево-активним олігомером у водних розчинах [3].

Використання функціональних водорозчинних олігомерів із вузьким молекулярно-масовим розподілом, поверхневою активністю та міцелотворюючою здатністю до контрольованих солюбілізації та виділення фізіологічно активних сполук надмолекулярними міцелоподібними структурами, утвореними ними у водних розчинах, розширює асортимент водних препаратів на основі нових перспективних біологічно активних сполук широкого спектра дії при одночасному збереженні їх хімічної будови і фізіологічної активності.



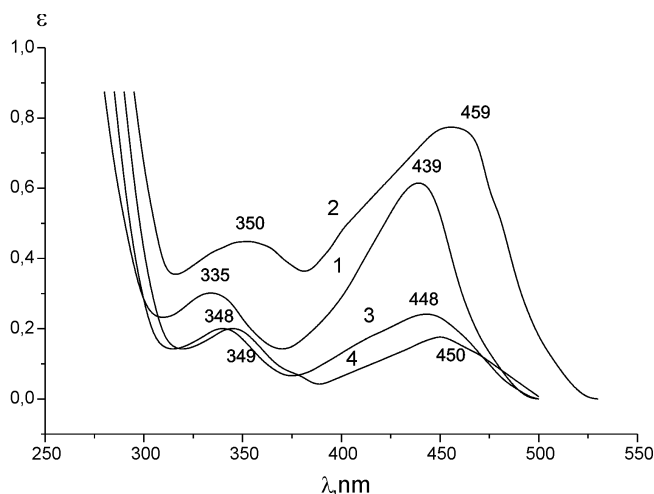


Рис. Спектри поглинання в УФ-області водних препаратів АХНХ та вихідного розчину АХНХ.

- 1 — розчин АХНХ;  
 2 — солюбілізат АХНХ і полімеру ВС-БЕП-БАК-МК;  
 3 — солюбілізат АХНХ і полімеру ВА-БЕП-МАНГ;  
 4 — солюбілізат АХНХ і полімеру NBP-BA-MANГ.

Для використання функціональних олігомерів як носіїв ЛЗ та БАС вони повинні відповідати ряду вимог:

- бути водорозчинними та поверхнево-активними, що забезпечується співвідношенням гідрофільних та гідрофобних ділянок;
- мати молекулярну масу, достатньо високу для забезпечення тривалої циркуляції в кров'яному руслі, і в той же час порівняно низьку для забезпечення виведення через нирки;
- не взаємодіяти з кров'ю, не викликати токсичних ефектів і не бути антигенами;
- бути доступними з економічної точки зору.
- У більшості випадків для створення нових форм ЛЗ доцільно синтезувати функціональні олігомери у відповідності до вимог структури, функціональності, молекулярної маси, а також технологічності, чистоти і безпеки при використанні [6].

Метою цієї роботи було одержання фізіологічно активних водорозчинних препаратів похідних нафтохінону шляхом синтезу функціональних поверхнево-активних олігомерів та керованої солюбілізації водонерозчинних нафтохінонів у надмолекулярних міцелоподібних структурах ФПАО у воді.

#### Експериментальна частина

Для солюбілізації нафтохінонів використовували водорозчинні поверхнево-активні міцелотворюючі функціональні олігомери (ФПАО), отримані кополімеризацією вінілацетату (ВА), бутіл-акрилату (БАК), (1-трет.-бутилперокси-1-метил)-ізопропілбензолу (МП), малеїнового ангідриду (МАНГ), 2-трет.-бутилперокси-2-метил-5-гексен-3-їну (ВЕП), вінілпіролідону (NBP), стиrolу (СТ) та інших функціональних вінільних мономерів відповідно до методик, розроблених на кафедрі

органічної хімії Національного університету "Львівська політехніка" [10-13], а як біологічно активні сполуки (БАС) використовували похідні 1,4-нафтохінону [2], в першу чергу, широко відомі, найбільш доступні, а саме: 2,3-дихлор-1,4-нафтохінон (ДХНХ), відомий вираженою фунгіцидною та помірною бактерицидною діями; 2-аміно-3-хлор-1,4-нафтохінон (АХНХ) з сильною бактерицидною дією. Відомо, що на їх основі одержані ефективні лікарські препарати, а також фунгіциди, пестициди та інсектициди. Ми використовували також синтезовані на кафедрі технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету "Львівська політехніка" похідні дихлорнафтохінону, котрі показали попередню біологічну активність, а саме: 2-[3,5-ди-трет.-бутил-4-окси-2,5-циклогександі-еніліден]-нафто-[2,3-d][1,3]дитіол-4,9-діон та 2-хлор-3-(3,5-ди-трет.-бутил-4-гідроксифеніл)-1,4-нафтохінон [4]. Використання цих біологічно активних сполук обмежує їх нерозчинність у воді.

Готували розчини БАС в етилацетаті або інших органічних розчинниках, які не змішуються з водою. Солюбілізацію здійснювали змішуванням водних розчинів функціональних поверхнево-активних олігомерів з органічними розчинами БАС при кімнатній температурі та постійному перемішуванні протягом 1 год при значенні рН в межах 6,5-7,5 до утворення стабільних водних емульсій. Вихідні концентрації розчинів олігомерів склали 0,05 г/мл, а розчинів досліджуваних нафтохінонів — 1,5-2%. Співвідношення компонентів процесу солюбілізації — 1:1 по об'єму. Розділення водної та органічної фаз проводили шляхом відстоювання утворених емульсій в каліброваних бюретках. Чітка межа розділу фаз спостерігалась при концентраціях олігомеру у водних розчинах, не нижчих за величину критичної концентрації утворення ними міцелоподібних структур.

Перехід біологічно активної сполуки у водну фазу підтверджували колоїдно-хімічними, спектроскопічними та мікробіологічними дослідженнями.

Кількісне визначення вмісту БАС в солюбілізаті водного препарату на основі АХНХ та олігомеру вінілпіролідон — вінілацетат — малеїновий ангідрид (NBP-BA-MANГ) здійснювали двома незалежними методами: нітритометричним титруванням та УФ-спектроскопією.

Вимірювання поверхневого натягу водно-аміачних розчинів вихідних олігомерів та розчинів, що містять солюбілізовану речовину, для різних вихідних концентрацій проводили методом Ребіндера, який базується на вимірюванні максимального тиску в бульбашці на приладі ППНЛ-1.

Визначення бактерицидної та фунгіцидної активності одержаних препаратів проводили методом серійних розведень та методом лунок.

Таблиця

Зони затримки росту різних видів мікроорганізмів при дії на них солюбілізованих препаратів

Зразок	Діаметр зон затримки росту, мм					
	E.coli		St. aureus		C. tenuis	
	1 серія	2 серія	1 серія	2 серія	1 серія	2 серія
BC-ВЕР-БАК-МК + АХНХ	21,0±0,5	22,0±0,5	22,0±0,5	19,0±0,5	16,0±0,5	13,0±0,5
НВП-ВА-МАНГ + АХНХ	22,0±0,5	22,0±0,5	0	0	0	0
ВА-ВЕР-МАНГ + АХНХ рН розчину 6,0	25,0±0,5	26,0±0,5	25,0±0,5	24,0±0,5	21,0±0,5	0
ВА-ВЕР-МАНГ + АХНХ рН розчину 7,2	20,0±0,5	21,0±0,5	0	0	0	0
BC-ВЕР-БАК-МК + ДХНХ	11,0±0,5	11,0±0,5	15,0±0,5	14,0±0,5	22,0±0,5	22,0±0,5
НВП-ВА-МАНГ + ДХНХ рН розчину 6,5	14,0±0,5	13,0±0,5	15,0±0,5	15,0±0,5	28,0±0,5	24,0±0,5
НВП-ВА-МАНГ + ДХНХ рН розчину 7,5	10,0±0,5	9,0±0,5	10,0±0,5	11,0±0,5	17,0±0,5	15,0±0,5
1% р-н АХНХ	31,0±0,5	34,0±0,5	39,0±0,5	38,0±0,5	30,0±0,5	31,0±0,5
1% р-н ДХНХ	16,0±0,5	12,0±0,5	17,0±0,5	16,0±0,5	34,0±0,5	31,0±0,5

Антибактеріальна дія визначалась при температурі 37°C на штаммах мікроорганізмів: грам-позитивних — *Staphylococcus aureus* і грам-негативних — *Escherichia coli*. Протигрибкову активність визначали на культурі дріжджоподібного гриба *Candida tenuis*.

#### Результати та їх обговорення

Порівняльний аналіз УФ-спектрів (рис.) водних препаратів АХНХ та вихідного розчину АХНХ свідчить про наявність характерних для амінохлорнафтохінону піків поглинання у водному шарі солюбілізованої речовини при 335 і 439 нм у видимій та УФ-областях спектра.

З рис. видно також, що пік поглинання АХНХ, солюбілізованого у водному розчині олігомеру, зміщений в бік полімеру.

При солюбілізації БАС водним розчином полімеру спостерігається помітне зменшення поверхневого натягу розчину на межі з повітрям, очевидно, в результаті гідрофобних взаємодій солюбілізованої речовини з гідрофобними фрагментами в міцелоподібних структурах, утворюваних поверхнево-активним олігомером у воді.

ІЧ-спектри вихідного розчину ДХНХ та водного препарату ДХНХ — олігомер вінілацетат — 2-трет.-бутилперокси-2-метил-5-гексен-3-ін — малеїновий ангідрид (ВА-ВЕР-МАНГ) підтвердили наявність солюбілізованого ДХНХ в розчині та відсутність зміни його хімічної структури. Про це свідчить співпадіння піків при 1580 і 1564 нм, властиві для зв'язку C=C, але смуга поглинання, характерна для C=O у спектрі вихідного ДХНХ при 1680 нм, змістилася до 1720 нм, що свідчить про можливий поляризуєчий вплив середовища на карбоніл.

Результати мікробіологічних досліджень методом лунок солюбілізованих водних препаратів

АХНХ та ДХНХ з різними олігомерами представлені в таблиці.

Мікробіологічний аналіз одержаних водних препаратів показав збереження бактерицидної та фунгіцидної активності БАС, а в деяких випадках — підсилення біологічної активності.

Кількісне визначення вмісту БАС, солюбілізованого у водному розчині олігомеру, показало, що в процесі солюбілізації олігомером НВП-ВА-МАНГ АХНХ з розчину в етилацетаті у водний шар перейшло 0,000242 г/мл, що складає близько 0,02%. Дані УФ-спектроскопії підтверджують перехід БАС в такій незначній кількості. Причому, на відміну від вихідного розчину АХНХ, в етилацетаті з такою ж концентрацією АХНХ, солюбілізований у водному розчині ФПАО проявляє виражену фізіологічну активність.

#### ВИСНОВКИ

1. Показана можливість створення нових водних препаратів погано розчинних у воді сполук з використанням водних розчинів функціональних поверхнево-активних олігомерів, які характеризуються підвищеною активністю, мінімальним ефектом "звикання" і дозволяють використовувати спрощені схеми фармакотерапії. Створення солюбілізованого препарату можливе для кожної з досліджуваних БАС в ряді нафтохінонів, але потребує цільового підбору ФПАО.

2. Перехід біологічно активної сполуки у водну фазу, що містить міцелоподібні структури, утворювані функціональним поверхнево-активним олігомером, підтверджували фізико-хімічними дослідженнями для АХНХ та всіх досліджених олігомерів, для ДХНХ та полімерів ВА-ВЕР-МАНГ і BC-ВЕР-БАК-МК, для 2-хлоро-3-(3,5-ди-трет.-бутил-4-гідроксифеніл)-1,4-нафто-хінону та полі-

меру ВА-ВЕР-МАНГ, для 2-[3,5-ди-трет.-бутил-4-окси-2,5-циклогександієніліден]-нафто-[2,3-d][1,3]дитіол-4,9-діону та полімеру ВА-ВЕР-МАНГ.

3. Мікробіологічні дослідження одержаних водних препаратів свідчать про збереження ними фізіологічної активності, а в деяких випадках про її зростання, очевидно, внаслідок синергізму дії

поверхнево-активного олігоелектроліту та БАС. При зменшенні дози діючої речовини у 100 разів мікробіологічний аналіз активності одержаних водних препаратів показав збереження та, в деяких випадках, підсилення бактерицидної та фунгіцидної активності стосовно культури бактерій *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* і дріжджів *Candida tenuis*.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Валуев Л.И., Валуева Т.А., Валуев И.Л., Платэ Н.А. // *Успехи биол. химии*. — 2003. — Т. 43. — С. 307-308.
2. Лубенець В.І., Новіков В.П., Марінцова Н.Г. та ін. // *Фізіологічно активні речовини*. — 2001. — №1 (31). — С. 22-27.
3. Платэ Н.А., Васильев Н.С. *Физиологически активные полимеры*. — М.: Химия, 1986. — 348 с.
4. Хомяк С.В., Губрий З.В., Новиков В.П. Синтез экранированных метиленихинонов — потенциальных антиоксидантов // *Тез. докл. Междунар. конф. по орг. химии “Органическая химия от Бутлерова и Бельштейна до современности”*. — С.Пб., 2006. — С. 749.
5. Шухов В., Белоусов Ю. // *Ремедиум*. — 2000. — №1. — С. 12-18.
6. Bender N.K. // *Pharmacotherapy*. — 1998. — Supl. 18. — №3. — P. 108-115.
7. Tucker P.P., Nash D.B. // *Pharmacoeconomics*. — 1994. — №5. — P. 313-334.
8. WHO. *How to develop and implement a national drug policy*. — Geneva: World Health Organization, 2001. — 134 p.
9. Zaichenko A.S., Voronov S.A., Kuzayev A.I. et al. // *J. of Applied Polymer Sci.* — 1998. — Vol. 70. — P. 2449-2455.
10. Zaichenko A., Voronov S., Shevchuk O. et al. // *J. of Applied Polymer Sci.* — 1997. — Vol. 67. — P. 1061-1066.
11. Zaichenko A., Mitina N., Kovbuz M. et al. // *J. of Polymer Sci. Part A*. — 2000. — Vol. 38. — P. 516-527.
12. Zaichenko A., Mitina N., Kovbuz M. et al. *Low-temperature surface-active complex-radical oligo peroxide initiators and curing agent* // *In Macromolecular Symposia Partical polymer, Wiley-VCH, Germany*. — 2001. — Vol. 164. — P. 47-71.
13. Zaichenko A., Mitina N., Kovbuz M., Hertsyk O. // *Adsorp. Sci. and Technol.* — 2002. — Vol. 20, №7. — P. 647-656.
14. Zinke T., Schmidt M. Veber. *Halogen-additions producte von  $\alpha$ -and  $\beta$ -Naphthochinon*. — Ber., 1894. — Bd. 27. — S. 2753-2755.

УДК 615.1:339.13

СОЗДАНИЕ ВОДОРАСТВОРИМЫХ ПРЕПАРАТОВ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПОВЕРХНО-СТНО-АКТИВНЫХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ОЛИГОМЕРОВ  
Н.Л.Заярнюк, А.М.Кричковская, Р.О.Петрина, С.В.Хомяк, Н.Е.Митина, А.С.Зайченко, В.С.Комар, В.П.Новиков  
Введение формулярной системы распространяется на государственный сектор охраны здоровья, поэтому внедрение препаратов генериков и разработка новых лекарственных форм обретают национальное значение. Создание новых лекарственных препаратов на базе апробованных лекарственных субстанций позволит обеспечить высокое качество медицинской помощи и оптимальное использование имеющихся ресурсов. Получены и исследованы новые водорастворимые препараты с использованием поверхностно-активных функциональных олигомеров на основе биологически активных соединений ряда нафтохинонов, обладающих бактерицидной и фунгицидной активностью.

UDC 615.1:339.13

CREATION OF WATER-SOLUBLE DRUGS OF A NEW GENERATION USING SURFACE-ACTIVE FUNCTIONAL OLIGOMERS  
N.L.Zayarnyuk, A.M.Krichkovskaya, R.O.Petrina, S.V.Khomyak, N.Ye.Mitina, A.S.Zaychenko, V.S.Komar, V.P.Novikov  
The introduction of the official system is distributed to the state sector of the healthcare, that's why the implementation of drugs — generics and development of new medicinal forms is of the national significance. The creation of new drugs on the basis of the approved medicinal substances allows providing a high quality of medical aid and optimal application of the available resources. New water-soluble drugs possessing bactericidal and fungicidal activities have been obtained and studied by using surface-active functional oligomers on the basis of biologically active substances of naphthoquinone group.



***Г.П.Півненко — вчений, педагог,  
воїн, людина  
(до 100-річчя з дня народження)***

19 грудня 2006 року виповнюється 100 років з дня народження Григорія Прокоповича Півненка — видатного вченого, педагога, доктора фармацевтичних наук, професора, який залишив помітний слід у фармації України. Більше 55 років працював Г.П.Півненко в Харківському фармацевтичному інституті, з них 31 рік завідував кафедрою технології ліків і протягом 25 років посідав керівні посади — спочатку проректора з наукової і навчальної роботи і більше 12 років — ректора інституту, активно впливаючи на політику і рівень підготовки фармацевтичних кадрів у країні та науці. Вся його педагогічна і наукова діяльність пов'язана з Alma mater.

Г.П.Півненко брав участь у Польській, Фінській та Великій Вітчизняній війнах. Його бойовий шлях відмічений державними нагородами. Демобілізувався Григорій Прокопович у званні підполковника медичної служби і в грудні 1946 р. був призначений на посаду проректора ХФІ та завідувача кафедри технології ліків і галенових препаратів (1947 р.). Починається його новий трудовий фронт, де він багато сил і часу віддає не тільки організації навчального процесу студентів, але і підготовці наукових кадрів, яких катастрофічно бракує: організовується аспірантура, відкривається військовий фармацевтичний факультет, готуються фармацевтичні кадри для Молдавії і середньоазійських республік СРСР, зміцнюється матеріальна база інституту. Створюються перші методичні і навчальні посібники, пишуться перші післявоєнні практичні посібники і підручники, захищаються перші кандидатські дисертації; при інституті організовується Об'єднана вчена рада для захисту кандидатських, а потім і докторських дисертацій. У всіх цих починаннях активну участь бере керівник інституту. Г.П.Півненко стає першим докторантом, пише і видає підручник "Аптечна технологія ліків", посібники з аптечної і заводської технології ліків; приділяє велику увагу методиці викладання і, в першу чергу, аптечної технології ліків, оскільки фармацевтичні кадри в основному готувалися для аптечної мережі. У 1953 р., як експеримент, запроваджуються нові підходи до проведення практичних занять в умовах аптеки.

Помітний слід у житті колективу інституту і фармацевтичної галузі залишив військовий факультет. Багато випускників цього факультету поповнили колективи навчальних закладів і НДІ м. Харкова, та й не тільки Харкова, стали видатними педагогами, очолили багато наукових напрямів у фармацевтичній галузі. Велику роль зіграла і Об'єднана вчена рада, оскільки вона не тільки полегшила захист дисертацій молодих учених, але і часто перетворювалась на міжвузівську школу обміну передовим досвідом учених-педагогів Харківської і Львівської наукових шкіл.

Багато сил і енергії витрачав Григорій Прокопович, щоб відстояти необхідність перебування фармацевтичного інституту в м. Харкові (був період розосередження вищих навчальних закладів по країні), а також розширити навчально-матеріальну базу. Це при ньому з'явилися два нові корпуси по вул. Пушкінській 53 і 27.

Г.П.Півненко є автором більше 100 друкованих робіт і винаходів, присвячених в основному розробці і вдосконаленню методів приготування екстемпоральних ліків, які увійшли до навчальної літератури і ДФ СРСР. Зокрема він є автором 4-х лікарських препаратів, два з яких були затверджені Фармакологічним комітетом МОЗ СРСР ("Омелен" і таблетки валеріани), та автором декількох статей у Великій медичній енциклопедії. Багато років Г.П.Півненко був членом редколегії "Фармацевтичного журналу" і видання "Деякі питання фармації", а також відповідальним редактором збірника "Праці Харківського державного фармацевтичного інституту".

Григорій Прокопович Півненко проводив велику громадську і виховну роботу; був членом Пленуму РК КПУ, депутатом Миської ради, членом Пленуму Всесоюзного наукового товариства фармацевтів, заступником голови Республіканського фармацевтичного товариства. Він був організатором проведення Першого з'їзду фармацевтів, який проходив на базі ХФІ. Багато років був головою Спецради із захисту докторських і кандидатських дисертацій, головою Вченої ради інституту.

Не можна не відзначити його прекрасні людські якості і велику працьовитість. Батьківщина високо оцінила заслуги вченого і педагога Г.П.Півненка численними нагородами. Але найвищою нагородою є пам'ять у колективі про благородні справи хорошої доброї людини — нашого бувшого керівника. Свідомством цього є конференція, присвячена 100-річчю з дня народження доктора фармацевтичних наук, професора Григорія Прокоповича Півненка, який залишив видатний слід в історії фармацевтичної галузі та нашого навчального закладу — НФаУ.

### *III з'їзд апітерапевтів України*

28-30 вересня 2006 року на базі Національного фармацевтичного університету був проведений III з'їзд апітерапевтів України "Апітерапія: досягнення та перспективи розвитку", організатором якого виступили:

- Міністерство охорони здоров'я України
- Українська академія аграрних наук
- Національний фармацевтичний університет
- Інститут бджільництва ім. П.І. Прокоповича
- Асоціація апітерапевтів України
- Спілка пасічників України.

У роботі з'їзду (симпозіуму) взяли участь представники відомих вітчизняних та іноземних виробників лікарських засобів на основі продуктів бджільництва. До уваги учасників були представлені останні досягнення в галузі розробки та виробництва апітерапевтичних препаратів. Ректор НФаУ В.П.Черних тепло привітав учасників та гостей з'їзду, виказав подяку усім, хто працює у такій складній та важливій царині як апітерапія, особливо він відмітив О.І.Тихонова, який практично усе своє життя присвятив створенню та вивченню препаратів на основі продуктів бджільництва, започаткував наукову школу технологів апіпрепаратів. У своєму виступі ректор зачитав звернення першого віце-прем'єра України М.Я.Азарова, який від імені Кабінету Міністрів України привітав фахівців у галузі апітерапії та виказав впевненість у тому, що результати роботи з'їзду будуть плідними та конструктивними і стануть вагомим внеском у розвиток вітчизняної апітерапії.

З привітанням до учасників з'їзду звернувся Президент Асоціації фармацевтичних виробників України М.Ф.Пасічник, в якому також була підкреслена значимість лікарських засобів на основі продуктів бджільництва. Надійшло багато поздоровлень, зокрема, від Харківського міського голови М.М.Добкіна. Відкрив з'їзд президент Асоціації апітерапевтів України, директор ННЦ "Інститут бджільництва ім. П.І.Прокоповича", член-кореспондент УААН Л.І.Бондарчук. Він звернув увагу присутніх на такі актуальні проблеми апітерапії, як відчутний дефіцит високоякісних засобів лікування та надто висока ціна на них, а також наявність практично необмежених можливостей сировинної бази для апітерапії.

На III з'їзді апітерапевтів України були присутні 220 учасників з більш ніж 30 міст України, а також близького та дальнього зарубіжжя (Росії, Беларусі, Молдови, Литви, Польщі, Болгарії), з 50 організацій: науково-дослідних інститутів, вищих навчальних закладів, медичних центрів, фармацевтичних заводів, фабрик, виробничих центрів, держінспекції з контролю якості лікарських засобів, фармацевтичних фірм.

На з'їзді розглядалися проблеми технології збору продуктів бджільництва; теорія та практика створення апіпрепаратів, у тому числі технологія та їх промислове виробництво; стандартизація лікарських, косметичних засобів та БАР на основі продуктів бджільництва; фармакологічні та клінічні дослідження лікарських засобів та БАР на основі продуктів бджільництва; фармакоекономіка та маркетинг апіпрепаратів; економіко-правові та інформаційні аспекти розвитку галузі бджільництва; сертифікація і реалізація продуктів бджільництва та лікарських препаратів, створених на їх основі. Відповідні доповіді та обговорення пролунали під час пленарного засідання, круглого столу та секційних засідань. На з'їзді проходили також вибори керівництва Української асоціації апітерапевтів України. У проекті Постанови III з'їзду апітерапевтів зазначалось, що якщо по апітерапевтичних дослідженнях Україна є одним з лідерів в Європі, то по виробництву лікарських, дієтичних, косметичних засобів на основі апіпродуктів вона суттєво відстає від Німеччини, Румунії, Італії, Болгарії, Польщі, Китаю, США, Мексики та ін.

III з'їзд апітерапевтів України постановив: Асоціації апітерапевтів України разом з Міністерством охорони здоров'я України розробити державну програму розвитку апітерапії в Україні до 2010 р.; вважати апітерапію наукою оздоровлення і лікування людей біологічно активними продуктами бджільництва, пріоритетним та перспективним напрямком сучасної медицини. Подальший розвиток апітерапії — важлива умова не тільки для поліпшення здоров'я населення нашої країни, а й поштовх до збільшення виробництва продуктів бджільництва, що сприятиме розвитку пасічництва в Україні; одним з найважливіших завдань апітерапевтів України слід вважати розробку технологій і налагодження промислового виробництва нових високоякісних апіпрепаратів цілеспрямованої дії та біологічно активних харчових добавок на основі продуктів бджільництва, контроль їх якості і проведення

доклінічної та клінічної апробації з метою створення науково обгрунтованих рекомендацій та їх практичного застосування. Необхідно добиватись державної підтримки вітчизняного виробника бджолопродуктів та апіпрепаратів; звернутись до Держкомітету радіо, телебачення та преси з проханням посилити пропаганду про цілющі властивості бджолопродуктів та лікувально-профілактичних засобів, створених на їх основі; просити Міністерство охорони здоров'я України доповнити перелік лікарських кваліфікацій кваліфікацією лікаря-апітерапевта; розробити та затвердити у Міністерстві охорони здоров'я України практичні рекомендації по апітоксинотерапії та положення про кабінет апітерапії; Асоціації апітерапевтів України розробити спільно з Міністерством охорони здоров'я України і представити у Міністерство аграрної політики України програму оздоровлення дітей в дошкільних та шкільних закладах шляхом забезпечення продуктами бджільництва безкоштовно.

Міжнародна географія з'їзду, високе представництво учасників, актуальність обговорюваних проблем та заключної постанови зробили з'їзд вагомим заходом у науковому житті медичних та фармацевтичних працівників України та співробітників НФаУ. Черговий IV з'їзд апітерапевтів вирішено провести в 2009 році.

Видатною подією симпозиуму стало урочисте поздоровлення завідувача кафедри аптечної технології ліків НФаУ, віце-президента Асоціації апітерапевтів України Олександра Івановича Тихонова від імені Президії Української академії наук у зв'язку з присвоєнням йому звання академіка Української академії наук з врученням диплому та посвідчення.



*Колектив НФаУ, вся фармацевтична громада України щиро вітають завідувача кафедри аптечної технології ліків НФаУ, заслуженого діяча науки і техніки України, заслуженого професора Олександра Івановича Тихонова з обранням академіком Української академії на ук.*

## ЗМІСТ

<b>СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН</b> . . . . .	3
СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ N-ФЕНІЛ- N'-БЕНЗИЛЗАМІЩЕНИХ 1,4-ДИГІДРОПІРАЗИН-2,3-ДИОНІВ В.А.Георгіяни, Н.В.Шиньова, Л.О.Перехода, С.М.Коваленко . . . . .	3
ХІМІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІПОФІЛЬНИХ ФРАКЦІЙ ПЛОДІВ ВИДІВ РОДУ CRATAEGUS L. А.М.Ковальова, Н.В.Сидора . . . . .	8
<b>ОРГАНІЗАЦІЯ ТА ЕКОНОМІКА ФАРМАЦІЇ</b> . . . . .	13
АНАЛІЗ ЧИННИКІВ ДЕРЖАВНОГО УПРАВЛІННЯ В ЗАКОНОДАВЧИХ АКТАХ ПРО ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНУ ДІЯЛЬНІСТЬ У КРАЇНАХ СНД В.М.Хоменко, А.С.Немченко, І.К.Ярмола . . . . .	13
<b>ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ФАРМАКОЛОГІЯ</b> . . . . .	19
ДОСЛІДЖЕННЯ ГІПОАЗОТЕМІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ГЛЮКОЗАМІНУ ГІДРОХЛОРИДУ В УМОВАХ РЕНАЛЬНОЇ АЗОТЕМІЇ І.А.Зупанець, С.К.Шебеко . . . . .	19
АНТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ ПРИРОДНИХ ТА СИНТЕТИЧНИХ ПОХІДНИХ АНТРАХІНОНУ І.Л.Дикий, М.С.Журавльов, Т.М.Крючкова, Н.І.Філімонова . . . . .	23
МІКРОБІОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ СТОМАТОЛОГІЧНИХ ЛІКУВАЛЬНИХ ДИСКІВ “НАФАТРИН” Ю.С.Маслій, І.А.Єгоров, І.Л.Дикий, В.І.Гризодуб . . . . .	27
<b>ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ</b> . . . . .	32
ПРОБЛЕМИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ РОЗВИТКУ ГОМЕОПАТИЧНОГО МЕТОДУ ЛІКУВАННЯ О.І.Тихонов, Н.А.Чорна, Т.В.Жукова . . . . .	32
РОЗРОБКА СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ СИРОПУ “ТРЕМЕЛЬ” В.В.Головкін . . . . .	36
ДОСЛІДЖЕННЯ З РОЗРОБКИ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ГОМЕОПАТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ “ЦИКЛАМЕН” О.І.Тихонов, С.В.Олійник . . . . .	40
ФАРМАЦЕВТИЧНА РОЗРОБКА СКЛАДУ ТАБЛЕТОК “СИЛБОР 35” Т.М.Зубченко, Т.Г.Ярних, М.В.Штейнгарт . . . . .	45
ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ НЕВОДНИХ РОЗЧИННИКІВ НА ОСМОТИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ МАЗІ ГЛЮКОРИБІНУ О.А.Рубан, Є.В.Гладух . . . . .	50
ВИВЧЕННЯ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ НАСТОЙКИ “ТРЕТАВОСК” О.Є.Богущька, О.І.Тихонов . . . . .	53
ТЕРМІЧНИЙ І РЕНТГЕНОФАЗОВИЙ АНАЛІЗ ПРОДУКТІВ ВЗАЄМОДІЇ НАТРІЮ ДИКЛОФЕНАКУ І ГЛЮКОЗАМІНУ ГІДРОХЛОРИДУ А.А.Січкач . . . . .	57
ТЕРМОГРАВИМЕТРИЧНИЙ АНАЛІЗ СУБСТАНЦІЇ “АЛЬТАБОР” Т.В.Крутських, В.О.Тіманюк, А.С.Шаламай . . . . .	62
МІКРОБІОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ КОМБІНОВАНОЇ МАЗІ АНТИСЕПТИЧНОЇ ДІЇ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РАНОВОГО ПРОЦЕСУ Ю.М.Кобець, В.І.Чуєшов, Н.І.Філімонова . . . . .	66
РОЗРОБКА ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ТАБЛЕТОВАНОЇ ФОРМИ ПРОБІОТИКА З КИШКОВОРІЗЧИМНИМ ПОКРИТТЯМ М.М.Кобець, А.Д.Гордієнко . . . . .	69
СТВОРЕННЯ ВОДОРІЗЧИНИХ ПРЕПАРАТІВ НОВОГО ПОКОЛІННЯ З ВИКОРИСТАННЯМ ПОВЕРХНЕВО-АКТИВНИХ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ОЛІГОМЕРІВ Н.Л.Заярнюк, А.М.Кричківська, Р.О.Петріна, С.В.Хом'як, Н.Є.Мітіна, О.С.Зайченко, В.С.Комар, В.П.Новіков . . . . .	72
<b>Г.П.Півненко — вчений, педагог, воїн, людина (до 100-річчя з дня народження)</b> . . . . .	76
<b>III з'їзд апітерапевтів України</b> . . . . .	77

Адреса для листування: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, Національний фармацевтичний університет,  
редакція журналу “Вісник фармації”, тел./факс (057) 706-30-63; E-mail:press@ukrfa.kharkov.ua.  
Передплатні індекси: для індивідуальних передплатників — 74102; для підприємств — 74103.

Міністерство України у справах преси та інформації. Реєстраційний №1489. Серія КВ від 16.06.1995 р.

Підписано до друку 04.12.2006 р. Формат 60x84 1/8 Папір офсетний. Друк ризо графія.  
Умовн. друк. арк. 9,77. Обліков.-вид.арк. 11,30. Тираж 200 прим.

Літературний редактор А.Л.Краснікова; комп'ютерна верстка О.М.Білінська;  
комп'ютерний набір та ілюстративний матеріал Т.В.Браницька.

Відповідальність за зміст реклами несе рекламодавець

## СОДЕРЖАНИЕ

СИНТЕЗ, ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА N-ФЕНИЛ-N'-БЕНЗИЛЗАМЕЩЕННЫХ 1,4-ДИГИДРОПИРАЗИН-2,3-ДИОНОВ В.А.Георгиянц, Н.В.Шинева, Л.А.Перехода, С.Н.Коваленко . . . . .	3
ХИМИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ЛИПОФИЛЬНЫХ ФРАКЦИЙ ПЛОДОВ ВИДОВ РОДА CRATAEGUS L. А.М.Ковалева, Н.В.Сидора . . . . .	8
АНАЛИЗ ФАКТОРОВ ГОСУДАРСТВЕННОГО УПРАВЛЕНИЯ В ЗАКОНОДАТЕЛЬНЫХ АКТАХ О ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВАХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ В СТРАНАХ СНГ В.Н.Хоменко, А.С.Немченко, И.К.Ярмола . . . . .	13
ИССЛЕДОВАНИЕ ГИПОАЗОТЕМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ГЛЮКОЗАМИНА ГИДРОХЛОРИДА В УСЛОВИЯХ РЕНАЛЬНОЙ АЗОТЕМИИ И.А.Зупанец, С.К.Шебеко . . . . .	19
АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРИРОДНЫХ И СИНТЕТИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДНЫХ АНТРАХИНОНА И.Л.Дикий, Н.С.Журавлев, Т.Н.Крючкова, Н.И.Филимонова . . . . .	23
МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЛЕЧЕБНЫХ ДИСКОВ "НАФАТТРИН" Ю.С.Маслий, И.А.Егоров, И.Л.Дикий, В.И.Гриздуб . . . . .	27
ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ГОМЕОПАТИЧЕСКОГО МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ А.И.Тихонов, Н.А.Чорна, Т.В.Жукова . . . . .	32
РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ СИРОПА "ГРЕМЕЛЬ" В.В.Головкин . . . . .	36
ИССЛЕДОВАНИЯ ПО РАЗРАБОТКЕ СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ГОМЕОПАТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ "ЦИКЛАМЕН" А.И.Тихонов, С.В.Олейник . . . . .	40
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА СОСТАВА ТАБЛЕТОК "СИЛИБОР 35" Т.Н.Зубченко, Т.Г.Ярных, М.В.Штейнгарт . . . . .	45
ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ НЕВОДНЫХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ НА ОСМОТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА МАЗИ ГЛЮКОРИБИНА Е.А.Рубан, Е.В.Гладух . . . . .	50
ИЗУЧЕНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ НАСТОЙКИ "ГРЕТАВОСК" Е.Е.Богутская, А.И.Тихонов . . . . .	53
ТЕРМИЧЕСКИЙ И РЕНТГЕНОФАЗОВЫЙ АНАЛИЗ ПРОДУКТОВ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ НАТРИЯ ДИКЛОФЕНАКА И ГЛЮКОЗАМИНА ГИДРОХЛОРИДА А.А.Сичкарь . . . . .	57
ТЕРМОГРАВИМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СУБСТАНЦИИ "АЛЬТАБОР" Т.В.Крутских, В.А.Тиманюк, А.С.Шаламай . . . . .	62
МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ КОМБИНИРОВАННОЙ МАЗИ АНТИСЕПТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАНЕВОГО ПРОЦЕССА Ю.Н.Кобец, В.И.Чуешов, Н.И.Филимонова . . . . .	66
РАЗРАБОТКА И ИССЛЕДОВАНИЕ ТАБЛЕТИРОВАННОЙ ФОРМЫ ПРОБИОТИКА С КИШЕЧНОРАСТВОРИМЫМ ПОКРЫТИЕМ М.Н.Кобец, А.Д.Гордиенко . . . . .	69
СОЗДАНИЕ ВОДОРАСТВОРИМЫХ ПРЕПАРАТОВ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПОВЕРХНОСТНО-АКТИВНЫХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ОЛИГОМЕРОВ Н.Л.Заярнюк, А.М.Кричковская, Р.О.Петрина, С.В.Хомяк, Н.Е.Митина, А.С.Зайченко, В.С.Комар, В.П.Новиков . . . . .	72

## CONTENTS

SYNTHESIS, PHYSICO-CHEMICAL AND PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF N-PHENYL-N'-BENZYL SUBSTITUTED 1,4-DIHYDROPIRAZINE-2,3-DIONES V.A.Georgiyants, N.V.Shineva, L.A.Perekhoda, S.N.Kovalenko . . . . .	3
THE CHEMICAL ANALYSIS OF LIPOPHILIC FRACTIONS FROM FRUITS OF CRATAEGUS L. SPECIES GENUS A.M.Kovalyova, N.V.Sidora . . . . .	8
THE ANALYSIS OF THE STATE ADMINISTRATION FACTORS IN THE LEGISLATIVE ACTS ABOUT MEDICATIONS AND PHARMACEUTICAL ACTIVITY IN THE CIS COUNTRIES V.N.Khomenko, A.S.Nemchenko, I.K.Yarmola . . . . .	13
THE RESEARCH OF GLUCOSAMINE HYDROCHLORIDE HYPOAZOTEMIC PROPERTIES IN THE CONDITIONS OF RENAL AZOTEMIA I.A.Zupanets, S.K.Shebeko . . . . .	19
THE ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF NATURAL AND SYNTHETIC ANTHRAQUINONE DERIVATIVES I.L.Dikiy, N.S.Zhuravlyov, T.N.Kryuchkova, N.I.Filimonova . . . . .	23
THE MICROBIOLOGICAL RESEARCH OF "NAPHTATRIN" DENTAL MEDICINAL DISKS Yu.S.Masliy, I.A.Yegorov, I.L.Dikiy, V.I.Grizodub . . . . .	27
THE PROBLEMS AND PERSPECTIVES OF HOMEOPATHY METHOD DEVELOPMENT FOR TREATING A.I.Tikhonov, N.A.Chorna, T.V.Zhukova . . . . .	32
DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION AND FORMULATION FOR "GREMEL" SYRUP V.V.Golovkin . . . . .	36
INVESTIGATIONS IN DEVELOPING THE COMPOSITION AND FORMULATION FOR HOMEOPATHIC CYCLAMEN MEDICATIONS A.I.Tikhonov, S.V.Oleynik . . . . .	40
THE PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT OF THE "SILIBOR 35" TABLETS COMPOSITION T.N.Zubchenko, T.G.Yarnykh, M.V.Steingart . . . . .	45
THE STUDY OF NON-AQUEOUS SOLVENTS EFFECT ON THE OSMOTIC PROPERTIES OF GLUCORIBIN OINTMENT Ye.A.Ruban, Ye.V.Gladukh . . . . .	50
THE STUDY OF THE PHYSICAL AND CHEMICAL PROPERTIES OF "GRETAVOSK" TINCTURE Ye.Ye.Bogutskaya, A.I.Tikhonov . . . . .	53
THERMAL AND X-RAY POWDER DIFFRACTOMETRY ANALYSIS OF THE INTERACTION PRODUCTS OF SODIUM DICLOFENAC AND GLUCOSAMINE HYDROCHLORIDE A.A.Sichkar . . . . .	57
THERMOGRAVIMETRICAL ANALYSIS OF THE "ALTABOR" SUBSTANCE T.V.Krutsykykh, V.A.Timanyuk, A.S.Shalamay . . . . .	62
MICROBIOLOGICAL STUDIES OF THE COMBINED OINTMENT WITH THE ANTISEPTIC ACTION FOR TREATING THE WOUND PROCESS Yu.N.Kobets, V.I.Chuyeshov, N.I.Filimonova . . . . .	66
DEVELOPMENT AND INVESTIGATION OF THE ENTERIC-SOLUBLE COATED PROBIOTIC TABLET FORM M.N.Kobets, A.D.Gordiyenko . . . . .	69
CREATION OF WATER-SOLUBLE DRUGS OF A NEW GENERATION USING SURFACE-ACTIVE FUNCTIONAL OLIGOMERS N.L.Zayarnyuk, A.M.Krichkovskaya, R.O.Petrina, S.V.Khomyak, N.Ye.Mitina, A.S.Zaychenko, V.S.Komar, V.P.Novikov . . . . .	72