

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

---

---

ВІСНИК   
ФАРМАЦІЇ

---

NEWS  
OF PHARMACY

№2(50)2007

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.Грищенко,  
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), О.М.Біловол (Київ), 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), Zoltan Vincze (Budapest), Л.В.Яковлева (Харків),  
Т.Г.Ярних (Харків)

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

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

Рекомендовано Вченою радою Національного фармацевтичного університету  
(протокол №11 від 26.06.2007 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 54.052:547.791.6

## СИНТЕЗ НОВИХ ПОТЕНЦІЙНИХ АНТИКОНВУЛЬСАНТІВ У РЯДУ ПОХІДНИХ 1-АРИЛ-4-(П-БРОМФЕНІЛСУЛЬФОНІЛ)-5-МЕТИЛ-1,2,3-ТРИАЗОЛУ(1Н)

В.А.Георгіянц, А.В.Глущенко, Л.О.Перехода

Національний фармацевтичний університет

**Конденсацією арилсульфонілацетону з відповідними арилазидами у середовищі метанолу та у присутності метилату натрію синтезовано похідні 1-арил-4-(п-бромфенілсульфоніл)-5-метил-1,2,3-триазолу(1Н). Структуру отриманих речовин доведено за даними елементного аналізу та спектроскопії ЯМР<sup>1</sup>Н. Чистоту підтверджено методом ТШХ. За прогнозом фармакологічної активності передбачається посилення протисудомної активності сполук у цьому ряду, імовірно, внаслідок підвищення ліпофільності молекули.**

Як відомо, протисудомну активність виявляють речовини, які мають здатність послаблювати процеси збудження чи посилювати процеси гальмування у корі головного мозку. Незалежно від механізму дії існуючі протисудомні лікарські засоби належать до різноманітних класів хімічних сполук. Але їх об'єднує (за винятком деяких) наявність у будові азогетероциклічної системи. Це, наприклад, похідні барбітурової кислоти, гідантоїну, сукцинамідів, гексамідину, бензодіазепіну та інші [5].

Серед нових перспективних антиконвульсантів є такі, що мають у своїй будові атом сірки — похідні бензотіазоліл-2-тіосемікарбазону [12, 13], 2,5-заміщені-1,3,4-тіадіазолу [9, 10], 3,4,5-заміщені-1,2,4-тіадіазолу [16], 1,2,4-тіазоло[4,3-а]хінолін-1(2Н)-ону [11], хіназолініл-2-тіобарбітурової кислоти [6], тіазолідиніл-2-тіобарбітурової кислоти [7], бензолсульфонамідів [14] та інші.

Раніше нами було синтезовано аніліди 1-арил-5-метил-1,2,3-триазол(1Н)-4-карбонових кислот. Фармакологічний скринінг довів їх перспективність як потенційних протисудомних засобів [4].

У продовження робіт щодо вивчення похідних 1,2,3-триазолу, які, як свідчать літературні джерела, являють собою перспективну групу для вивчення протисудомної активності та створення на

їх основі нових ефективних антиконвульсантів [2, 3], ми поставили за мету дослідити вплив уведення сульфогрупи на протисудомну активність сполуки.

На нашу думку, атом сірки, введений до будови сполуки, здатен збільшувати ліпофільність молекули і таким чином покращувати транспорт крізь гематоенцефалічний бар'єр. Крім того, у будову синтезованих сполук введені інші замісники, зокрема, метильні групи, метоксигрупи, галогени, які теж впливають на ліпофільність молекули, а отже й на фармакологічну активність сполуки [1].

Виходячи з цього, ми здійснили синтез похідних 1-арил-4-(п-бромфенілсульфоніл)-5-метил-1,2,3-триазолу(1Н).

Цільові продукти отримано взаємодією арилсульфонілацетону з відповідними арилазидами. Реакція проведена у середовищі метанолу у присутності метилату натрію як основного каталізатора. Такі умови реакції є оптимальними та дозволяють отримати кінцеві продукти з високими виходами [4].

Синтез здійснювали відповідно до схеми.

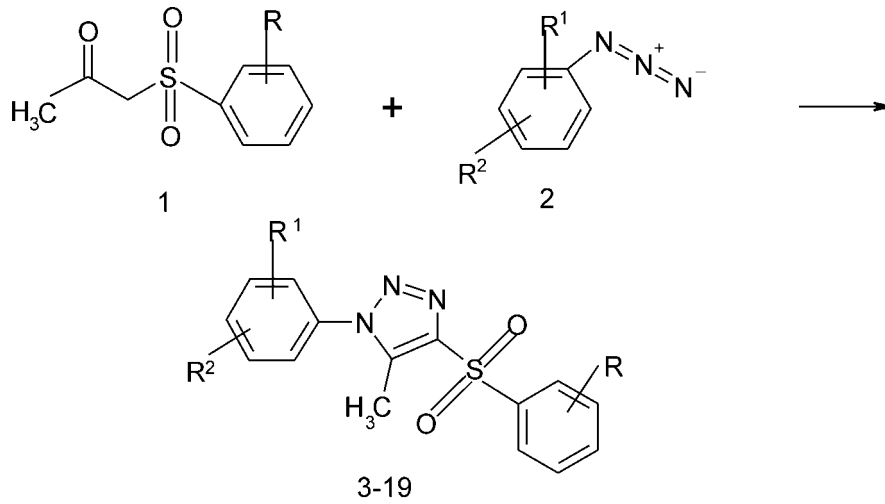
Контроль за утворенням продуктів реакції здійснювали методом ТШХ.

Отримані сполуки являють собою білі або з відтінками кристалічні речовини з чіткими температурами плавлення, нерозчинні у воді, розчинні у спиртах та більшості органічних розчинників.

Будову синтезованих речовин було доведено з використанням елементного аналізу (табл. 1) та спектральних даних (табл. 2).

Інтерпретацію сигналів у спектрах ЯМР <sup>1</sup>Н здійснювали відповідно до їх хімічних зсувів та мультиплетності, що повністю узгоджується з літературними даними [8, 15].

У спектрах ЯМР <sup>1</sup>Н спостерігається ряд загальних сигналів, обумовлених присутністю арильного фрагменту. Так, сигнали ароматичних протонів розташовані при 7,15-8,37 м.ч. в залежності від



де R = Br;

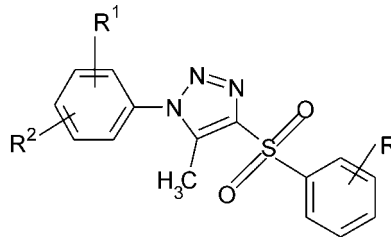
R<sup>1</sup> = 2-Cl; 3-Cl; 4-Cl; 2-Br; 2-F; 2-CH<sub>3</sub>; 3-CH<sub>3</sub>; 2-OCH<sub>3</sub>; 3-OCH<sub>3</sub>; 4-OC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

R<sup>2</sup> = H; 5-F; 5-F<sub>3</sub>; 4-Br; 3-Cl; 5-Cl; 3-CH<sub>3</sub>; 4-CH<sub>3</sub>; 5-CH<sub>3</sub>; 5-OCH<sub>3</sub>

Схема

Таблиця 1

Характеристики синтезованих речовин загальної формули:



№ п/п	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Вихід, %	Т. пл., °C	N <sub>знайд.</sub> , %	Брутто формула	N <sub>вирах.</sub> , %
3	4-Br	2-Cl	H	87	104-106	10,29	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> BrClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	10,18
4	4-Br	2-Cl	5-F <sub>3</sub>	85	100-102	8,91	C <sub>16</sub> H <sub>10</sub> BrClF <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	8,74
5	4-Br	3-Cl	4-CH <sub>3</sub>	76	96-98	9,95	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> BrClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	9,84
6	4-Br	4-Cl	H	83	96-98	10,33	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> BrClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	10,18
7	4-Br	2-Br	H	78	108-110	9,34	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> Br <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	9,19
8	4-Br	2-F	4-Br	90	104-106	8,97	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> Br <sub>2</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	8,84
9	4-Br	2-F	5-F	79	100-102	10,29	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> BrF <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	10,14
10	4-Br	2-F	4-CH <sub>3</sub>	87	86-88	10,37	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> BrFN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	10,24
11	4-Br	2-CH <sub>3</sub>	5-Cl	88	104-106	9,98	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> BrClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	9,84
12	4-Br	2-CH <sub>3</sub>	3-Cl	92	104-106	10,02	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> BrClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	9,84
13	4-Br	2-CH <sub>3</sub>	3-CH <sub>3</sub>	93	107-109	10,48	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	10,34
14	4-Br	3-CH <sub>3</sub>	4-Br	87	105-107	9,06	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> Br <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	8,91
15	4-Br	3-CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>	80	98-100	10,51	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	10,34
16	4-Br	2-OCH <sub>3</sub>	5-Cl	85	119-121	9,55	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> BrClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	9,49
17	4-Br	2-OCH <sub>3</sub>	5-CH <sub>3</sub>	83	99-101	10,07	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	9,95
18	4-Br	3-OCH <sub>3</sub>	5-OCH <sub>3</sub>	85	107-109	9,71	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	9,58
19	4-Br	4-OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	79	93-95	9,11	C <sub>21</sub> H <sub>16</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	8,93

Таблиця 2

Спектри ЯМР  $^1\text{H}$  похідних 1-арил-4-(п-бромфенілсульфоніл)-5-метил-1,2,3-триазолу(1H) (м.ч.)

Сполука	Ar-H, м	CH <sub>3</sub> , триаз. 3H, с	Сигнали протонів інших функціональних груп
3	7,56-8,00, 8H	2,36	—
4	7,94-8,37, 7H	2,41	—
5	7,57-7,90, 7H	2,52	2,41, 3H, с, CH <sub>3</sub>
6	7,69-7,92, 8H	2,50	—
7	7,65-7,93, 8H	2,36	—
8	7,72-7,95, 7H	2,45	—
9	7,66-7,92, 7H	2,45	—
10	7,35-7,93, 7H	2,37	1,93, 3H, с, CH <sub>3</sub>
11	7,56-7,80, 7H	2,37	1,90, 3H, с, CH <sub>3</sub>
12	7,50-7,93, 7H	2,38	1,90, 3H, с, CH <sub>3</sub>
13	7,33-7,92, 7H	2,34, 6H, д, CH <sub>3</sub> (тр)+ CH <sub>3</sub>	1,75, 3H, с, CH <sub>3</sub>
14	7,41-7,90, 7H	2,53	2,39, 3H, с, CH <sub>3</sub>
15	7,29-7,91, 7H	2,52	2,27, 6H, д, 2xCH <sub>3</sub>
16	7,36-7,90, 7H	2,35	3,77, 3H, с, OCH <sub>3</sub>
17	7,19-7,92, 7H	2,33	2,27, 3H, с, CH <sub>3</sub> ; 3,73, 3H, с, OCH <sub>3</sub>
18	6,73-7,91, 7H	2,51	3,76, 6H, с, 2xOCH <sub>3</sub>
19	7,15-7,92, 13H	2,45	—

уведених замісників та їх розташування, мають відповідні інтенсивності та мультиплетність. На рисунку всіх спектрів ЯМР  $^1\text{H}$  серед інших сигналів ароматичних протонів присутній характерний дублет дублетів, що підтверджує наявність у молекулі двох пар магнітно-еквівалентних протонів п-Br-заміщеного фенільного радикалу.

Присутність у молекулі 1,2,3-триазольного кільця обумовлює наявність спільних сигналів протонів метильної групи при 2,33-2,52 м.ч., як і в синтезованих раніше сполуках [2, 3].

У сполуках 5, 10-15, 17 на ділянці 1,75-2,41 спостерігаються спільні синглети протонів, які відповідають алкільним замісникам. Сигнали метоксигруп у сполуках 16-18 мають синглети при 3,73-3,76 м.ч.

#### Експериментальна частина

Спектри ЯМР  $^1\text{H}$  синтезованих речовин зняті на приладі Varian Mercury-VX-200, розчинник ДМСО — D<sub>6</sub>, внутрішній стандарт — тетраметилсилан (TMS). Хімічні зсуви наведені в шкалі  $\delta$  (м.ч.).

Дані елементного аналізу відповідають розрахованим.

#### 1-(2-Хлорфеніл)-4-(4-бромфенілсульфоніл)-5-метил-1,2,3-триазол(1H) (3)

2,07 г (0,01 Моль) 4-бромфенілсульфонілацетону розчиняють у метанольному розчині метилату натрію (1,35 г 0,025 Моль) у 50 мл MeOH, додають (1,31 г 0,011 Моль) 2-хлорфенілазиду та

кип'ять суміш протягом 5 годин. Після завершення реакції реакційну суміш охолоджують. Утворений осад відфільтровують та промивають сумішшю метанолу та води (1:1). Сушать при температурі 70-80°C. Т.пл. — 104-106°C (метанол). Вихід — 2,62 г (87%).

Сполуки 4-19 отримано аналогічно.

З метою доцільності вивчення антиконвульсивних властивостей синтезованих сполук перед фармакологічним скринінгом було проведено прогноз фармакологічної активності, який довів, що у цьому ряду передбачається посилення протисудомних властивостей, імовірно, внаслідок підвищення ліпофільності молекули. Тому ми вважаємо за доцільне проведення подальшого фармакологічного скринінгу з метою вивчення антиконвульсивної активності синтезованих сполук на різних моделях судом у тварин.

#### ВИСНОВКИ

1. Взаємодією фенілсульфонілу ацетону з фенілазидами синтезовано похідні 1-арил-4-(п-бромфенілсульфоніл)-5-метил-1,2,3-триазолу(1H).

2. Будову отриманих речовин доведено даними елементного аналізу та ЯМР  $^1\text{H}$ -спектроскопії.

3. Прогноз фармакологічної активності синтезованих сполук довів перспективність проведення подальшого фармакологічного скринінгу з метою пошуку найбільш активного антиконвульсанта у цьому ряду.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Альберт А. Избирательная токсичность. Физико-химические основы терапии / Пер. с англ. В 2-х т. — М.: Медицина, 1989. — Т. 2. — 432 с.
2. Георгіянци В.А., Перехода Л.О., Плис С.В. // Вісник фармації. — 2005. — Т. 42, №2. — С. 3-5.
3. Георгіянци В.А., Плис С.В., Перехода Л.О. // Фармац. журн. — 2004. — №2. — С. 44-47.
4. Георгіянци В.А., Глущенко А.В., Перехода Л.О., Коваленко С.М. // Укр. вісник психоневрол. — 2006. — Т. 14, №2. — С. 102-105.
5. Машковский М.Д. Лекарственные средства. В 2-х т. — 14-е изд., перераб., испр. и доп. — М.: ООО "Издательство Новая Волна", 2003. — Т. 1. — 540 с.
6. Archana V.K., Srivastava, Ashok Kumar // Bioorg. Med. Chem. — 2004. — Vol. 12, №5. — P. 1257-1264.
7. Agarwal A., Lata S., Saxena K.K. et al. // Eur. J. Med. Chem. — 2006. — Vol. 41, №10. — P. 1223-1229.
8. Breitmaier E. Structure elucidation by NMR in organic chemistry. 3<sup>rd</sup> ed. — John Wiley @ Sons Ltd, Chichester, 2002. — 258 p.
9. Dawood K.M., Abdel-Gawad H., Rageb E.A. et al. // Bioorg. Med. Chem. — 2006. — Vol. 14, №11. — P. 3672-3680.
10. Dogan H.N., Duran A., Rollas S. et al. // Bioorg. Med. Chem. — 2002. — Vol. 10, №9. — P. 2893-2898.
11. Hong-Guang Jin, Xian-Yu Sun, Kyu-Yun Chai et al. // Bioorg. Med. Chem. — 2006. — Vol. 14, №20. — P. 6868-6873.
12. Yogeewari P., Sriram D., L.R.J.S. Jit L.R.J.S. et al. // Eur. J. Med. Chem. — 2002. — Vol. 37, №3. — P. 231-236.
13. Yogeewari P., Sriram D., Mehta S. et al. // Farmaco. — 2005. — Vol. 60, №1. — P. 1-5.
14. Siddiqui N., Pandeya S.N., Khan S.A. et al. // Bioorg. Med. Chem. Let. — 2007. — Vol. 17, №1. — P. 255-259.
15. Silverstein R.M., Francis X.W. Spectrometric Identification of organic compounds. 6<sup>th</sup> ed. — John Wiley @ Sons Ltd, NY, 2001. — 196 p.
16. Srivastava K., Pandeya S.N. // Bioorg. Med. Chem. Let. — 1993. — Vol. 3, №4. — P. 547-552.

---

УДК 54.057:547.791

СИНТЕЗ НОВЫХ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ АНТИКОНВУЛЬСАНТОВ В РЯДУ ПРОИЗВОДНЫХ 1-АРИЛ-4-(п-БРОМФЕНИЛСУЛЬФОНИЛ)-5-МЕТИЛ-1,2,3-ТРИАЗОЛА(1H) В.А.Георгіянци, А.В.Глущенко, Л.О.Перехода  
Конденсацией арилсульфонилацетона с соответствующими ариламидами в среде метанола и в присутствии метилата натрия были синтезированы производные 1-арил-4-(п-бромфенилсульфонил)-5-метил-1,2,3-триазола(1H). Структура полученных веществ доказана данными элементного анализа и спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H. Чистота подтверждена методом ТСХ. По прогнозу фармакологической активности ожидается усиление противосудорожной активности веществ в этом ряду, вероятно, вследствие повышения липофильности молекулы.

---

UDC 54.057:547.791

SYNTHESIS OF NEW POTENTIAL ANTICONVULSANTS AMONG THE DERIVATIVES OF 1-ARYL-4-(p-BROMPHENYLSULFONYL)-5-METHYL-1,2,3-TRIAZOLE(1H) V.A.Georgiyants, A.V.Glushchenko, L.O.Perekhoda  
The derivatives of 1-aryl-4-(p-bromphenylsulfonyl)-5-methyl-1,2,3-triazole(1H) have been synthesized by the condensation of arylsulfonylacetone with the corresponding arylazides in the methanol medium and in the presence of sodium methylate. The structure of the substances obtained has been confirmed by the ultimate analysis and the NMR-spectroscopy. Their purity has been proven by the thin-layer chromatography. According to the pharmacological activity prognosis the anticonvulsant activity in this series of the substances is expected to be increased, probably, due to the lipophilicity increase of the molecule.

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

УДК 615.214.24:543.857.6

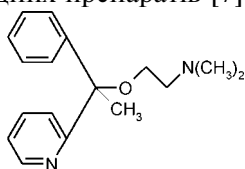
## РОЗРОБКА ТВЕРДОКОНТАКТНОГО ЕЛЕКТРОДУ, СЕЛЕКТИВНОГО ДО ДОНОРМІЛУ

В.В.Болотов, І.М.Іванчук, Г.Л.Кобзар

Національний фармацевтичний університет  
Івано-Франківський державний медичний університет

Розроблено твердоконтактний донорміселективний електрод з пластифікованою полівінілхлоридною мембраною, що містить як електроактивну речовину іонний асоціат доксиламіну з фосфорномолібденовою кислотою. Інтервал лінійності електродної функції знаходиться в межах  $(1,0 \pm 0,5) \cdot 10^{-4}$  —  $(1,0 \pm 0,3) \cdot 10^{-2}$  м, крутизна електродної функції —  $58,1 \pm 0,9$  мВ. Інтервал рН працездатності електроду — 4,7-9,0. Мінімальна концентрація донормілу, що визначається, складає  $3,2 \cdot 10^{-5}$  м. Робочий ресурс — не менше 1 року. Згідно з коефіцієнтами потенціометричної селективності за допомогою розробленого донорміселективного електроду можна проводити визначення донормілу у присутності  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Zn}^{2+}$  та  $\text{Ca}^{2+}$ . Висока чутливість електроду до димедролу не дозволяє проводити визначення донормілу у його присутності. Запропонований електрод, селективний до донормілу, може бути рекомендований до застосування в медицині і фармації.

Донорміл (доксиламіну сукцинат) — N,N-диметил-2-[1-феніл-1-(піридиніл)-етокси]-етанамін — снодійний засіб, що в Україні належить до препаратів безрецептурного відпуску на відміну від інших препаратів, що застосовуються для лікування розладів сну, і тому вельми популярний серед усіх верств населення [7, 17]. Окрім цього донорміл виявляє антигістамінну та М-холінолітичну дію, а тому іноді входить до складу комплексних протизастудних препаратів [7].



донорміл

За даними наукової літератури донорміл становить інтерес у хіміко-токсикологічному відношенні [6, 13, 14, 16]. Клінічна картина отруєнь донормілом та морфологічні зміни в організмі при

цьому не є характерними та мають багато спільного з препаратами групи бензодіазепінів та димедролом (димедрол та донорміл схожі як за фармакодинамікою, так і за хімічною структурою) [13]. Діагностика отруєнь цим препаратом, як і взагалі снодійними засобами, ускладнюється ще тим, що разом з ним застосовуються інші препарати (бензодіазепіни, фенотіазини, золпідем, варфарин, лепонекс, фенобарбітал та ін.) [6, 14, 16]. Саме тому в діагностиці цих отруєнь велике значення мають результати хіміко-токсикологічних досліджень.

Перспективним методом хіміко-токсикологічного аналізу є іонметрія з використанням іонселективних електродів [8, 10]. Вона дозволяє проводити визначення речовини за фармакологічно активною частиною молекули, не потребує використання дорогого обладнання та спеціальних допоміжних реактивів.

З метою розробки донорміселективного електроду нами були досліджені пластифіковані мембрани на основі полівінілхлориду, що містять як електроактивні речовини іонні асоціати катіону доксиламіну з аніонами гетерополюксісидної структури Кеггіна (фосфорновольфрамової, кремнієвольфрамової та фосфорномолібденової). Зазначені аніони утворюють з багатьма органічними катіонами важкорозчинні у воді комплекси, які, однак, розчинні в органічних розчинниках. Відомо, що отримані асоціати мають досить високі іонообмінні характеристики: обмінну ємність і кінетику обміну, що дозволяє використовувати їх у пластифікованих мембранах ІСЕ як електроактивні речовини [1, 2, 9, 11].

При виборі способу конструктивного рішення щодо електроду було враховано, що твердоконтактні електроди значно більш технологічні в експлуатації, ніж електроди з рідинним внутрішнім контактом та мають кращі електроаналітичні характеристики [12, 15]. Тому на основі отриманих іонних асоціатів було розроблено мембрани саме твердоконтактних донорміселективних електродів.

### Експериментальна частина

У роботі були використані наступні реактиви: доксиламіну сукцинат та срібло колоїдне (колар-

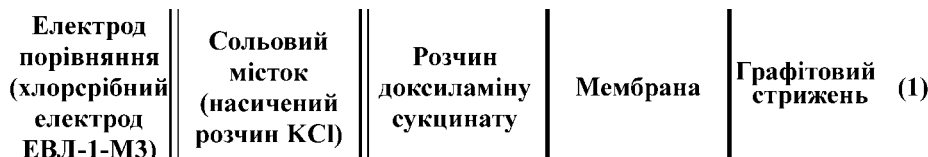


Рис. 1. Гальванічний елемент.

гол) фармакопейної чистоти, фосфорновольфрамова, кремнієвольфрамова та фосфорномолібденова кислоти, дибутилфталат, циклогексанон, порошкоподібний полівінілхлорид марки С-70 — усі реактиви кваліфікації “ч.д.а.”.

**Синтез електродоактивних речовин.** Готують 2% розчин доксиламіну сукцинату у воді, 3% розчини фосфорновольфрамової та фосфорномолібденової кислоти і 4% розчин кремнієвольфрамової кислоти у воді.

Для отримання електродоактивних речовин масою біля 1 г у хімічний стакан місткістю не менше 200 см<sup>3</sup> вміщують 25 см<sup>3</sup> виготовленого розчину доксиламіну сукцинату і при безперервному перемішуванні вводять 50 см<sup>3</sup> розчину осаджувача (розчини фосфорновольфрамової, фосфорномолібденової або кремнієвольфрамової кислот).

Осади витримують у маточному розчині протягом 50–60 хв, а потім відокремлюють центрифугуванням і промивають декілька разів дистильованою водою, кожен раз піддаючи центрифугуванню. Після цього їх висушують при 60–70°C до постійної маси.

Склад мембранної композиції досліджуваних електродів наступний:

- полівінілхлорид порошкоподібний С-70 250±10 мг
- дибутилфталат 400±8 мг
- електродоактивна речовина 10±0,2 мг
- срібло колоїдне (коларгол) 8±0,2 мг

#### Технологія приготування мембранної композиції.

В сухому бюксі розчиняють полівінілхлорид в 5 см<sup>3</sup> циклогексанону при температурі 40–50°C при безперервному перемішуванні електромагнітною мішалкою, після чого в розчин вводять дибутилфталат, перемішують суміш протягом 3–5 хв та вводять електродоактивну речовину, знову суміш перемішують до розчинення електродоактивної речовини, а потім додають срібло колоїдне (стабілізатор потенціалу мембрани у зоні утворення твердого контакту). Всю суміш гомогенізують протягом 1 години.

**Конструкція твердоконтактного донорміселективного електроду.** Корпус ІСЕ на донорміл являє собою поліхлорвініловий стрижень діаметром 10 мм і довжиною 120 мм. В середині цього стрижня висвердлено 2 співосних канали: перший діаметром 3 мм і довжиною 90 мм і другий діаметром 5 мм до кінця стрижня. У канал більшого діаметра запресовано графітовий стрижень спектральної чистоти, на внутрішній торець якого гальванічно нанесено шар міді і припаяно металевий струмовідвід електроду.

Гомогенізовану мембранну композицію наносять краплями на полірований торець графітового стрижня, задалегідь запресованого врівень з торцем корпусу електроду.

Нанесений склад висушують при температурі 25–30°C, а потім знову наносять гомогенізовану масу. Операцію повторюють до утворення мембрани товщиною 0,5±0,1 мм.

Після висушування мембрани електроди кондиціонують в 1,0 · 10<sup>-3</sup> М розчині доксиламіну сукцинату протягом 5–12 діб.

Електродну функцію електродів, селективних до донормілу, вивчали з використанням гальванічного елементу (рис. 1).

Електродні функції донорміселективних електродів досліджували у розчинах доксиламіну сукцинату з концентраціями 1,0 · 10<sup>-6</sup> — 1,0 · 10<sup>-2</sup> моль/л. Розчини при вимірюваннях термостатували при температурі 25±0,1°C. Вимірювання електрорушійної сили (ЕРС) елемента виконували на іономірі І-130.

Визначення межі виявлення доксиламіну сукцинату у водних розчинах запропонованим ІСЕ на препарат проводили відповідно до вимог ІUPAC [4].

Для дослідження інтервалу рН працездатності розробленого ІСЕ використовували розчини доксиламіну сукцинату в 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої та в 0,1 М розчині натрію гідроксиду. Значення рН приготованих розчинів доксиламіну сукцинату контролювали потенціометрично за допомогою рН-метра рН-121 з використанням скляного електроду ЕВЛ-43-07. Концентрація розчинів доксиламіну сукцинату, що досліджувались, складала 1,0 · 10<sup>-4</sup> моль/л.

Селективність розроблених мембран вивчали відносно іонів натрію, калію, цинку, кальцію, а також відносно димедролу. Для дослідження потенціометричної селективності використовували розчини доксиламіну сукцинату з концентрацією 1,0 · 10<sup>-4</sup> та 1,0 · 10<sup>-3</sup> моль/л, розчини димедролу з концентрацією 1,0 · 10<sup>-4</sup>, 1,0 · 10<sup>-3</sup> та 1,0 · 10<sup>-2</sup> моль/л та розчини доксиламіну сукцинату з концентрацією 1,0 · 10<sup>-4</sup> моль/л в розчинах калію хлориду, натрію хлориду, кальцію хлориду, цинку хлориду з концентрацією 1,0 · 10<sup>-2</sup> моль/л. Величини коефіцієнтів потенціометричної селективності розраховували за методом змішаних розчинів [3, 5].

#### Результати та їх обговорення

Попередні дослідження електроаналітичних характеристик мембран донорміселективних електродів, отриманих на основі іонних асоціатів доксиламіну з фосфорновольфрамовою, кремнієвольф-



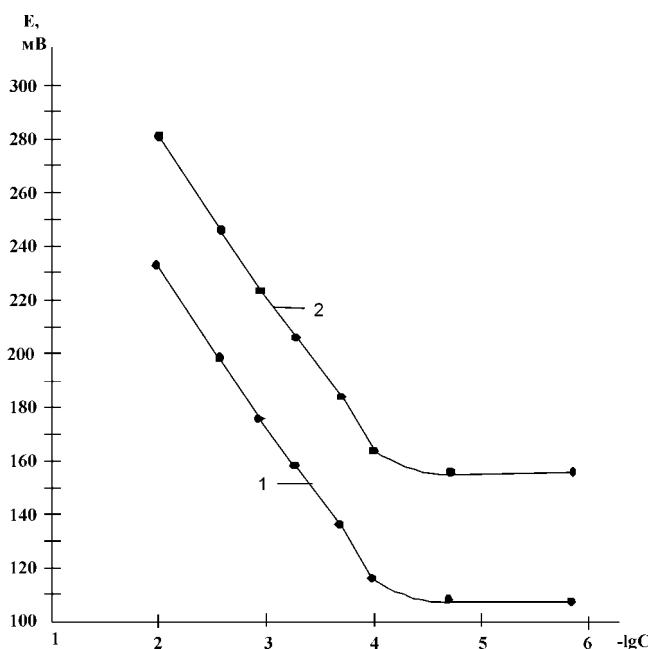


Рис. 2. Електродна функція мембран 1 та 2, чутливих до донормілу при 25°C.

рамовою та фосфорномолібденовою кислотами, показали, що найкращі електроаналітичні характеристики мають мембрани з іонним асоціатом доксиламіну з фосфорномолібденовою кислотою як електроактивною речовиною.

За результатами вимірювання ЕРС ланцюга (1) було встановлено, що електродна функція досліджуваних донормілселективних електродів (мембрани 1 та 2) лінійна в інтервалі концентрацій  $(1,0 \pm 0,5) \cdot 10^{-4}$  —  $(1,0 \pm 0,3) \cdot 10^{-2}$  моль/л з крутизою 58,1±0,9 мВ (рис. 2), що є величиною, близькою до теоретичної (для однозарядного катіону — 59,2 мВ при 25°C).

Мінімальна концентрація доксиламіну сукцинату, що можна визначити запропонованим електродом, складає  $3,2 \cdot 10^{-5}$  М.

У табл. 1 наведені основні експлуатаційні характеристики запропонованих донормілселективних електродів.

Дані табл. 1 свідчать про те, що запропонований електрод має стабільний потенціал, швидко готується до роботи, має малий час відгуку.

Таблиця 1

Основні експлуатаційні характеристики донормілселективних електродів

Характеристики	Мембрана
Тривалість кондиціонування, діб	5-7
Робочий ресурс, діб	380*
Час відгуку, с	15-20
Дрейф потенціалу, мВ/тижд.	0,3-0,5

\* дослідження тривають

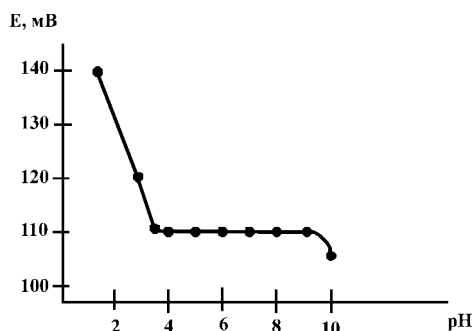


Рис. 3. Вплив рН розчинів донормілу сукцинату на ЕРС ланцюга (1) (мембрана 1).

Таблиця 2

Коефіцієнти потенціометричної селективності донормілселективного електроду

Досліджуваний іон	$K_{сел}$
$Na^+$	$3,0 \cdot 10^{-3}$
$K^+$	$3,5 \cdot 10^{-3}$
$Zn^{2+}$	$7,0 \cdot 10^{-2}$
$Ca^{2+}$	$5,0 \cdot 10^{-2}$

Результати досліджень інтервалу рН працездатності електродів наведені на рис. 3.

Вищенаведені дані свідчать, що потенціал запропонованого нами ІСЕ на донорміл стійкий в інтервалі рН 4,7-9,0.

Розраховані коефіцієнти потенціометричної селективності донормілселективного електроду наведені у табл. 2 і свідчать про те, що досліджувані іони мають вплив на потенціал донормілселективного електроду, але дозволяють проводити потенціометричне визначення донормілу в присутності  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Zn^{2+}$  та  $Ca^{2+}$  за умови введення відповідних катіонів до стандартних розчинів донормілу.

По відношенню до димедролу розроблений електрод виявляє побічну електродну функцію, проте вона є нестабільною, що виключає можливість визначення донормілу у присутності димедролу.

### ВИСНОВКИ

1. Розроблено мембрану твердоконтактного донормілселективного електроду, що містить як електроактивну речовину іонний асоціат доксиламіну з фосфорномолібденовою кислотою та дибутилфталат як пластифікатор.

2. Досліджено електроаналітичні характеристики донормілселективного електроду; встановлено, що крутизна його електродної функції складає 58,1±0,9 мВ, інтервал лінійності —  $(1,0 \pm 0,5) \cdot 10^{-4}$  —  $(1,0 \pm 0,3) \cdot 10^{-2}$  М; електродна функція не змінюється в інтервалі рН 4,7-9,0; величина добового дрейфу потенціалу — не більше 0,5 мВ/доб.

3. Доведено, що згідно з коефіцієнтами потенціометричної селективності за допомогою розробленого донормілселективного електроду мож-

на проводити визначення дономілу у присутності  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Zn}^{2+}$  та  $\text{Ca}^{2+}$ , проте висока чутливість електроду до димедролу не дозволяє проводити визначення дономілу у його присутності.

4. Зазначений електрод можна використовувати в аналізі лікарських форм дономілу та витяжок із біологічного матеріалу з метою кількісного визначення препарату.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Зареченський М.А., Кизим О.Г., Болотов В.В. // Вісник фармації. — 2000. — №3. — С. 23-25.
2. Неон Т.А., Цыганок Л.П., Ткач В.И. // Журн. аналит. хим. — 2001. — Т. 56, №1. — С. 56-59.
3. Никольский В.П., Матерова Е.А. Ионселективные электроды. — Л.: Химия, 1980. — 240 с.
4. Номенклатурные правила ИЮПАК по химии. Т. 4. Аналитическая химия / Под ред. Ю.А.Золотова и Е.Я.Неймана. — М.: ВИНТИ, 1985. — 180 с.
5. Морф В. Принципы работы ионселективных электродов и мембранный транспорт. — М.: Мир, 1985. — 280 с.
6. Bockholdt B., Klug E., Schneider V. // Forensic Sci. Int. — 2001. — Jun. — Vol. 1, №119 (1). — P. 138-140.
7. Eccles R., Van Cauwenberge P., Tetzloff W. // J. Pharm. Pharmacol. — 1995. — Dec., №47 (12A). — P. 990-993.
8. Encyclopaedia of Pharmaceutical Technology / By Marcel Decker. — New York, Toronto, Tokyo, 2002. — 3032 p.
9. El-Ansary A.L., Issa Y.M., Tag-Eldin A.S. // Electroanalysis. — 2001. — Vol. 13, №14. — P. 1203-1208.
10. European Pharmacopoeia. — 4 ed. — Council of Europe. Strasbourg, 2002. — 2416 p.
11. Gasparic Jiri. // Chem. Listy. — 2000. — Vol. 94, №5. — С. 288-291.
12. Hauser P.S., Chiang D.W. // Anal. Chim. Acta. — 1995. — Vol. 332, №2-3. — P. 241-248.
13. Koppel C., Tenczer J., Ibe K. // Hum. Toxicol. — 1987. — Sep., №37 (9). — P. 355-359.
14. Levine B., Klette K., Radentz S. // Forensic Sci. Int. — 1996. — Jul. — Vol. 31, №81 (1). — P. 73-76.
15. Nikolski B.P., Materova E.A. // Ion-Selective Electrode Rev. — 1985. — Vol. 57, №1. — P. 3-39.
16. Siek T.J., Dunn W.A. // J. Forensic Sci. — 1993. — May, №38 (3). — P. 713-720.
17. Supiyaphun P., Kerekhanjananarong V., Saengpanich S. // J. Med. Assos. Thaj. — 2003. — Jun., №86 (2). — P. 362-372.

УДК 615.214.24:543.857.6

#### РАЗРАБОТКА ТВЕРДОКОНТАКТНОГО ЭЛЕКТРОДА, СЕЛЕКТИВНОГО К ДОНОРМИЛУ

В.В.Болотов, И.М.Иванчук, Г.Л.Кобзарь

Разработан твердоконтактный дономилселективный электрод с пластифицированной поливинилхлоридной мембраной, содержащей в качестве электрооактивного вещества ионный ассоциат дономила с фосфорномолибденовой кислотой. Интервал линейности электродной функции находится в пределах  $(1,0 \pm 0,5) \cdot 10^{-4}$  —  $(1,0 \pm 0,3) \cdot 10^{-2}$  М, крутизна электродной функции —  $58,1 \pm 0,9$  мВ. Интервал рН работоспособности электрода — 4,7-9,0. Минимальная определяемая концентрация дономила составляет  $3,2 \cdot 10^{-5}$  М. Рабочий ресурс — не менее 1 года. Согласно коэффициентам потенциометрической селективности с помощью разработанного дономилселективного электрода можно проводить определение дономила в присутствии  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Zn}^{2+}$  и  $\text{Ca}^{2+}$ . Высокая чувствительность электрода к димедролу не позволяет проводить определение дономила в его присутствии. Предложенный электрод, селективный к дономилу, может быть рекомендован к применению в медицине и фармации.

UDC 615.214.24:543.857.6

#### THE DEVELOPMENT OF A SOLID CONTACT DONORMIL-SELECTIVE ELECTRODE

V.V.Bolotov, I.M.Ivanchuk, G.L.Kobzar

A donormil-selective solid contact electrode with the plasticized polyvinylchloride membrane containing an ionic associate of donormil with the phosphomolibdenic acid as an ionophore has been developed. The linear range of the electrode function is  $(1,0 \pm 0,5) \cdot 10^{-4}$  —  $(1,0 \pm 0,3) \cdot 10^{-2}$  M with a slope of  $58,1 \pm 0,9$  mV/decade. The potentiometric response is in the pH range of 4,7 — 9,0. The detection limit of donormil is  $3,2 \cdot 10^{-5}$  M. The working resource is more than one year. According to the potentiometer selectivity coefficients it is possible to carry out the determination of donormil in the presence of  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Zn}^{2+}$  and  $\text{Ca}^{2+}$  by the donormil-selective electrode developed. A high sensitivity of the electrode to dimedrole does not allow carrying out the determination of donormil in its presence. The electrode offered is ion-selective to donormil and can find an application in medicine and pharmacy.

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

УДК 582.931.4:581.45:54.06

## АНАТОМО-ГІСТОХІМІЧНИЙ, ЛЮМІНЕСЦЕНТНИЙ АНАЛІЗ ЛИСТЯ SYRINGA VULGARIS L.

Т.М.Гонтова, В.С.Кисличенко, В.В.Король, А.І.Веретеннікова, А.І.Попик

Національний фармацевтичний університет

Наведені результати вивчення анатомічної будови листя *Syringa vulgaris* L. (Oleaceae). Видовими ознаками є: тип трихом, їх топографія; форма клітин верхньої та нижньої епідерми; типи продигових апаратів; тип будови листкової пластинки; форма черешків у базальній, середній та верхній частинах; розташування провідних пучків та механічних тканин у черешках; наявність крохмалоносної ендодерми. За допомогою гістохімічних реакцій та люмінесцентного аналізу встановлено локалізацію поліфенольних сполук (ПФС — кумаринів, лігнанів, дубильних речовин) у клітинах епідерми, коленхіми, паренхіми, серцевинних променях ксилеми та у лубі.

Рід *Syringa* L. відноситься до родини Oleaceae і об'єднує 31 вид [6]. На території України росте 7 видів [6], з них 1 вид (бузок звичайний) дикорослий, а інші 6 видів (б. амурський, б. гімалайський, б. персидський, б. тонковолосистий, б. широколистий, б. угорський) широко культивуються і часто дичавіють [2, 12]. Листя бузку звичайного *Folia Syringa vulgaris* L. є неофіційною сировиною і використовується у народній медицині у вигляді настоїв і відварів, водно-спиртових витяжок при захворюваннях шлунково-кишкового тракту, при ангіні, гаймориті, риніті, ларингіті, фарингіті, пневмонії, невриті, остеохондрозі хребта, тромбоембії, уретриті, пієлонефриті, фурункульозі, екземі, ендометриті [3, 6]. Настойки з листя вживають при малярії, бронхіальній астмі, а також листя додають у збори, що використовуються для лікування туберкульозу легень [4, 9, 15]. Листя бузку використовується і у свіжому вигляді для прискорення загоєння ран та виразок [2-6]. У доступній нам літературі є відомості щодо вивчення структури хлоропластів рослин родини Oleaceae та будови пилкових зерен бузку звичайного (*Syringa vulgaris* L.) [10, 11, 14].

Метою нашої роботи було вивчення анатомічної будови листків бузку звичайного з визначенням діагностичних ознак сировини та встановлення локалізації поліфенольних сполук (ПФС — кумаринів, лігнанів, дубильних речовин) за допо-

могою гістохімічних реакцій та люмінесцентного аналізу [1, 8, 10].

### Матеріали та методи

Об'єктом вивчення були листки бузку звичайного, зібрані у Вовчанському районі Харківської області у червні 2004 року (після повного розгортання листкової пластинки). Зрізи робили і досліджували за загальноприйнятими методиками [1, 13], отримані дані фіксували за допомогою схематичних рисунків та кольорових мікрофотознімків. Для проведення гістохімічного аналізу використовували повітряно-суху та свіжозібрану сировину. Для встановлення локалізації ПФС застосовували мікрохімічні реакції за методами Бордіна (з хлоридом тривалентного заліза) та Саньо (з біхроматом калію) [10, 11, 13].

У роботі використовували мікроскопи МБР-1 та БЮЛІАМ-М. Знімки робили за допомогою відеокамери ССD-НІСВ385Н. Місцезнаходження сполук флавоноїдної природи встановлювали за допомогою люмінесцентного мікроскопу ЛМ-2 при освітленні препаратів синьо-фіолетовим промінням (СФ) ( $\lambda = 400$  нм, світлофільтр "УФС-15") з використанням іонізуючих та комплексоутворюючих домішок [10, 11, 13].

### Результати та їх обговорення

Листкова пластинка дорзовентрального типу. Верхня епідерма (рис. 1) листкової пластинки представлена паренхімними прямостінними клітинами з рівномірно потовщеними оболонками. Продихи розташовані рідко, за формою вони еліптичні, аномоцитного типу.

Нижня епідерма (рис. 2) представлена прямостінними або злегка звивистостінними клітинами з тонкими оболонками. Над жилкою клітини прозенхімні з нерівномірно потовщеними оболонками. Продихи часті, еліптичні двох типів: актиноцитного (рис. 2а) з 7 радіально розташованими побічними клітинами та аномоцитного з 4-5 побічними клітинами (рис. 2б). Часто продихи розташовані попарно. Епідерма з обох боків листкової пластинки вкрита складчастою кутикулою.

Листок опушений нерівномірно. Залозисті волоски (рис. 3) та залозки (рис. 4) частіше зустрічаються з верхнього боку листкової пластинки. За-

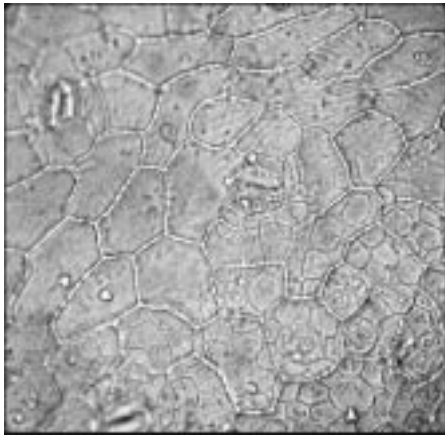


Рис. 1. Верхня епідерма листкової пластинки.

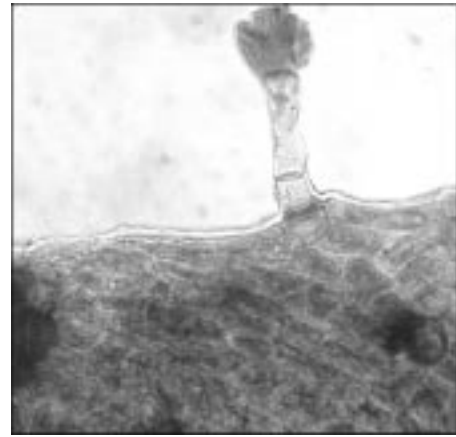


Рис. 3. Залозистий волосок.

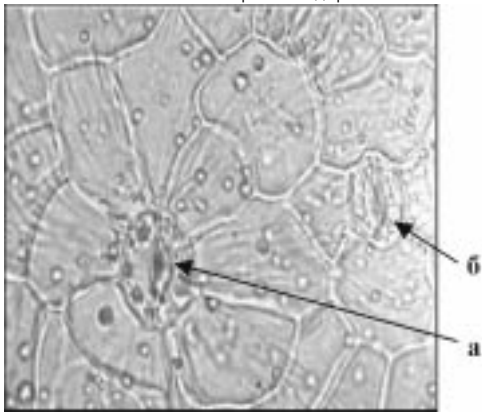


Рис. 2. Нижня епідерма листкової пластинки: а — актиноцитний тип, б — аномоцитний тип продишових апаратів.

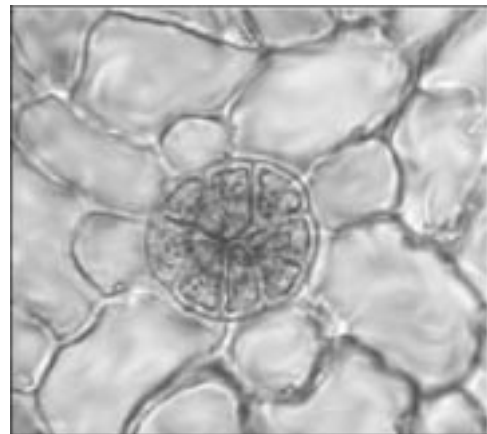


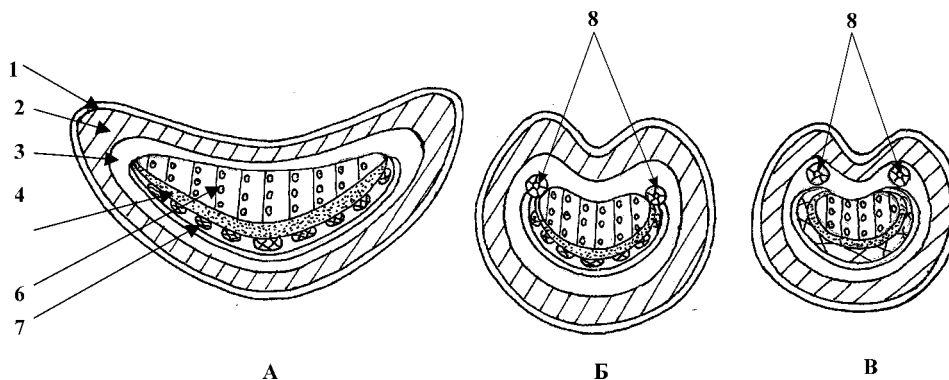
Рис. 4. Залозка (вид зверху).

лозистий волосок має крупну голівку і 2-3-клітинну ніжку, часто після обламування якої залишається 7-клітинна розетка. Залозки зустрічаються набагато частіше, ніж залозисті волоски і мають 5-8-клітинну голівку і 1-клітинну ніжку (рис. 4), занурену в епідерму.

Стовпчастий мезофіл 1-2-рядний, губчастий 4-5-рядний. У центральній жилці субепідермальна кутова коленхіма з нижнього боку 2-3-шарова, а з верхнього боку — 3-4-шарова. Оболонки клітин паренхіми коленхіматозні, інколи склерифікуються. Головний пучок жилки крупний у формі півмісяця, до нього примикають 3 додаткових пучки.

Навколо центрального пучка невеликими ділянками розташована склеренхіма, яку оточує крохмалоносна ендодерма.

Поперечні зрізи черешків у базальній, середній і верхній частинах (рис. 5А-В) відрізняються за формою, розмірами і кількістю провідних пучків, ступенем розвитку та розташуванням механічного навколочувкового кільця. Черешок у базальній частині (рис. 5А) має форму півмісяця з одним крупним пучком розширеної форми. У середній частині (рис. 5Б) черешок округлий, з верхнього боку з'являється борозенка, також утворюється 2 додаткових пучки (рис. 5Б8), що у верхній частині

Рис. 5. Схеми поперечних зрізів черешка листків *Syringa vulgaris* L. у базальній (А), середній (Б), верхній (В) зонах: 1 — епідерма, 2 — кутова коленхіма, 3 — паренхіма, 4 — склеренхіма, 5 — флоема, 6 — ксилема, 7 — ендодерма, 8 — додаткові пучки.

Таблиця

Результати люмінесцентного аналізу черешків *Syringa vulgaris* L.

Назва тканини	Нативне забарвлення клітин		Забарвлення вмісту клітин після обробки реактивом			
	видимий спектр світла	синьо-фіолетове світло	1		2	
			видимий спектр світла	синьо-фіолетове світло	видимий спектр світла	синьо-фіолетове світло
Епідерма з трихомами	світло-коричневе	жовте	жовто-коричневе	яскраво-жовте	жовто-коричневе	яскраво-жовте
Коленхіма	світло-зелене	кл. об. світло-коричневі	жовто-коричневе	об. темно-жовті	жовто-коричневе	об. яскраво-жовті
Корова паренхіма	зелене	над пучком: об. яскраво-блакитні, вміст темно-блакитний; під пучком: об. світло-рожеві, вміст світло-коричневий	жовто-зелене	над пучком: об. смарагдові, під пучком: об. жовто-коричневі	коричневе	яскраво-жовте
Флоема	зелене	світло-коричневе	буре	яскраво-жовте	коричневе	яскраво-жовте
Ксилема	об. світлі, вміст зелений	об. та вміст: жовто-коричневі	жовто-коричневе	жовто-коричневе	жовто-коричневе	яскраво-жовте

Примітка: 1-10%-ний розчин аміаку; 2-3%-ний розчин алюмінію хлориду у 95%-му етиловому спирті; n-толуолсульфо кислота, "кл. об." — клітинна оболонка.

черешка відокремлюються і переходять у виступаючі горбики (рис. 5B8). Епідерму черешка (рис. 5A1) підстеляє 3-6-шарова кутова коленхіма (рис. 5A2), паренхіма коленхіматозна (рис. 5A3). У центральному провідному пучку черешка добре розвинені флоема (рис. 5A5) та ксилема (рис. 5A6). Провідні елементи 2 додаткових пучків розвинені незначно і мають концентричне розташування. У базальній і середній частинах черешка склеренхімне кільце переривчасте (рис. 5A4), а у верхній — суцільне. Крохмалоносна ендодерма в базальній частині черешка (рис. 5A7) добре виражена 1-2-шарова.

За результатами гістохімічного аналізу листових пластинок та черешків встановлено, що ПФС (кумарини, лігнани, дубильні речовини) локалізуються в клітинах епідерми, коленхіми, серцевинних променів ксилеми, флоєми та в окремих клітинах паренхіми черешка і листової пластинки, що забарвлюються в синьо-сірий колір (за методом Бородіна) [10, 13], а також у червоно-коричневий колір (за методом Саньо) [10, 11].

За допомогою люмінесцентного аналізу майже у всіх тканинах черешка бузку звичайного (табл.)

виявлено накопичення речовин флавоноїдної природи, які під дією специфічних реактивів (n-толуолсульфо кислоти, 1-10%-ого розчину аміаку, 2-3%-ого розчину алюмінію хлориду у 95%-му етиловому спирті) посилювали флуоресценцію або змінювали забарвлення вмісту клітин [7].

#### ВИСНОВКИ

1. Проведено вивчення анатомічної будови листків бузку звичайного та визначені діагностичні ознаки сировини, а саме: тип трихом, їх топографія, форма клітин верхньої та нижньої епідерми, типи продихових апаратів, тип будови листової пластинки, форма і будова черешків в базальній, середній та верхній частині, розташування провідних пучків та механічних тканин, наявність крохмалоносною ендодерми.

2. За допомогою мікрохімічних реакцій та люмінесцентного аналізу визначені особливості накопичення ПФС (кумаринів, лігнанів, дубильних речовин), у тому числі флавоноїдів.

3. Отримані результати будуть використані в подальшому для розробки АНД на листя бузку звичайного.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Барыкина Р.П. *Справочник по ботанической микротехнике. Основы и методы.* — М.: Изд-во МГУ, 2004. — 312 с.
2. *Лекарственное растительное сырье. Фармакогнозия: Учеб. пособие / Под ред. Г.П.Яковлева и К.Ф.Блиновой.* — С.Пб.: СпецЛит, 2004. — 765 с.
3. Могирьова Л.А. // *Фармац. журн.* — 2004. — №3. — С. 61-70.
4. Тодор Петков. *Култивирани билки.* — Люляк. София.: Билер, 2002. — С. 206-208.
5. *Универсальная энциклопедия лекарственных растений / И.Путырский, В.Порохов.* — М.: Книжный дом; Махаон, 2000. — С. 254-255.

6. Черепанов С.К. *Сосудистые растения России и сопредельных государств.* — С.Пб.: “Мир и семья-95”, 1995. — 410 с.
7. Шмаль Е. *Хроматография в тонких слоях.* — М.: Мир, 1965. — 493 с.
8. *European Pharmacopoeia.* 4<sup>th</sup> ed. — Strasbourg: Council of Europe, 2002. — 2416 p.
9. *Farmakognoza. Podrecznik dla studentow farmacyi / Stanislaw Kohlmunzer.* — Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 1998. — С. 434-435.
10. Kindscher K. *Medicinal Wild Plants of the Prairie. An Ethnobotanical Guide.* — By the Universiti of Kansas, 1992. — 340 с.
11. Mc Guffin M., Hobbs C., Upton R., Goldberg A. *American Herbal Products Association’s Botanical Safety Handbook.* — Boca Raton, Fla: CRC Press, 1997. — 420 с.
13. *Quality metod for medical plant materials / World Health Organization.* — Geneva, 1998. — 115 p.
14. Randy Moore W., Dennis Clark, Kingsley R. Stern, Darrell Vodopich. *Botany.* — Wm. C. Brown Publishers, 2001. — 824 с.
12. Mosyakin Sergei L., Fedorchuk Mykola M. *Vascular plants of Ukraine; A nomenclatural checklist / Ed. Sergei L.Mosyakin.* — Kiev, 1999. — 345 с.
15. Thomas. S. C. Li. *Medicinal Plants; Culture, Utilization and Phytopharmacology.* — Crc press, Boca Raton London, Nev York, Washington, D. C., 2002. — 475 с.

---

УДК 582.931.4:581.45:54.06

АНАТОМО-ГИСТОХИМИЧЕСКИЙ, ЛЮМИНЕСЦЕНТНЫЙ АНАЛИЗ ЛИСТЬЕВ SYRINGA VULGARIS L.

Т.Н.Гонтовая, В.С.Кисличенко, В.В.Король, А.И.Веретенникова, А.И.Попик

Приведены результаты изучения анатомического строения листьев *Syringa vulgaris* L. (Oleaceae). Видовыми признаками являются: тип трихом, их топография, форма клеток с верхней и нижней стороны листка, типы устьичных аппаратов, тип строения листковой пластинки, форма черешков в базальной, средней и верхней части, расположение проводящих пучков и механических тканей, наличие крахмаленосной эндодермы. С помощью гистохимических реакций и люминесцентного анализа установлена локализация полифенольных соединений (ПФС — кумаринов, лигнанов, дубильных веществ) в клетках эпидермы, колленхимы, паренхимы, сердцевинных лучах ксилемы и лубе.

---

UDC 582.931.4:581.45:54.06

THE ANATOMICAL, HISTOCHEMICAL AND LUMINESCENT ANALYSIS OF SYRINGA VULGARIS L.LEAVES

T.N.Gontovaya, V.S.Kislichenko, V.V.Korol, A.I.Veretennikova, A.I.Popik

The results of studying the anatomical structure of *Syringa vulgaris* L. (Oleaceae) leaves have been given. The features of the species are the trichoma’s type, their topography, the form of the cells from the upper and the lower side of the leaf, the types of the estuary apparatuses, the structural type of the leaf plate, the form of cuttings in the basal, middle and upper parts, the location of conductive bunches and mechanical tissues, the presence of the starch carrying endoderma. The localization of the polyphenolic compounds (PPS — coumarines, lignanes, tannins) in the epidermal, collenchymal and parenchymal cells, medullary rays of xylem and bast has been proven by the histochemical reactions and the luminescent analysis.



Рекомендована д.ф.н., професором В.М.Ковальовим

УДК 615.322: 582.893.6: 577.112.3: 577.115.3

## ВИВЧЕННЯ ЖИРНОКИСЛОТНОГО ТА АМІНОКИСЛОТНОГО СКЛАДУ ТРАВИ ТА ПЛОДІВ БОЛИГОЛОВУ ПЛЯМИСТОГО (CONIUM MACULATUM L.)

В.С.Бондар, Ю.Ю.Малиновський

Національний фармацевтичний університет

Проведено якісний та кількісний аналіз трави та незрілих плодів болиголову плямистого з метою визначення структури і кількісного вмісту таких груп БАР, як жирні кислоти та амінокислоти. Встановлено, що у траві міститься 16 амінокислот, а в незрілих плодах — 13 амінокислот, серед них 6 та 5 відповідно незамінних. Доповнені дані зі складу жирних кислот, переважними серед яких є пальмітинова, олеїнова та лінолева кислоти. У траві міститься на 57% більше жирних кислот та на 67% більше амінокислот в порівнянні з незрілими плодами.

Болиголов плямистий (*Conium maculatum* L.) — отруйна алкалоїдовмісна рослина родини селерових (Ariaceae), відома з прадавніх часів. Його основна діюча речовина — алкалоїд коніїн, який входить до групи алкалоїдів піперидинового ряду, був першим синтезованим алкалоїдом [2, 6, 11]. Саме з цією речовиною, в першу чергу, пов'язують застосування болиголову в народній медицині для лікування новоутворень [1, 5]. Однак як комплексна біологічна система рослина містить інші види активних речовин, такі як фенольні сполуки, полісахариди, жирні та амінокислоти, мікроелементи тощо [2, 4, 9, 12, 13].

Жирні кислоти — один з обов'язкових компонентів ліпофільних екстрактів, тому що ці речовини завжди беруть участь у процесі біосинтезу жирів, входять до складу рослинних клітин. Жирні кислоти відіграють важливу роль в енергетиці живої клітини, метаболізмі стероїдних сполук, чинять антимікробну [10], F-вітамінну та іншу дію [4].

У рослинах амінокислоти є вихідним матеріалом для біосинтезу білків, алкалоїдів, поліфенолів, вітамінів, мають широкий спектр фармакологічної дії та надають іншим речовинам нешкідливу та легкозасвоювану форму, потенціюючи їх ефект. Крім того, амінокислоти беруть участь у процесах нервової, судинної та інших видах регуляції функцій організму [3, 4, 13].

Аналіз літературних джерел підтвердив відсутність даних про амінокислотний склад та факт

недостатнього хімічного вивчення жирних кислот у досліджуваній рослинній сировині [7, 8].

Тому викликає інтерес вивчення вказаних груп БАР, встановлення їх структури та кількісного вмісту з метою комплексного вивчення болиголову плямистого. У статті наведені результати якісного та кількісного складу жирних та амінокислот, а також дані про розподіл їх у різних частинах рослини.

### Експериментальна частина

Для проведення дослідження були використані надземна частина (трава) та незрілі плоди болиголову плямистого, заготовлені в 2005 р. у Вовчанському районі Харківської області.

Аналіз амінокислот проводили за допомогою амінокислотного аналізатора Т 339 (Мікротехніка, Прага, ЧР) на колонці  $h=45$  см з іонітом Ostion LGANB, послідовно використовуючи як рухома фазу буферні розчини різної кислотності та іонної сили. Якісний аналіз проводили за часом виходу з колонки кожної сполуки в порівнянні зі стандартами чистих амінокислот. Кількісне визначення проводили з використанням стандартних розчинів амінокислот за формулою:

$$C_x = C_{ст} * \frac{S_{проби}}{S_{ст}}$$

де:  $C_x$  — концентрація досліджуваної проби (мкг);  $C_{ст}$  — концентрація стандарту амінокислоти (мкг);  $S_{проби}$  — площа піку проби ( $мм^2$ );  $S_{ст}$  — площа піку чистої амінокислоти ( $мм^2$ ).

**Підготовка проби.** Для проведення аналізу зразки сировини висушували до сталої маси та подрібнювали. Наважку масою 500 мг поміщали в спеціальну реакційну пробірку для гідролізу. Додавали 10 мл дистильованої води, ставили в термостат та ретельно перемішували при температурі  $+40$  °C протягом 60 хв. Потім додавали рівну кількість кислоти сульфатної концентрованої, необхідної для проведення гідролізу. Реакційну пробірку герметично закривали, продуваючи газоподібним азотом. Ставили в термостат при температурі  $+120$  °C на 16 годин. Після чого проводили нейтралізацію

Таблиця 1

Вміст основних амінокислот у траві та недозрілих плодах болиголову

Амінокислота	Трава болиголову		Плоди болиголову	
	ммоль/100 мг	% на суху вагу	ммоль/100 мг	% на суху вагу
Asp	18,4	2,45	12,5	1,65
Thr	6,7	0,79	6,3	0,75
Ser	10,5	1,1	8,0	0,85
Glu	19,4	2,8	16,2	2,4
Pro	7,9	0,9	12,8	1,5
Gly	6,6	0,5	5,34	0,4
Ala	1,65	0,14	—	—
1/2 Cys	16,8	4,0	15,67	3,76
Val	8,15	0,95	5,76	0,67
Met	5,74	0,85	3,5	0,5
Leu	11,0	1,46	8,25	1,0
Tyr	6,3	1,15	2,9	0,52
Phe	7,65	1,26	5,58	0,92
His	1,66	0,25	2,8	0,44
Lys	23,5	3,5	—	—
Arg	4,85	1,0	—	—
NH <sub>3</sub>	7,4	0,25	7,7	0,27
Сумарна кількість		23,15		15,36

кислоти сульфатної кристалами лугу для видалення аміаку до рН 12. З цього об'єму відбирали 5 мл для аналізу. Розчин двічі фільтрували крізь паперовий фільтр, доводили рН до 2,2. Для аналізу відбирали пробу об'ємом 50 мкл.

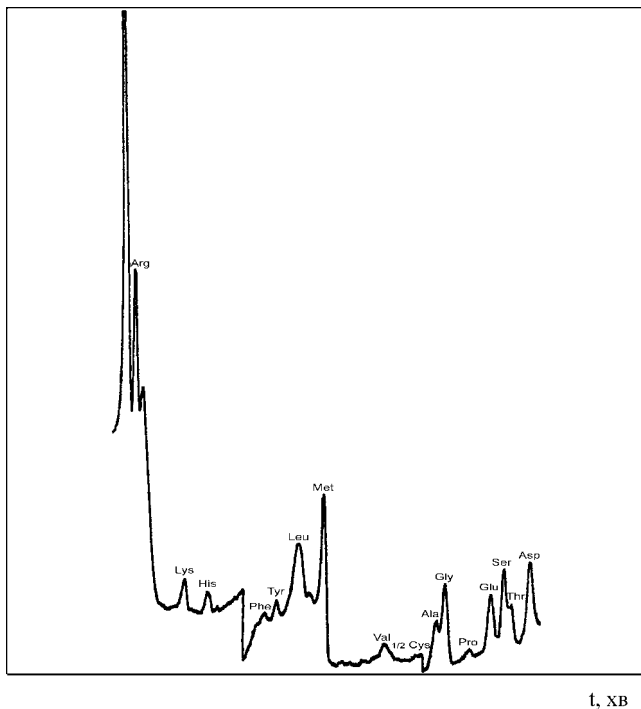


Рис. 1. Схема хроматограми амінокислот болиголову плямистого.

Результати аналізу наведені на рис. 1 та в табл. 1. Аналіз жирних кислот проводили за допомогою методу газорідинної хроматографії на аналізаторі Т 339 М (Мікротехніка, Прага, ЧР). Ідентифікацію проводили за часом утримування кожної сполуки у порівнянні з часом утримування зразків чистих жирних кислот. Кількісне визначення проводили за площами піків у порівнянні з даними градувальних графіків чистих стандартів жирних кислот, а також їх сумішей за формулою:

$$C_x = C_{ст} * \frac{S_{проби}}{S_{ст}}$$

де:  $C_x$  — концентрація досліджуваної проби (мкг);  $C_{ст}$  — концентрація стандарту жирної кислоти (мкг);  $S_{проби}$  — площа піку проби жирної кислоти (мм<sup>2</sup>);  $S_{ст}$  — площа піку стандарту жирної кислоти (мм<sup>2</sup>).

Підготовка проби. Для аналізу брали 500 мг висушеної подрібненої сировини. В центрифужну пробірку поміщали 500 мг екстракту та додавали 6 мл розчину Фолча (хлороформ-метанол 2:1), залишали на ніч при кімнатній температурі. Центрифугували при 1500 об/хв протягом 20 хв. Верхній шар зливали в реакційну пробірку об'ємом 25 мл, випаровували досуха в потоці азоту при  $t = +60\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Висушений залишок метилювали 1% розчином кислоти сульфатної в метанолі на водяній



Таблиця 2

Вміст жирних кислот у траві та недозрілих плодах болиголову

Жирні кислоти	Трава болиголову		Плоди болиголову	
	площина піку S, мм <sup>2</sup>	% на суху вагу	площина піку S, мм <sup>2</sup>	% на суху вагу
C12-Лауринова	115	0,012	55	0,005
C13-Тридеканова	155	0,020	50	0,006
C14-Міристинова	265	0,040	55	0,0065
C15-Пентадеканова	70	0,010	20	0,0025
C16-Пальмітинова	500	0,090	170	0,003
C16 <sub>1</sub> -Пальмітоолеїнова	75	0,014	30	0,005
C17-Маргарина	—	—	—	—
C18 <sub>0</sub> -Стеаринова	105	0,027	30	0,008
C18 <sub>1</sub> -Олеїнова	360	0,143	300	0,100
C18 <sub>2</sub> -Лінолева	100	0,038	210	0,083
C18 <sub>3</sub> -Ліноленова	50	0,023	40	0,018
C20 <sub>0</sub> -Арахінова	40	0,022	30	0,015
C20 <sub>3</sub> -Ейкозатрієнова	—	—	—	—
C20 <sub>4</sub> -Арахідонова	—	—	—	—
Всього		0,439		0,252

бані при  $t=+80\text{ }^{\circ}\text{C}$  протягом 20 хв. Пробірку охолоджували, додавали 3 мл води, перемішували, додавали 5 мл суміші гексан-ефір (1:1). Збовтували, відстоювали і відбирали верхній шар, який переносили в мірну центрифужну пробірку. Упарювали досуха на водяній бані при  $t=+60\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Залишок заливали 0,1-0,5 мл гексану і використовували для хроматографічного аналізу.

Умови газорідного аналізу:

- довжина колонки — 2 м;
- нерухома фаза — Інертон-супер з 10% поліетилентетрагікоксукцинату;

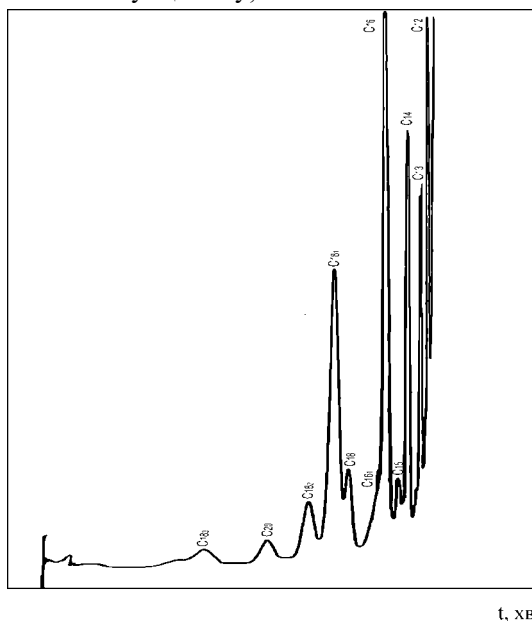


Рис. 2. Схема хроматограми жирних кислот болиголову плямистого.

- газ-носієй — азот;
- $t^{\circ}\text{C}$  термостату колонки —  $+200\text{ }^{\circ}\text{C}$ ;
- $t^{\circ}\text{C}$  вводу проби —  $+220\text{ }^{\circ}\text{C}$ ;
- $t^{\circ}\text{C}$  полум'яно-іонізаційного детектора —  $+250\text{ }^{\circ}\text{C}$ ;
- час аналізу — 15 хв.

Результати аналізу наведені на рис. 2 та в табл. 2.

#### Результати та їх обговорення

У результаті дослідження амінокислотного складу трави та недозрілих плодів болиголову встановлена наявність 16 (у траві) та 13 (у плодах) основних амінокислот, у тому числі незамінних — 6 (треонін, валін, метіонін, лейцин, енілаланін та лізин). Отримані дані вказують на те, що трава та недозрілі плоди болиголову відрізняються кількістю амінокислот. Такі амінокислоти як лізин, аргінін та аланін не виявлені у зразках з екстракту плодів. Кількісний аналіз, результати якого наведені в табл. 1, показує, що загальна кількість амінокислот у траві болиголову більша в порівнянні з пробою плодів на 67%, однак кількість окремих амінокислот, навпаки, перевищує кількість амінокислот, які знаходяться у траві, це пролін та гістидин. Загальна сума основних амінокислот у траві та плодах складає 0,23% та 0,15% відповідно. З даних таблиці видно також, що у траві за кількісними показниками переважають такі амінокислоти як аспарагін, глютамінова кислота, цистин та лізин, а у плодах — глютамінова кислота та цистин.

Проведено дослідження якісного та кількісного вмісту жирних кислот у траві та недозрілих плодах болиголову плямистого. З даних табл. 2 видно, що сума жирних кислот у траві болиголову

перевищує суму жирних кислот у плодів на 57%. У пробі з екстракту трави переважають такі кислоти як пальмітинова та олеїнова, а у плодах — олеїнова та лінолева кислоти. Лінолевої кислоти, яка міститься у плодах, по кількості в 2 рази більше, ніж в екстракті з трави. Ейкозатрієнова, арахідонова та маргарінова кислоти у зразках не виявлені. Також не знайдені у зразках такі ненасичені кислоти як петрозелинова та петрозелідинова.

#### ВИСНОВКИ

1. За допомогою амінокислотного аналізатора Т 339 з екстрактів трави та незрілих плодів боли-

голову виділені 16 та 13 амінокислот відповідно, в тому числі 6 незамінних. Домінуючими з них є аспарагін, глутамінова кислота, цистин та лізин.

2. Вивчено вміст жирних кислот в екстрактах трави та плодів болиголову. Переважними є такі кислоти як пальмітинова, олеїнова та лінолева.

3. Екстракти з незрілих плодів і трави болиголову відрізняються за якісним та кількісним складом амінокислот і жирних кислот. Встановлено, що в траві знаходиться на 67% більше амінокислот та на 57% більше жирних кислот у порівнянні з незрілими плодами.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Беденко Е.Г., Веремей А.Г. *Применение лекарственных растений Полтавщины в традиционной и народной медицине. Разд. 2 (лечение и профилактика новообразований)*. — Полтава: ЧФ "Формика", 2001. — 124 с.
2. Генри Т.А. *Химия растительных алкалоидов / Пер. с англ. под ред. В.М.Родионова*. — М.: Госхимиздат, 1956. — 904 с.
3. Киселева Т.Л., Самылина И.А. // *Растит. ресурсы*. — 1989. — Т. 25, №4. — С. 546-552.
4. Ковальов В.М., Павлій О.І., Ісакова Т.І. *Фармакогнозія з основами біохімії рослин / За ред. проф. В.М.Ковальова*. — Х.: Прапор; Вид-во НФАУ, 2000. — 704 с.
5. Кьосев П.А. *Полный справочник лекарственных растений*. — М.: ЭКСМО-Пресс, 2001. — 992 с.
6. French D.H. *Ethnobotany of the Umbelliferae. Biol. And Chem. Of the Umbelliferae / Ed. by V.H.Heywood*. — London, 1971. — P. 385-412.
7. Hondelmann W. *Das // Landbauforsch. Volkenrode*. — 1985. — Jg. 35, H. 4. — S. 185-190.
8. Kleiman R., Spencer G.F. // *J. Amer. Oil Chem. Soc.* — 1982. — Vol. 59, №1. — P. 29-38.
9. Leung A. *Encyclopedia of Common Natural Ingredients used in Food, Drugs and Cosmetics*. — New York: Wiley and Sons, 1980. — 409 p.
10. McGaw L.J. // *Fitotherapy*. — 2002. — Vol. 73, №5. — P. 431-433.
11. Roberts M.F. // *Planta med.* — 1980. — Vol. 39, №3. — P. 216.
12. Teusher E. *Pharmakognosie*. — Berlin: Academic, 1978. — 189 S.
13. Trease and Evans W.C. *Pharmacognosy*. — London; Philadelphia; Toronto; Sidney; Tokyo; WB Saunders, 1996. — 832 p.

УДК 615.322: 582.893.6: 577.112.3: 577.115.3

ИЗУЧЕНИЕ ЖИРНОКИСЛОТНОГО И АМИНОКИСЛОТНОГО СОСТАВА ТРАВЫ И ПЛОДОВ БОЛИГОЛОВА ПЯТНИСТОГО (CONIUM MACULATUM L.)

В.С.Бондарь, Ю.Ю.Малиновский

Проведен качественный и количественный анализ травы и незрелых плодов болиголов пятнистого с целью изучения структуры и количественного содержания таких групп БАВ, как жирные кислоты и аминокислоты. Установлено, что в траве содержится 16 аминокислот, а в незрелых плодах — 13 аминокислот, среди них 6 и 5 соответственно незаменимых. Дополнены данные по составу жирных кислот, преобладающими среди которых являются пальмитиновая, олеиновая и линолевая кислоты. В траве содержится на 57% больше жирных кислот и на 67% больше аминокислот в сравнении с незрелыми плодами.

UDC 615.322: 582.893.6: 577.112.3: 577.115.3

THE STUDY OF THE FATTY ACIDS AND AMINO ACIDS COMPOSITION IN GRASS AND GREEN FRUITS OF POISON-HEMLOCK (CONIUM MACULATUM L.)

V.S.Bondar, Yu.Yu.Malinovskiy

The qualitative and quantitative analysis of grass and green fruits of hemlock with the purpose of studying the structure and the quantitative content of such BAS groups as fatty acids and amino acids has been carried out. It has been found that there are 16 amino acids in the grass and 13 amino acids in green fruits, among them 6 and 5 are the essential amino acids respectively. The data on the composition of fatty acids have been supplemented. The palmitic, oleic and linoleic acids prevail among them. The grass contains more fatty acids in 57% and more amino acids in 67% comparing to green fruits.

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

УДК 543.51:577.115.3:581.46:582.734.3

## ХРОМАТО-МАС-СПЕКТРОМЕТРИЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІПОФІЛЬНОЇ ФРАКЦІЇ КВІТОК CRATAEGUS ARNOLDIANA SARG.

А.М.Ковальова, Н.В.Сидора, О.М.Александров, А.Л.Вількер

Національний фармацевтичний університет  
Український науково-дослідний інститут екологічних проблем  
Харківський державний університет ім. В.Н.Каразіна

**Хромато-мас-спектрометричним методом проведено визначення якісного складу та кількісного вмісту ліпофільних сполук хлороформної фракції квіток *C. arnoldiana* Sarg. Було ідентифіковано 10 ліпофільних сполук: 6 насичених жирних кислот та 1 ефір: 2-бутанова, додеканова, тетрадеканова, етиловий ефір міристинової кислоти, 9,12-октадеканова кислота, гексадеканова кислота, октадеканова кислота; 3 вуглеводні: гексадекан, пентадекан, октадекан. Найбільший кількісний вміст (%) визначено для гексадеканової (35,50), октадеканової (10,37) кислот та пентадекану (0,51).**

Глід Арнольда *Crataegus arnoldiana* Sarg. належить до родини розові (Rosaceae) секції *Molles* Sarg. та походить з Північної Америки, а в Україні вирощується як садово-паркова культура [4, 5, 7, 6]. Рослина нефармакопейна, її хімічний склад практично не вивчений. Відомо, що представники роду глід є джерелом одержання проціанідинів та флавоноїдів, які відповідають за кардіотонічний та гіпотензивний ефекти. Інші групи біологічно активних речовин (БАР) вивчались недостатньо [3, 8, 10]. Як ми повідомляли раніше, фітохімічним дослідженням листя, плодів та квіток г. Арнольда було встановлено фенольні сполуки: хлорогенову, неохлорогенову, кавову кислоти, гіперозид, кверцетин, кверцитрин та ін. [2].

Метою роботи було якісне та кількісне визначення компонентів ліпофільної фракції.

### Експериментальна частина

Об'єктом дослідження були квітки глоду Арнольда, зібрані у Харкові та Харківській області у травні 2005-2006 рр.

З квіток г. Арнольда отримували спиртову (70% етанол) витяжку. Для розділення біологічно активних речовин (БАР) проводили рідинне фракціонування отриманої витяжки — етанольну витяжку упарювали до водного залишку та фрак-

ціонували органічними розчинниками: хлороформом, хлороформом-етилацетатом (8:2), етилацетатом, етилацетатом-етанолом (9:1) та n-бутанолом.

Склад ліпофільних сполук визначали в одержаній хлороформній фракції, яку для подальшого аналізу сконцентрували до смолистого залишку та реекстрагували метанолом.

Дослідження ліпофільних сполук проводили на газовому хромато-мас-спектрографі фірми “Хьюлет-Паккард” (НР), США, що складається з хроматографа марки НР6890 GC та мас-селективного детектора 5973N.

Компоненти розділяли на кварцевій капілярній колонці фірми НР (НР 19091J-433 НР-5) довжиною 30 м з внутрішнім діаметром 0,25 мм, заповненій 5% фенілметилсилоксаном.

Застосовували програмування температури колонки: початкова температура складала 60°, кінцева — 240°. Тривалість розгонки (від початкової до кінцевої ізотермічної ділянки температурної програми) складає 1 год. Швидкість розгортки — 3 град/1хв. Об'єм проби складав 0,3 мкл при коефіцієнті розділу потоку 1:15 та тиску на вході в колонку 40 кПа; газ-носії — гелій. Сканування проводилось у діапазоні 38-300 а.е.м. Час запису — 0,5 с.

### Результати та їх обговорення

Одержані спектри розглядали як на основі загальних закономірностей фрагментації молекул органічних сполук під дією електронного удару, так і шляхом пошуку у мас-спектральній бібліотеці баз даних “Flavor2.L.” та “NIST98 L.”.

Перед проведенням пошуку для кожного хроматографічного піку обчислювався усереднений мас-спектр, від якого віднімали спектр фону. Ідентифікацію сполук проводили при порівнянні одержаних мас-спектрів хроматографічного піку з мас-спектрами еталонних сполук з найбільшою вірогідністю ідентифікованих програмою розпізнавання на масиві спектрів бази даних [9].

Хроматограму речовин ліпофільної фракції представлено на рис. 1.

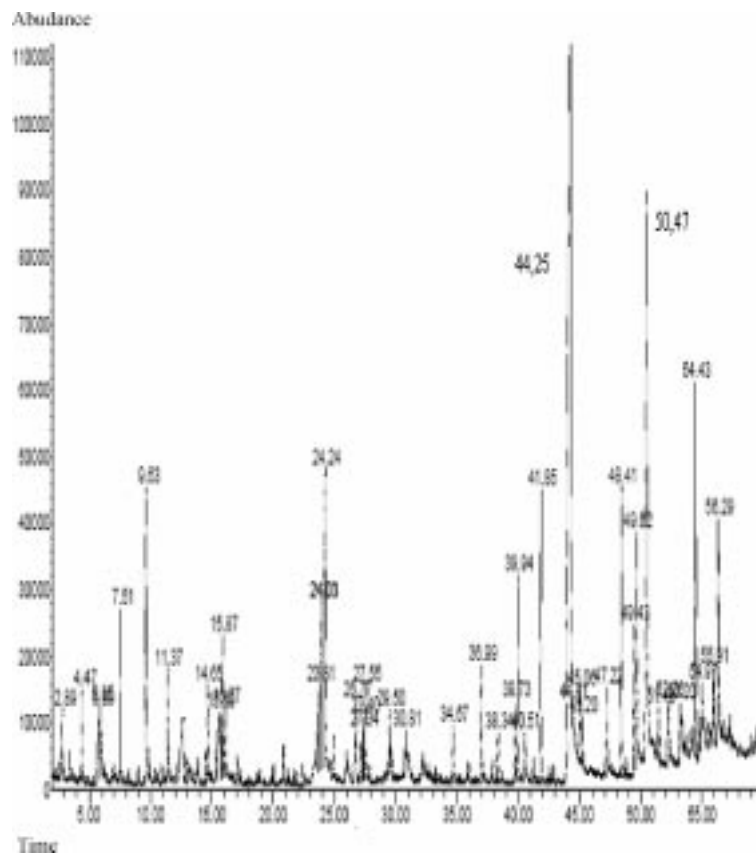


Рис. 1. Хроматограма речовин ліпофільної фракції.

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

Сполуку з мас-спектром, який відповідає хроматографічному піку (з індексом утримування 2,89), порівнювали з мас-спектром найближчої еталон-

ної сполуки та ідентифікували за допомогою вбудованої програми обробки мас-спектрів як 2-бутанову кислоту (рис. 2 а, б).

Сполуку з мас-спектром, який відповідає хроматографічному піку (з індексом утримування 29,50), та мас-спектр найближчої еталонної сполуки ідентифіковано як додеканову кислоту (рис. 3 а, б).

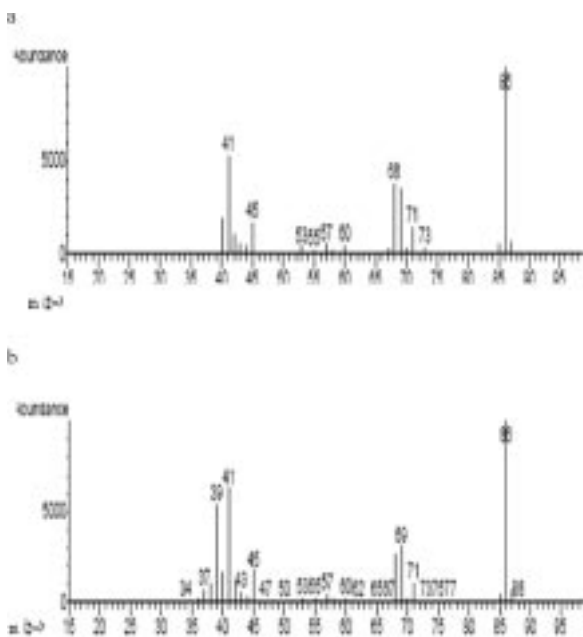


Рис. 2. Мас-спектр досліджуваної сполуки (а) у порівнянні з мас-спектром речовин банку бази даних — 2-бутанової кислоти (б).

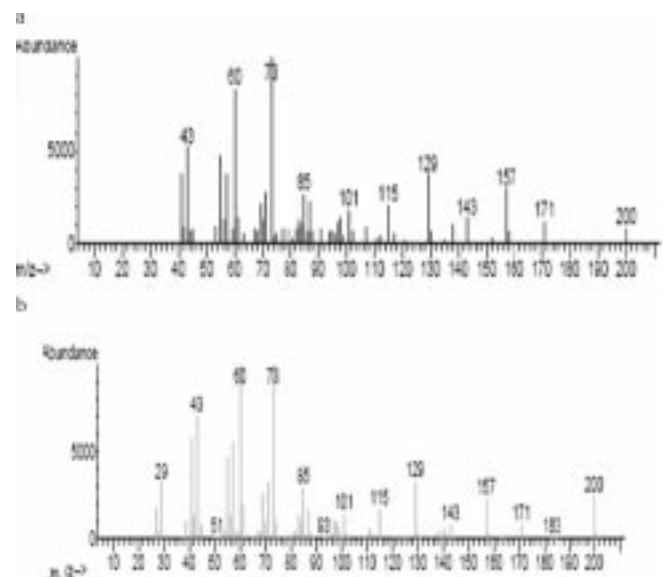


Рис. 3. Мас-спектр досліджуваної сполуки (а) у порівнянні з мас-спектром речовин банку бази даних — додеканової кислоти (б).

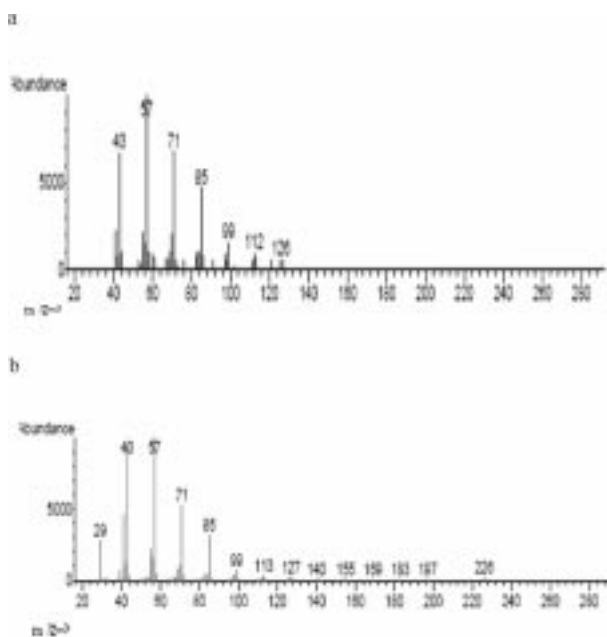


Рис. 4. Мас-спектр досліджуваної сполуки (а) у порівнянні з мас-спектром речовин банку бази даних — гексадекану (b).

Сполуку з мас-спектром, який відповідає хроматографічному піку (з індексом утримування 30,81), та мас-спектр найближчої еталонної сполуки ідентифіковано як гексадекан (рис. 4 а, b).

Сполуку з мас-спектром, який відповідає хроматографічному піку (з індексом утримування 34,67), та мас-спектр найближчої еталонної сполуки ідентифіковано як пентадекан (рис. 5 а, b).

Сполуку з мас-спектром, який відповідає хроматографічному піку (з індексом утримування 36,99), та мас-спектр найближчої еталонної сполуки ідентифіковано як міристинову кислоту (рис. 6 а, b).

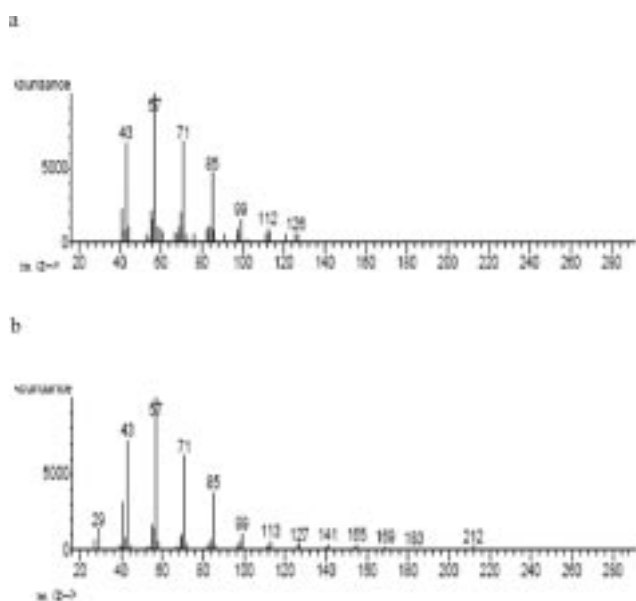


Рис. 5. Мас-спектр досліджуваної сполуки (а) у порівнянні з мас-спектром речовин банку бази даних — пентадекану (b).

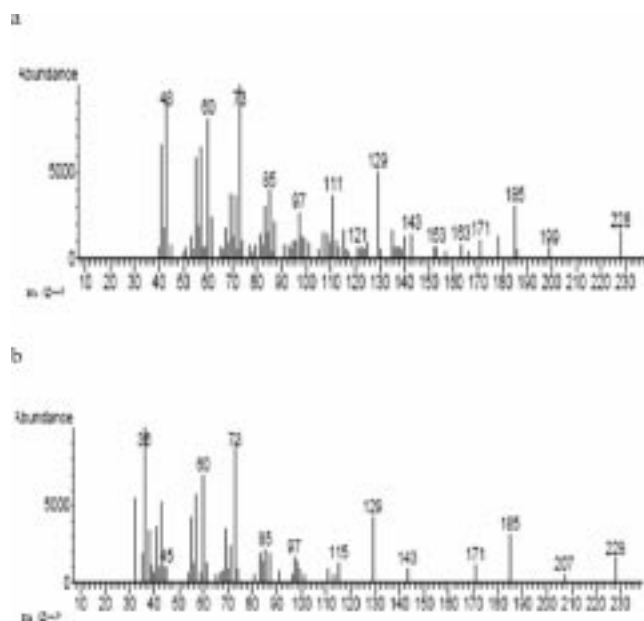


Рис. 6. Мас-спектр досліджуваної сполуки (а) у порівнянні з мас-спектром речовин банку бази даних — міристинової кислоти (b).

Сполуку з мас-спектром, який відповідає хроматографічному піку (з індексом утримування 45,05), та мас-спектр найближчої еталонної сполуки ідентифіковано як етиловий ефір міристинової кислоти (рис. 7 а, b).

Сполуку з мас-спектром, який відповідає хроматографічному піку (з індексом утримування 49,43), та мас-спектр найближчої еталонної сполуки ідентифіковано як 9,12-октадеканову кислоту (рис. 8 а, b).

Сполуку з мас-спектром, який відповідає хроматографічному піку (з індексом утримування 50,47), та мас-спектр найближчої еталонної спо-

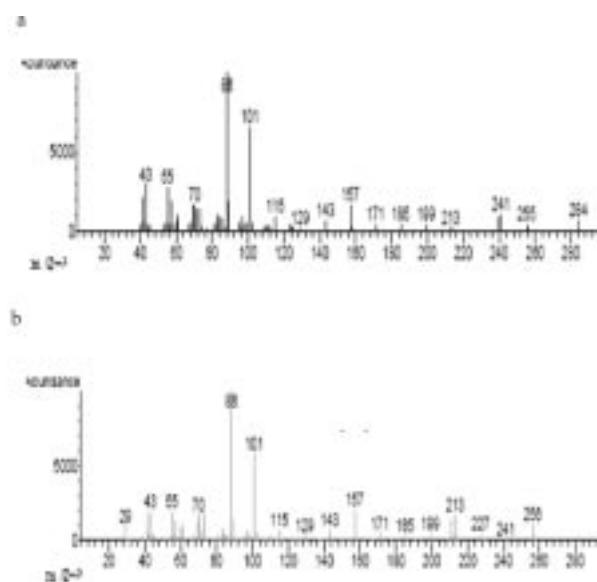


Рис. 7. Мас-спектр досліджуваної сполуки (а) у порівнянні з мас-спектром речовин банку бази даних — етилового ефіру міристинової кислоти (b).

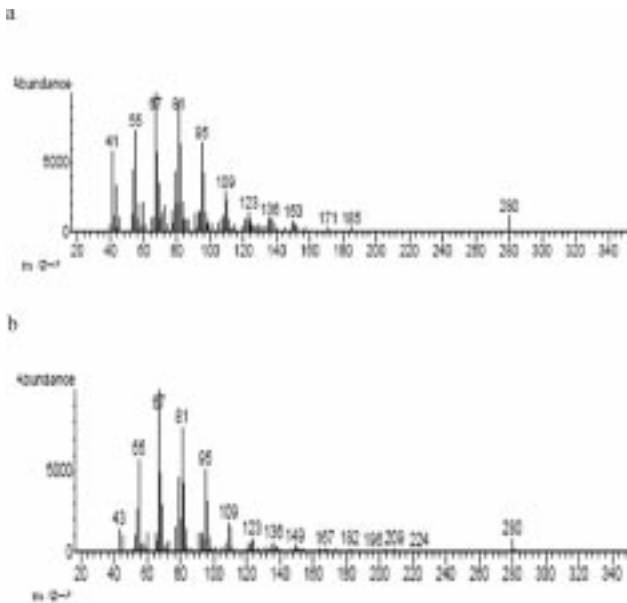


Рис. 8. Мас-спектр досліджуваної сполуки (а) у порівнянні з мас-спектром речовин банку бази даних — 9,12-октадеканової кислоти (б).

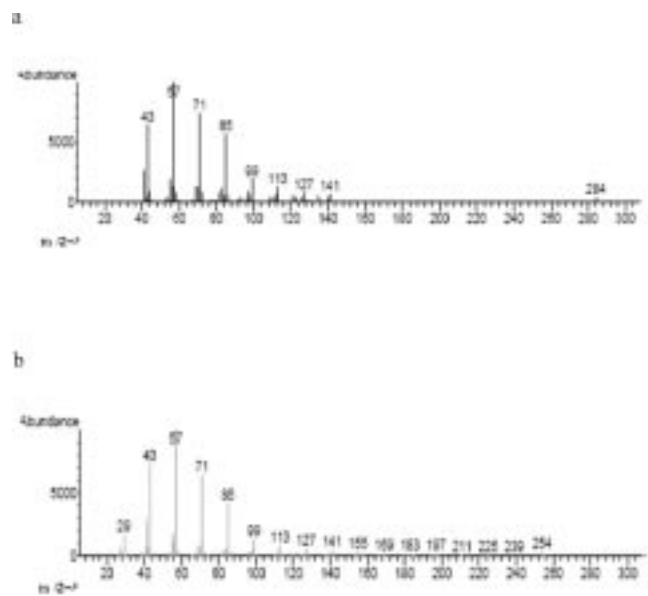


Рис. 10. Мас-спектр досліджуваної сполуки (а) у порівнянні з мас-спектром речовин банку бази даних — октадекану (б).

Таблиця

Ліпофільні сполуки, ідентифіковані в квітках г. Арнольда

№ піку	Назва сполуки	Індекс утримування	Вміст (%)
1	2-Бутанова кислота (масляна)	2,89	0,68
20	Додеканова кислота (лауринова)	29,50	0,52
21	Гексадекан	30,81	0,26
22	Пентадекан	34,67	0,51
23	Тетрадеканова кислота (міристинова)	36,99	1,32
29	Гексадеканова кислота (пальмітинова )	44,25	35,50
31	Етиловий ефір міристинової кислоти	45,05	0,58
35	9,12-октадеканова кислота	49,43	1,70
37	Октадеканова кислота (стеаринова)	50,47	10,37
38	Октадекан	51,48	0,47

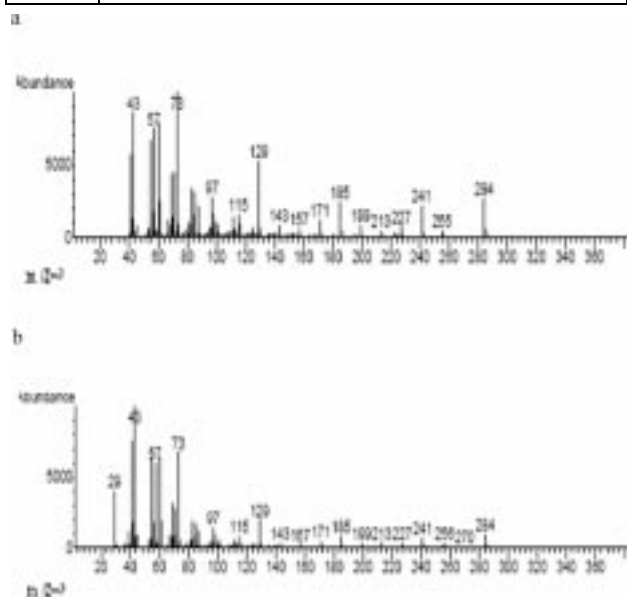


Рис. 9. Мас-спектр досліджуваної сполуки (а) у порівнянні з мас-спектром речовин банку бази даних — стеаринової кислоти (б).

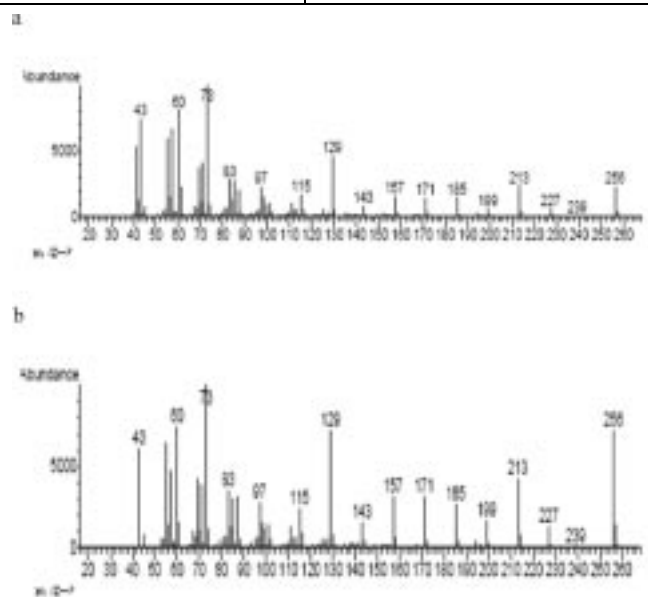


Рис. 11. Мас-спектр досліджуваної сполуки (а) у порівнянні з мас-спектром речовин банку бази даних — гексадеканової кислоти (б).

луки ідентифіковано як стеаринову кислоту (рис. 9 а, б).

Сполуку з мас-спектром, який відповідає хроматографічному піку (з індексом утримування 51,48, та мас-спектр найближчої еталонної сполуки ідентифіковано як октадекан (рис. 10 а, б).

Сполуку з мас-спектром, який відповідає хроматографічному піку (з індексом утримування 44,25), та мас-спектр найближчої еталонної сполуки ідентифіковано як гексадеканову кислоту (рис. 11 а, б).

Ліпофільні сполуки, ідентифіковані в квітках г. Арнольда, наведені у таблиці.

Як видно з таблиці, у сировині ідентифіковано 10 ліпофільних сполук — жирні кислоти та їх ефір: масляна, лауринова, міристинова, 9,12-октадеканова, пальмітинова, стеаринова кислоти, етило-

вий ефір міристинової кислоти; вуглеводні: гексадекан, пентадекан, октадекан. Усі ідентифіковані жирні кислоти є насиченими. Найбільший кількісний вміст (%) визначено для пальмітинової (35,50) та стеаринової (10,37) кислот, а також пентадекану (0,51).

#### ВИСНОВКИ

1. Хромато-мас-спектрометричним методом проведено дослідження якісного складу та кількісного вмісту компонентів хлороформної фракції квіток г. Арнольда.

2. Визначено наявність 10 сполук, серед яких насичених жирних кислот та їх ефірів — 7, вуглеводнів — 3.

3. Найбільший вміст у сировині визначено для пальмітинової та лауринової кислот, а також пентадекану.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Зайкин В.Г., Микая А.И. *Химические методы в масс-спектрологии органических соединений*. — М.: Наука, 1987. — 200 с.
2. Ковальова А.М., Сидора С.В., Ковальов С.В. та ін. // *Вісник фармації*. — 2005. — №2 (42). — С. 16-20.
3. Barnes J.C., Anderson L.A., Phillipson J. D. *Herbal Medicines*. — London — Chicago: Pharmaceutical Press, 2002. — P. 284-287.
4. Boardman N.K., Anclersen J.M. // *Biochem. et Biophys. Acta*, 1967. — P. 143-187.
5. Foster S.N., Duke J.A. *A Field Guide to Medicinal Plants*. — Eastern and Central N. America. Houghton Mifflin Co, 1990. — P. 150.
6. Genders R.F. *Scented Flora of the World*. — Robert Hale. — London, 1994. — P. 75.
7. Kowalchik C.D., Hylton W.L. *Rodale's Illustrated Encyclopedia of Herbs*. — Emmaus, Pa: Rodale Press, 1998. — P. 120.
8. Stuhlemmer U. // *Z. Phytothear*. — 2003. — Vol. 24, №3. — P. 125-217.
9. *The Sadtler Standard Ges Chromatography retention index library*. — Philadelphia, Pennsylvania, 1986. — Vol. 4. — 951 p.
10. Wichtl M.C. *Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals*. — Boca Raton, Fla: CRC Press, 1994. — P. 19.

УДК 543.51:577.115.3:581.46:582.734.

ХРОМАТО-МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЛИПОФИЛЬНОЙ ФРАКЦИИ ЦВЕТКОВ *CRAEAGUS ARNOLDIANA* SARG.

А.М.Ковалева, Н.В.Сидора, А.Н.Александров, А.Л.Вилькер  
Хромато-масс-спектрометрическим методом проведено определение качественного состава и количественного содержания липофильных веществ хлороформной фракции цветков *C. arnoldiana* Sarg. Было идентифицировано 10 липофильных веществ: 6 насыщенных жирных кислот и 1 эфир: 2-бутановая, додекановая, тетрадекановая, 9,12-октадекановая, гексадекановая, октадекановая кислоты, этиловый эфир миристиновой кислоты; 3 углеводорода: гексадекан, пентадекан, октадекан. Наибольшее количественное содержание (%) определено для гексадекановой (35,50), октадекановой (10,37) кислот и пентадекана (0,51).

UDC 543.51:577.115.3:581.46:582.734.3

THE CHROMATO-MASS-SPECTROMETRIC INVESTIGATION OF THE LIPOPHILIC FRACTION FROM *CRAEAGUS ARNOLDIANA* SARG. FLOWERS

A.M.Kovalyova, N.V.Sidora, A.N.Alexandrov, A.L.Vilker  
The quantitative and qualitative determination of lipophilic substances in the chloroform fraction of *C. arnoldiana* Sarg. flowers has been carried out by the chromat-mass-spectrometric method. Ten lipophilic substances have been identified: 6 saturated fatty acids and 1 ester; 2-butenoic, dodecanoic, myristic, 9,12-octadecanoic, octadecanoic, stearic, hexadecanoic acids, ethyl myristate; 3 hydrocarbons: hexadecane, pentadecane, octadecane. The highest quantitative content (%) has been determined for hexadecanoic (35,50), octadecanoic (10,37) acids and pentadecane (0,51).



## ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

Рекомендована д.ф.н., професором С.О.Тихоновою

УДК 615.015.032:615.454.1.014.22:616-08-031.84:616.5-001.1

### ПЕРСПЕКТИВИ СТВОРЕННЯ ГОМЕОПАТИЧНОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ У ФОРМІ МАЗІ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АЛЕРГІЧНИХ ДЕРМАТИТІВ

О.І.Тихонов, Н.А.Чорна, О.А.Красільнікова

Національний фармацевтичний університет

**Опрацьовані літературні дані за станом захворювань на алергічні дерматити в Україні. Вивчені фармакологічні властивості отрути бджолоїни як субстанції для створення дерматологічної мазі. Наведені результати досліджень технологічного та фізико-хімічного аналізу отрути бджолоїни. Визначені показники активності фосфоліпази А та глюкозамінглікангідролазного комплексу. Отримані результати можуть бути покладені в основу при розробці аналітичної нормативної документації для вхідного контролю на субстанцію.**

На теперішній час проблема лікування алергічних дерматитів набуває все більш актуального значення для сучасної медицини і фармації. Спираючись на літературні дані Українського республіканського центру медичної статистики, можна спостерігати тенденцію до збільшення захворюваності на алергічні дерматити у різних регіонах країни незалежно від вікової категорії населення (рис.) [1].

Незважаючи на те, що фармацевтичний ринок представлений значною кількістю лікарських засобів для лікування вказаної патології, далеко не у всіх випадках вдається досягти стійкої фармакологічної дії та ефективної фармакотерапії хворих [1, 16].

Враховуючи наявність субстанцій природного походження та арсенал лікарських препаратів, розроблених на їх основі, які представлені на фармацевтичному ринку України, проблема лікування алергічних дерматитів є відкритою і потребує нових сучасних підходів. Згідно з літературними джерелами для лікування даної патології існує значна база стандартизованих біологічно активних субстанцій продуктів бджільництва [6, 17].

Але на наш погляд, найбільш перспективною сировиною у створенні вискоєфективних апіпрепаратів для використання при дерматологічних захворюваннях є отрута бджолоїни. Тому метою

нашої роботи стало вивчення даної субстанції для подальшої розробки гомеопатичного препарату у формі мазі для лікування алергічних дерматитів.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні завдання:

- проаналізувати та узагальнити сучасні літературні дані щодо створення лікарських препаратів для лікування алергічних дерматитів;
- провести технологічні та фізико-хімічні дослідження отрути бджолоїни;
- вивчити якісний та кількісний вміст біологічно активних речовин в отруті бджолоїни;
- розробити методики аналізу проекту АНД для вхідного контролю субстанції отрути бджолоїни.

#### Експериментальна частина

Об'єктами досліджень була отрута бджолоїни, олія горіха волоського (ТУ У 15.8-2433456-0032003), гліцерин (ч.д.а.), гліцерин 85%, спирт етиловий 70%, спирт етиловий 95%, вода очищена, ацетон, розчинник спирт-вода-гліцерин (6:3:1).

Отрута бджолоїни в гомеопатії відома під назвою "Апізин" і була внесена до номенклатури гомеопатичних препаратів України [7]. Основні вимоги до якості отрути бджолоїни наведені у табл. 1.

З метою раціонального введення отрути бджолоїни в лікарські форми нами також була вивчена розчинність даної субстанції у різних розчинниках [2, 3]. Для цього розчиняли 0,1 г отрути бджолоїни (при нормальних умовах) у спирті етиловому 70%, спирті етиловому 95%, воді очищеній, ацетоні, гліцерині (ч.д.а.) (1:100), гліцерині 85% (1:100), олії горіха волоського (1:100) та у розчиннику спирт-вода-гліцерин (6:3:1) (1:100). Одержані дані представлені у табл. 2.

Як видно з наведених даних табл. 2, отрута бджолоїни помірно розчинна у гліцерині (ч.д.а.), гліцерині 85%, олії горіха волоського та у розчиннику спирт-гліцерин-вода (6:3:1). Це дає нам змо-



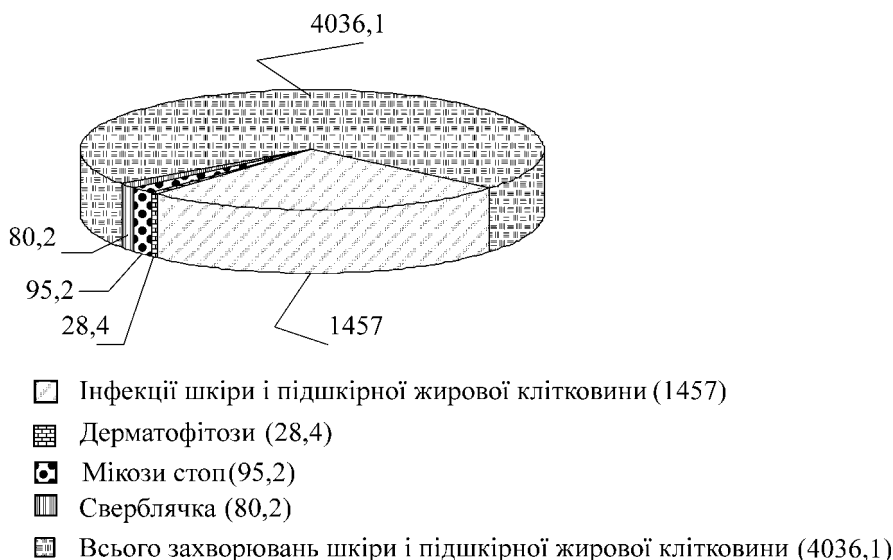


Рис. Деякі інфекційні та паразитарні захворювання шкіри (кількість на 100 тис. населення) в Україні.

гу запропонувати ввести до складу мазі отруту бджолину шляхом розчинення в одному з запропонованих розчинників [2, 16-18].

Згідно з літературними даними до складу олії горіха волоського входять: ненасичені жирні кислоти (лінолева, ліноленова, вітамін Р), вітаміни А, Е, каротиноїди, група вітамінів В, макро- і мікроелементи (цинк, мідь, йод, кальцій, магній, залізо, фосфор, кобальт), біологічно активні речовини. В олії волоського горіха міститься значна кількість вітаміну Е. Володіючи протизапальними властивостями, олія горіха волоського з успіхом застосовується при лікуванні запальних захворювань шкіри і слизових оболонок, сприяє загоєнню ран, тріщин, за давних виразок. Вона ефективна при лікуванні дерматологічних захворювань шкіри

(псоріазу, екземи, фурункульозу). У косметології олія горіха волоського використовується для пом'якшення сухої шкіри. Будучи активними антиоксидантами, вітаміни, що знаходяться в олії, уповільнюють процеси старіння організму, стимулюють процеси кровотворення [6].

Враховуючи літературні дані, можна зробити висновок, що олія горіха волоського може використовуватись не тільки як розчинник, але і здатна потенціювати дію отрути бджолиної у складі гомеопатичної мазі при лікуванні алергічних дерматитів.

#### Якісний склад

Якісний аналіз основних груп біологічно активних речовин отрути бджолиної визначали за допомогою кольорових та осадкових реакцій.

Таблиця 1

Основні показники якості отрути бджолиної

Найменування показника	Значення
Зовнішній вигляд	Порошок у вигляді дрібних крупинок та лусок
Колір	Білий з кремуватим відтінком чи з жовтизною
Консистенція	Порошкоподібна
Органолептичні властивості	Викликає подразнення слизової оболонки, чхання
Вагова частина нерозчинних у воді домішок, %, не більше	5
Вагова частина води, %, не більше	8
Вагова частина сирової золи, %, не більше	2
Активність фосфоліпази А в 1 мг отрути у перерахунку на суху вагу, МО, не менше	100
Активність глюкозамінглікангідролазного комплексу (ГАГГ) в 1 мг, у перерахунку на суху вагу, МО, не менше	70
Визначення часу гемолізу, %, не менше	100
Вагова частина мелітину, %, не менше	50
Вагова частина апаміну, %, не менше	2

Таблиця 2  
Розчинність отрути бджолоїної  
у різних розчинниках

Розчинник	Дані про розчинність отрути бджолоїної
Вода очищена	Практично нерозчинна
Гліцерин (ч.д.а.)	Помірно розчинна (1,0-100 мл)
Гліцерин 85%	Помірно розчинна (1,0-100 мл)
Спирт етиловий 70%	Нерозчинна
Спирт етиловий 95%	Нерозчинна
Ацетон	Нерозчинна
Олія горіха волоського	Помірно розчинна (1,0-100 мл)
Спирт-вода-гліцерин (6:3:1)	Помірно розчинна (1,0-100 мл)

Для виявлення амінокислот проводили реакцію з нінгідрином, запропоновану Німецькою гомеопатичною фармакопеею та французькою фармакопеею для ідентифікації препаратів "Апі" (синьо-фіолетове забарвлення, що свідчить про наявність амінокислот). Реакція з 10% розчином таніну. Має з'явитися каламуть, при стоянні випадає осад (білки). Реакція з тимолом. Має спостерігатися червоне забарвлення (цукри). Реакція з резорцином у концентрованій кислоті сірчаній. Має з'явитися жовтий розчин з рожевим осадом (кислота глутамінова, фруктоза, сахароза). Реакція з резорцином у солянокислому середовищі. Характерне жовто-буре забарвлення (фруктоза, глюкоза). Для дослідження осадкових реакцій азотовмісних сполук отрути бджолоїної використовували 1% розчин калію перманганату, 0,5% розчин кислоти пікринової, реактиви Бушарда, Зонненштейна (розчин кислоти фосфорномолібденової), Шейблера (розчин кислоти фосфорновольфрамної) [12].

#### Кількісний склад

Хімічний склад отрути бджолоїної дуже складний і до кінця не вивчений. У своєму складі вона містить ферменти — фосфоліпазу А, гіалуронідазу, фосфотазу, альфа-глюкозидазу, бета-галактозидазу і поліпептиди — мелітин, апамін, МСД-пептид, протеазні інгібітори і ряд інших біологічно активних компонентів, вміст яких наближено до доз, близьких до гомеопатичних [8-19].

Серед ферментів найбільше практичне значення мають глюкозамінглікангідролазний комплекс

Таблиця 3  
Активність фосфоліпази А  
та глюкозаміноглікангідролазного комплексу  
отрути бджолоїної ( $M \pm m$ ,  $n=5$ ).

Активність фосфоліпази А (не менше 100), МО	139,60±6,92
Активність ГАГГ комплексу (не менше 70), МО	74,54±2,80

(ГАГГ) та фосфоліпаза А. Активність ферменту фосфоліпази А оцінювалася за мірою гідролізу лецитину та вивільненням кислоти жирної [9, 12, 17]. Для цього у три пробірки з притертими пробками місткістю 20 мл поміщають по 1 мл розчину препарату (0,01 г (т.н.) отрути бджолоїної розчиняють у 10 мл води), 1 мл реактиву І (примітка 2) і 1 мл 10% розчину L — альфа-лецетину у спирті етиловому 95%. Пробірки закривають пробками, струшують протягом 30 с за секундоміром і витримують у термостаті при температурі ( $37 \pm 0,1$ )°C протягом 30 хв (за секундоміром). Потім у всі пробірки додають по 7 мл екстракційної суміші (примітка 3), енергійно збовтують протягом 3 хв і витримують при температурі 20°C протягом 1 години до повного розділення фаз. По 3 мл розчину верхнього шару з кожної пробірки поміщають у конічні колби місткістю 25 мл, додають по 5 крапель 0,2% розчину тимолового синього у 95% спирті і титрують в умовах, які виключають дію вуглекислого газу, з мікробюретки 0,01 М розчином калію гідроксиду в ізопропіловому спирті до переходу жовтого забарвлення у синє, яке не зникає протягом 30 с [2, 3].

Паралельно проводять контрольний дослід, для чого до 1 мл води додають 1 мл реактиву І (примітка 2) і 1 мл 10% розчину L — альфа-лецетину у 95% спирті і потім роблять, як вказано вище. 1 мл 0,01 М розчину калію гідроксиду відповідає 0,002564 г кислоти пальмітинової або 10 міжнародним одиницям (МО) активності фосфоліпази А за одну хвилину.

Активність фосфоліпази А в 1 мг отрути бджолоїної (X) у МО розраховують за формулою:

$$X = \frac{(A - A_1) \cdot 4 \cdot 0,002564 \cdot 100}{a \cdot 3 \cdot 30 \cdot 0,0002564 \cdot (100 - b - c)} = \frac{(A - A_1) \cdot 4 \cdot 100}{a \cdot 9 \cdot (100 - b - c)}$$

де: А — кількість 0,01 М розчину натрію гідроксиду, яка була витрачена на титрування дослідної пробки, мл;

$A_1$  — об'єм 0,01 М розчину натрію гідроксиду, витрачений на титрування контрольної проби, мл;

а — наважка отрути бджолоїної, мг;

4 — об'єм верхньої фази суміші (примітка 3) у досліджуваному розчині, мл;

в — втрата в масі при висушуванні, %;

3 — об'єм верхньої фази суміші (примітка 3) у досліджуваному розчині, мл;

с — вміст нерозчинних у воді домішок, %;

0,002564 — маса кислоти пальмітинової, яка відповідає 1 мл 0,01 М розчину натрію гідроксиду, г;

0,0002564 — маса кислоти пальмітинової, яка відповідає одній МО активності фосфоліпази А за одну хвилину, г.

Активність фосфоліпази А в 1 мг отрути бджолоїної у перерахунку на сухий препарат без нероз-

Таблиця 4

Технологічні показники субстанції

Субстанція	Насипна густина, г/мл	Плинність, с/100 г	Вологовміст, %	Кут природного відкосу, град.
Отрута бджолина	0,37±0,05	відсутня	5,82±0,06	52,2±0,6

чинних у воді домішок повинна бути не менше 100 МО. Одержані результати представлені в табл. 3.

Також визначали активність ГАГГ. 0,01 г (т.н.) Отрути бджолиної розчиняють у 10 мл води. У дві пробірки поміщають по 0,1 мл отриманого розчину і по 0,2 мл ацетатного буферного розчину, у третю пробірку (контрольний розчин) поміщають 0,3 мл ацетатного буферного розчину. Пробірки поміщають у термостат при температурі (37±0,1)°C і через 5 хв у всі пробірки послідовно з інтервалом 30 с (за секундоміром) додають по 0,2 мл 0,2% розчину кислоти гіалуронової і продовжують термостатувати впродовж 15 хв (за секундоміром). Потім у пробірки послідовно з інтервалом 30 с додають розраховану за титром кількість 0,8 мол. розчину калію тетраборату і поміщають у баню при температурі 100°C на 3 хв (за секундоміром), після чого пробірки поміщають у льодяну баню на 10 хв. У охолоджені пробірки з інтервалом 30 с (за секундоміром) додають по 3 мл розведеного реактиву Ерліха (примітка 4) і ставлять у термостат при температурі (37±0,1)°C на 20 хв (за секундоміром). Потім пробірки охолоджують до кімнатної температури (15 хв) і відразу ж вимірюють величини оптичної густини одержаних розчинів на спектрофотометрі при довжині хвилі 586 нм у кюветі з товщиною шару 10 мм [2, 3].

Паралельно вимірюють величину оптичної густини розчину робочого стандартного зразка (РСЗ) глюкозаміну, для чого до 0,5 мл розведеного РСЗ глюкозаміну додають розраховану за титром кількість 0,8 мол. калію тетраборату, поміщають у водяну баню при температурі 100°C на 3 хв (за секундоміром) і далі роблять як написано вище. Як розчин порівняння використовують вміст третьої пробірки (контрольний розчин).

Активність ГАГГ в 1 мг отрути бджолиної (X) у МО (міжнародних одиницях) розраховують за формулою:

$$X = \frac{D_1 \cdot 0,1808 \cdot 10 \cdot 1000 \cdot 100}{D_0 \cdot a \cdot 1 \cdot 15 \cdot (100 - b - c)} = \frac{D_1 \cdot 3616 \cdot 100}{D_0 \cdot a \cdot 3 \cdot (100 - b - c)},$$

де:  $D_1$  — оптична густина досліджуваного розчину;  
 $D_0$  — оптична густина розведеного РСЗ глюкозаміну;

$a$  — наважка препарату, мг;

10 — розведення наважки препарату;

0, 1 — маса препарату, взята для аналізу, мг;

15 — час ферментаційної реакції, хв;

0, 1808 — об'єм глюкозаміну у 0,5 мл розведеного РСЗ, мл;

$b$  — втрата в масі при висушуванні, %;

$c$  — вміст нерозчинних у воді домішок, %.

Показник втрати в масі при висушуванні визначали згідно з загальною методикою [2, 3] (метод d). Показник не повинен перевищувати 12%. Активність ГАГГ в 1 мг отрути бджолиної у перерахунку на сухий препарат без нерозчинних у воді домішок повинна бути не менше 70 МО. Одержані результати представлені в табл. 3.

#### Примітки:

1. Приготування розчинів препарату:

Розчин А. 0,05 г (т. н.) Отрути бджолиної поміщають у мірну колбу на 100 мл, розчиняють у 0,9% розчині натрію хлориду, доводять тим же розчином до мітки і фільтрують. Розчин використовують свіжоприготованим.

Розчин Б. 1 мл Розчину А поміщають у мірну колбу об'ємом 100 мл і доводять об'єм розчину водою до мітки.

2. Приготування реактиву І. 0,1 г Альбуміну поміщають у мірну колбу об'ємом 100 мл, розчиняють у 80 мл 0,05 мл розчину трис-буфера (рН 8,0). Додають 2 мл 0,05 мл розчину трилону Б і 0,4 мл 50% розчину кальцію хлориду та доводять об'єм до мітки 0,05 мол. розчином. Розчин зберігають у прохолодному місці протягом 6 діб.

3. Приготування екстрагуючої суміші. 300 мл н-гексану змішують з 200 мл 95% спирту етилового і додають 1 мл розведеної кислоти сірчаної. Суміш зберігають у склянці з притертою пробкою у прохолодному місці протягом 30 діб.

4. Приготування реактиву Ерліха. 10,0 г п-Диметиламінобензальдегіду перекристалізованого поміщають у мірну колбу об'ємом 100 мл, додають 12,5 мл концентрованої кислоти соляної і доводять об'єм розчину кислотою оцтовою льодяною [2, 3] до мітки.

З метою розробки проекту АНД на отруту бджолину нами були вивчені технологічні властивості даної субстанції (табл. 4).

Статистичну обробку результатів експериментальних досліджень проводили загальноприйнятими методами [3, 4, 5].

#### ВИСНОВКИ

1. Опрацьовані сучасні літературні дані щодо створення лікарських препаратів для лікування алергічних дерматитів.

2. Проведено технологічні та фізико-хімічні дослідження, вивчено якісний та кількісний вміст субстанції природного походження з отрутою бджолиною. Отримані дані можуть бути покладені в основу при розробці аналітичної нормативної документації на субстанцію.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Волкославская В.Н. // *Дерматол. та венерол.* — 2002. — № (17). — С. 67-70.
2. *Державна фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експериментальний фармакопейний центр”.* — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
3. *Державна фармакопея України / О.І.Тихонов, М.Ф.Пасічник, Т.В.Калініченко та ін.* — 1-е вид. Доп. 1. — М., 2004. — С. 491-494.
4. Лапач С.М., Чубенко А.В., Бабич П.М. *Статистичні методи в медико-біологічних дослідженнях із застосуванням Excel.* — К.: Моріон, 2001. — 408 с.
5. Лапач С.Н., Пасечник М.Ф., Губенко А.В. *Статистические методы в фармакологии и маркетинге фармацевтического рынка.* — К.: ЗАТ “Укрспецмонтажпроект”, 1999. — 312 с.
6. *Матеріали ІІІ з’їзду анітерапевтів України / В.П.Черних, О.І.Тихонов, Т.Г.Ярних.* — Х.: Вид-во НФаУ: Золоті сторінки, 2006. — 448 с.
7. *Наказ №165 від 03.08.89 р. “О развитии гомеопатического метода в медицинской практике и улучшении организации обеспечения населения гомеопатическими лекарственными средствами”.*
8. Allison D.D., Grande-Allen K.J. // *Tissue Eng.* — 2006. — Vol. 12, №8. — P. 2131-2140.
9. Annand R.R., Kontoyianni M., Penzotti J.E. et al. // *Biochemistry.* — 1996. — Vol. 35. — P. 4591-4601.
10. Dennis E.A. // *J. Biol. Chem.* — 1994. — Vol. 269, №18. — P. 13057-13060.
11. *German Homeopathic Pharmacopoeia.* — *British Homeopathic Association*, 1991. — *Suppl. 5401 p.*
12. Goldberg A., Livni E., Mekori Y.A. et al. // *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* — 1991. — Vol. 95, №2-3. — P. 191-194.
13. Gmachl M., Kreil G. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1993. — Vol. 90. — P. 3569-3573.
14. Hider R.C. // *Endeavour.* — 1988. — Vol. 12, №2. — P. 60-65.
15. Nagaya H., Ymagata T., Ymagata S. et al. // *Ann. Rheum. Diss.* — 1999. — Vol. 58, №3. — P. 186-188.
16. Yuan Y., Jackson S.P., Newnham H.H. et al. // *Blood.* — 1995. — Vol. 86, №11. — P. 4166-4174.
17. Nicolas J.P., Lin Y., Lambeau G., Ghomashchi F. // *J. Biol. Chem.* — 1997. — Vol. 272, №11. — P. 7173-7181.
18. Taylor M.J., Clark C.L. // *Endocrinol.* — 1989. — Vol. 125, №3. — P. 1389-1397.
19. Watanabe N., Zmijewski J.W., Takabe W. et al. // *Am. J. Pathol.* — 2006. — Vol. 168, №5. — P. 1737-1748.

УДК 615.015.032:615.454.1.014.22:616-08-031.84:616.5-001.1  
 ПЕРСПЕКТИВЫ СОЗДАНИЯ ГОМЕОПАТИЧЕСКОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА В ФОРМЕ МАЗИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ДЕРМАТИТОВ

А.И.Тихонов, Н.А.Черная, О.А.Красильникова

Проработанные литературные данные по состоянию заболеваний на аллергические дерматиты в Украине. Изучены фармакологические свойства яда пчелиного как субстанции для создания дерматологической мази. Приведены результаты исследований технологического и физико-химического анализа яда пчелиного. Определены показатели активности фосфолипазы А и глюкозамингликангидролазного комплекса. Полученные результаты могут быть положены в основу при разработке аналитической нормативной документации для входного контроля на субстанцию.

UDC 615.015.032:615.454.1.014.22:616-08-031.84:616.5-001.1  
 THE PROSPECTS OF CREATING A HOMOEOPATHIC MEDICATION IN THE FORM OF THE OINTMENT FOR TREATING ALLERGIC DERMATITES

A.I.Tikhonov, N.A.Chornaya, O.A.Krasilnikova

The literature data about the state of the allergic dermatitis diseases in Ukraine have been worked out. The pharmacological properties of the bee poison as a substance for creating a dermatological ointment have been studied. The research results of the technological and physical and chemical analysis of the bee poison have been given. The indexes of the activity of phospholipase A and glucosaminoglycan hydrolase complex have been determined. The results obtained can be a basis in developing the analytical normative documentation for the substance's ingoing control.

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

УДК 615.014.22:615.454.1:615.276

## РОЗРОБКА СКЛАДУ, ТЕХНОЛОГІЇ ТА БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ М'ЯКОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ З МЕЛОКСИКАМОМ

В.І.Гриценко, В.О.Грудько, О.О.Коломієць

Національний фармацевтичний університет

**Наведені результати біофармацевтичних досліджень вивільнення мелоксикаму з різних мазевих основ методом діалізу крізь напівпроникну мембрану. На підставі цих досліджень розроблено склад та технологію м'якої лікарської форми з мелоксикамом та екстрактом каштану кінського — гелю на основі карбополу -934 для лікування ревматоїдних захворювань, варикозних патологій, трофічних уражень м'яких тканин.**

Запалення є основним патогенетичним компонентом таких патологічних процесів як ревматоїдні захворювання, варикозні патології, трофічні ураження м'яких тканин. Важлива мета терапії — пригнічення запального процесу, який виступає на перший план в активній фазі цих хвороб [3, 5, 14, 16].

Сучасна фармація має широкий арсенал протизапальних засобів, серед яких особливе місце займають нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). На теперішній час ця група лікарських засобів є найбільшою і клінічно найважливішою; завдяки поєднанню протизапальної і знеболюючої дії саме НПЗП називають препаратами першого ряду для лікування ревматоїдних захворювань [6-10].

Останнім часом одним з перспективних НПЗП є мелоксикам — селективний інгібітор циклооксигенази ЦОГ-2. Механізм його дії пов'язаний з пригніченням активності ЦОГ-2 — ключового ферменту метаболізму арахідонової кислоти. За результатами численних клінічних досліджень селективним інгібіторам ЦОГ-2 притаманна висока протизапальна активність; вони також більш безпечні в порівнянні з неселективними і мають менше побічних ефектів [11-13, 17].

На сьогодні на фармацевтичному ринку України мелоксикам представлений у вигляді таблеток, супозиторіїв, ін'єкційних розчинів [1, 15]. Враховуючи відсутність м'якої лікарської форми, на кафедрі заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету вчені ведуть розробку складу і технології такої лікарської форми з мелоксикамом. Для зменшення набряку завдяки покращенню мікроциркуляції в місці запа-

лення до складу препарату введено екстракт каштану кінського.

Метою нашої роботи стала розробка складу і технології м'якої лікарської форми з мелоксикамом та екстрактом каштану кінського. Вибір оптимальної мазевої основи здійснювався за допомогою біофармацевтичних досліджень вивільнення мелоксикаму.

### Матеріали та методи

Як дослідні зразки використані мазеві основи: поліетиленоксидна, емульсійна типу олія/вода, гелева та основа на базі проксанолу-268. Склад основ наведений в табл. 1. На цих мазевих основах були виготовлені зразки мазей з концентрацією мелоксикаму і екстракту каштану кінського по 1% [2].

Вивчення кінетики вивільнення мелоксикаму в буферний розчин з рН 5,5 (значення рН шкіри) проводили методом діалізу крізь напівпроникну мембрану.

Діалізатор — це прилад, який складається з діалізаційної камери та внутрішнього циліндра, дном якого є напівпроникна мембрана — целофанова плівка (Черкаський завод хімічного волокна, марка В — 8079).

Наважки мазей (5,0 г) наносили на поверхню мембрани площею 1808 мм<sup>2</sup>. Після цього внутрішню посудину разом зі зразком ставили в діалізаційну камеру, в яку заздалегідь вміщували 50±0,5 мл фосфатного буферного розчину з рН 5,5 [4].

Проби відбирали за допомогою піпетки через рівні проміжки часу (1 год). Об'єм кожної проби складав 5 мл. Після відбору проби об'єм буферного розчину в діалізаційній камері доводили до початкового рівня. Кількість речовини, що перейшла у розчин, визначали спектрофотометрично [4]. Дослідження спектрів поглинання розчинів мелоксикаму у фосфатному буферному розчині з рН 5,5 показало, що вони мають складний характер, пов'язаний з розподілом електронної густини між тіазольним і оксикамовим циклами, і містять два максимуми поглинання, серед яких догвохвильовий максимум при 363 нм може бути охарактеризований як аналітична смуга вбирання та

Таблиця 1  
Досліджувані мазеві основи

Тип мазевої основи	Допоміжні речовини	Вміст допоміжних речовин в основі, г
Емульсійна основа типу олія/вода (зразок №1)	Масло вазелінове	20,0
	Гліцерин	10,0
	Емульгатор №1	9,0
	Вода очищена	61,0
Поліетиленоксидна (зразок №2)	Поліетиленоксид-400	80,0
	Поліетиленоксид-1500	20,0
Гелева основа (введення мелоксикаму по типу суспензії) (зразок №3)	Карбопол-934	0,8
	Пропіленгліколь	20,0
	Гліцерол	5,0
	Етанол 96%	10,0
	Ніпагін	0,18
	Ніпазол	0,03
	Амоніак 25%	0,3
Вода очищена	63,69	
Гелева основа (введення мелоксикаму у вигляді лужного розчину) (зразок №4)	Карбопол-934	0,8
	Пропіленгліколь	20,0
	Гліцерол	5,0
	Етанол 96%	10,0
	Ніпагін	0,18
	Ніпазол	0,03
	Амоніак 25%	0,3
Натрію гідроксид 0,2М	15	
Вода очищена	48,69	
Основа з проксанолом-268 (зразок №5)	Проксанол-268	19,8
	Поліетиленоксид-400	59,36
	Поліетиленоксид-1500	14,84
	Вода очищена	6,0

використаний для його кількісного визначення. Підпорядкування закону Бугера-Ламберта-Бера відбувається в області від 0,2 до  $2,0 \cdot 10^{-5}$  г/мл. При необхідності відібрані проби вміщували в мірну колбу і проводили розведення тим самим розчинником. Оптичну густина отриманих розчинів визначали на спектрофотометрі СФ-46 при довжині хвилі 363 нм в кюветі з товщиною шару 1 см; як контрольний розчин використовували фосфатний буфер.

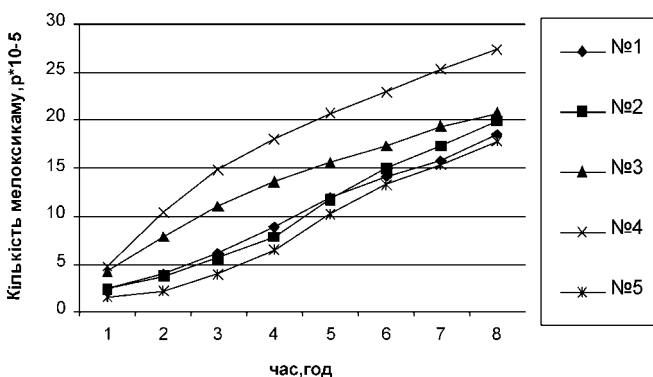


Рис. 1. Залежність кількості мелоксикаму, що перейшла в розчин, від часу проведення дослідження для різних мазевих основ. №1 — емульсійна основа; №2 — поліетиленоксидна основа; 3 — карбополовий гель, до складу якого мелоксикам вводиться у вигляді суспензії; №4 — карбополовий гель, до складу якого мелоксикам вводиться у вигляді лужного розчину; №5 — проксанольна основа.

Концентрацію отриманих в результаті діалізу розчинів (г/мл) розраховували за формулою:

$$C = \frac{A \cdot C_{cm} \cdot b}{A_{cm}}$$

де:  $A$  — оптична густина досліджуваного розчину;  $A_{ст}$  — оптична густина стандартного розчину;  $C_{ст}$  — концентрація стандартного розчину;  $b$  — розведення.

З отриманих даних розраховували загальну кількість мелоксикаму, який перейшов у розчин, з урахуванням його кількості у відібраних раніше пробах.

$$X_n = C_n \cdot V_p + \frac{X_{n-1}}{V_p} \cdot V_a,$$

де:  $X_n$  — загальна кількість мелоксикаму, що перейшов у розчин за  $n$  годин дослідження;

$C_n$  — концентрація мелоксикаму в діалізаті (г/мл) через  $n$  годин дослідження;

$V_p$  — загальний об'єм розчину в діалізаційній камері (50 мл);

$X_{n-1}$  — загальна кількість мелоксикаму, що перейшов у розчин за  $n-1$  годин дослідження;

$V_a$  — об'єм аліквоти, відібраний для аналізу (5 мл).

Виходячи з проведених досліджень, будували графік залежності кількості мелоксикаму, що перейшов у розчин, від часу проведення експерименту. Результати представлені на рис. 1.

Як видно з рис. 1, найбільш повне вивільнення мелоксикаму проходить зі зразка, виготовленого на гелевій основі, до якого мелоксикам вводиться у вигляді лужного розчину (зразок №4). За вісім годин дослідження у розчин переходить  $2,74 \cdot 10^{-4}$  г мелоксикаму. Впродовж всього експерименту мелоксикам з цього зразка вивільняється динамічно і рівномірно. Зі зразка №3 (гелева основа, до якої мелоксикам вводиться у вигляді суспензії) діюча речовина енергійно вивільняється впродовж перших чотирьох годин експерименту. Надалі динаміка діалізу дещо уповільнюється.

У мазей, виготовлених на емульсійній, поліетиленоксидній та проксанольній основах (зразки 1, 2, 5) спостерігається протилежна динаміка вивільнення. Впродовж першої половини експерименту вона є незначною і збільшується після четвертої години. Така динаміка може бути пояснена осмотичними властивостями цих мазевих основ і збільшенням кількості рідини у дослідних зразках.

Таким чином, на підставі проведених біофармацевтичних і технологічних досліджень нами розроблено склад, технологію і складено технологічну схему виготовлення гелю (рис. 2), яка передбачає певний порядок і режим введення інгредієнтів (табл. 2).

З подрібненого мелоксикаму готують розчин шляхом додавання до субстанції етанолу та розчину натрію гідроксиду. До цього розчину при інтенсивному перемішуванні додають пропілен-

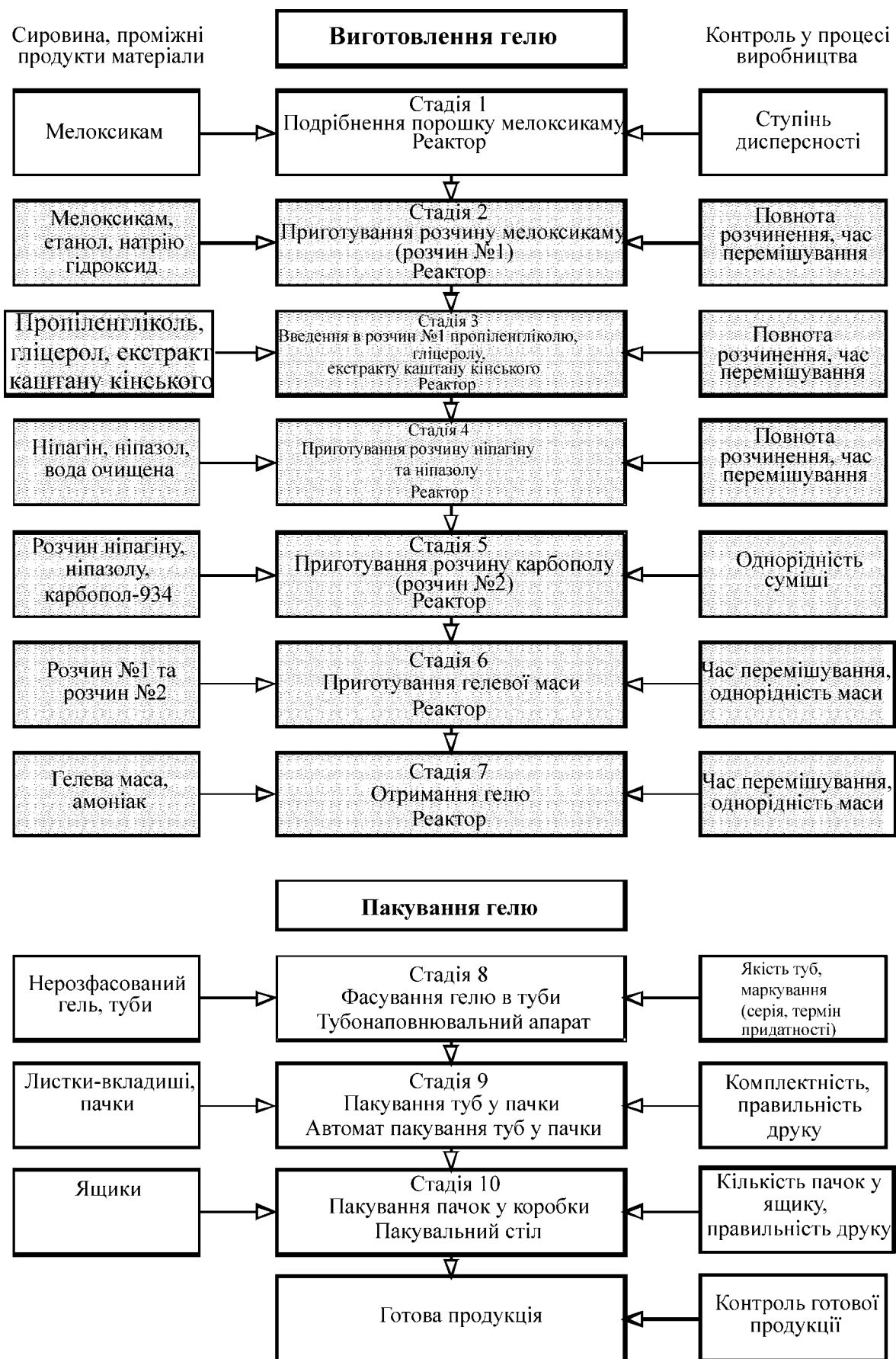


Рис. 2. Технологічна схема виробництва гелю з мелоксикамом та екстрактом каштану кіньського.



Таблиця 2

Склад м'якої лікарської форми з мелоксикамом та екстрактом каштану кінського

Речовина	Кількість
Мелоксикаму	1,0
Екстракту каштану кінського	1,0
Етанолу 96%	10,0
Натрію гідроксиду 0,2 М	15 мл
Пропіленгліколю	20,0
Гліцеролу	5,0 (4,1 мл)
Карбополу-934	0,8
Ніпагіну	0,18
Ніпазолу	0,03
Амоніаку	0,3
Води очищеної	до 100,0

гліколь, гліцерол, водно-спирто-гліцероловий екстракт каштану кінського. Паралельно готують розчин карбополу-934, додають до нього ніпагін і

ніпазол. Розчини з'єднують та перемішують. Для набуття гелем відповідних структурно-механічних властивостей загущують його розчином амоніаку. Суміш гомогенізують і фасують у туби.

#### ВИСНОВКИ

1. Розроблено склад м'якої лікарської форми з мелоксикамом та екстрактом каштану кінського для лікування ревматоїдних захворювань, варикозних патологій, трофічних уражень м'яких тканин.

2. Вивчено адсорбційний спектр розчину мелоксикаму у фосфатному буферному розчині з рН 5,5, у якому виявлено аналітичну смугу поглинання при 363 нм. Розроблено спектрофотометричну методику встановлення концентрації розчинів мелоксикаму, яка була використана для визначення концентрації діалізатів при проведенні біофармацевтичних досліджень вивільнення мелоксикаму з різних мазевих основ.

3. За результатами проведених біофармацевтичних і технологічних досліджень розроблена технологія і складена технологічна схема виготовлення гелю з мелоксикамом та екстрактом каштану кінського.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Богачик О., Светличная Н. // Провизор. — 2005. — №5. — С. 18.
2. Воловик Н.В., Ляпунов М.О. // Вісник фармації. — 2001. — №3 (27). — С. 51.
3. Воспаление / Под ред. В.В.Паукова. — М.: Медицина, 1995. — 640 с.
4. Державна фармакопея України. — 1-ше вид. — Х.: PIPEP, 2001. — 555 с.
5. Диагностический справочник терапевта. — Мн: Беларусь, 1992. — 668 с.
6. Дзяк Г.В., Викторов А.П., Гришина Е.И. Нестероидные противовоспалительные препараты. — К.: Морион, 1999. — 112 с.
7. Дзяк Г.В. // Лікування та діагностика. — 1997. — №3. — С. 12-16.
8. Berger R.G. // J. Amer. Acad. Orthop. Surg. — 1994. — Vol. 2, №5. — P. 255-260.
9. Brooks P.M., Day R.O. // N. Engl. J. Med. — 1991. — Vol. 324. — P. 1716-1725.
10. Hawkey C.J. // Scand. J. Gastroenterol. — 1996. — Vol. 221. — P. 23-24.
11. Lipsky P.E. // APLAR J. Rheumat. — 1997. — Vol. 1. — P. 69-72.
12. Mizushima Y. // Drugs Exp. and Clin. Res. — 1987. — Vol. 13, №11. — P. 689-694.
13. Seibert K., Zhang Y., Leahy K. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1994. — Vol. 91. — P. 12013-12017.
14. Spocner D.F. // Manufact. Chemist. — 1985. — Vol. 56, №5. — P. 71-75.
15. Vane J.R., Botting R.M. // Inflamm. Res. — 1995. — Vol. 44. — P. 1-10.
16. Verbeeck R.K., Blackburn J.L., Loewen R. // Clin. Pharmacokinet. — 1983. — Vol. 8, №4. — P. 298-331.
17. Winzeler S., Rosenstein B.D. // AAOHN. J. — 1998. — Vol. 46. — P. 253-259.

УДК 615.014.22:615.454.1:615.276

РАЗРАБОТКА СОСТАВА, ТЕХНОЛОГИИ И БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ МЯГКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ С МЕЛОКСИКАМОМ

В.И.Грищенко, В.А.Грудько, А.А.Коломиец

Приведены результаты биофармацевтических исследований высвобождения мелоксикама из разных мазевых основ методом диализа сквозь полупроницаемую мембрану. На основании этих исследований разработан состав и технология мягкой лекарственной формы с мелоксикамом и экстрактом каштана конского — геля на основе карбопола-934 для лечения ревматоидных заболеваний, варикозных патологий, трофических поражений мягких тканей.

UDC 615.014.22:615.454.1:615.276

DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION, FORMULATION AND BIOPHARMACEUTICAL INVESTIGATIONS OF THE SOFT MEDICINAL FORM WITH MELOXICAM

V.I.Grytsenko, V.A.Grud'ko, O.O.Kolomiets

The results of the biopharmaceutical investigations of meloxicam release from different ointment bases by the dialysis method through the semi-permeable membrane have been given. On the basis of these investigations the composition and formulation of the soft medicinal form with meloxicam and the Aesculus hippocastanum extract — a gel on the basis of carbopol-934 has been developed for treating rheumatic diseases, varicose pathologies, trophical damages of the soft tissues.



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

УДК 616.5:665.584.2:638.1

## РОЗРОБКА СКЛАДУ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНОГО КРЕМУ ДЛЯ СУХОЇ ШКІРИ

О.М.Котенко, О.І.Тихонов, Н.В.Живора

Національний фармацевтичний університет

**Представлені результати експериментальних досліджень зі створення лікувально-профілактичного крему для догляду за сухою шкірою обличчя. Показана доцільність використання ліпофільного екстракту обніжжя бджолиного (ЛЕОБ) в рецептурі крему як біологічно активної речовини. За результатами проведених фізико-хімічних та реологічних досліджень модельних систем запропоновані оптимальне співвідношення і концентрації емульгаторів, структуроутворювачів у складі емульсійного носія першого роду. Доведено, що запропонований крем з ЛЕОБ за реологічними показниками має добрі споживацькі властивості і відповідає вимогам, які ставляться до косметичних кремів.**

Створення косметичного засобу для сухої шкіри обличчя, призначеного для профілактичного використання при її вікових змінах, є актуальним у сучасній косметології [2, 7]. Найбільш зручною та ефективною в цьому випадку є форма крему, яка забезпечує безпосередній вплив на функціональний стан та метаболічні процеси у шкірі і надає можливість уведення до її складу різноманітних за хімічною природою компонентів. При цьому необхідним є пошук та раціональний підбір як композиції біологічно активних речовин, так і допоміжних речовин у складі носія.

Згідно з класифікацією сухою називають шкіру, що характеризується гіпофункцією сальних залоз [2, 16]. Структурною особливістю сухої шкіри є тонкий епідерміс зі слабозвиненим роговим шаром, тонкі дерма та епідерма, що зумовлює її особливу ніжність і незахищеність. Така шкіра більш проникна для агресивних зовнішніх хімічних агентів і схильна до зневоднення рогового шару, менш стійка до різких температурних коливань і механічного розтягнення. Порушення формування гідроліпідної мантії, яка відповідає за пом'якшення рогового шару епідермісу і попереджає надмірне випарювання води та розвиток грибкової і бактеріальної інфекції, призводить до різкого зниження бар'єрного потенціалу епідермісу. Тому навіть в юному віці, коли суха шкіра

має чудовий вигляд — тонка, ніжна, матова, часто виникає відчуття стягненості, спостерігається підвищена вразливість, подразнення і почервоніння, поверхня шкіри стає шершавою і нерівномірно гладкою. З віком підвищена вразливість доповнюється ранніми зморшками, втратою еластичності. Відомо, що суха шкіра старіє значно раніше, ніж нормальна або жирна.

При розробці лікувально-профілактичних кремів, призначених для догляду за сухою шкірою, необхідно враховувати основні проблеми такої шкіри [2, 12, 17]. По-перше, це недостатність ліпідного обміну. При вираженій сухості шкіри синтез ендогенних керамідів знижений, що призводить до утворення атипових структур рогового шару і порушення цілісності епідермального бар'єру. Вважається, що саме з цим багато в чому пов'язано виникнення всіх інших проблем сухої шкіри. Тому насамперед необхідно інтенсивно жити епідерміс ненасиченими жирними кислотами, оскільки вони сприяють відновленню рівноваги епідермального ліпідного обміну, мають виражені антиоксидантні властивості. По-друге, це суттєве і глибоке зневоднення рогового шару. Тому необхідно підтримувати його вологість, додаючи в косметичні засоби як гідрофільні плівкоутворювальні речовини, які запобігають надмірному випарюванню води з поверхні епідермісу, так і гідрофільні речовини, що мають достатню проникну здатність для глибокого зволоження рогового шару (комплекси фруктових кислот, амінокислоти, гліцерин та ін.). По-третє, це підвищена реактивність на хімічні та фізичні фактори зовнішнього середовища. Косметична рецептура для сухої шкіри повинна передбачати інгредієнти, які пом'якшують епідерміс і усувають подразнення та почервоніння, оскільки для сухої шкіри характерна підвищена чутливість. З цією метою рекомендується вводити до складу кремів різноманітні рослинні екстракти, що містять різні комплекси біологічно активних речовин в їх природних пропорціях [12, 14].

Особливу проблему являє собою суха шкіра у осіб після 30 років [15]. Крім усього вищезазначеного

ного в насиченому і найбільш повному варіанті косметичні препарати для старіючої шкіри повинні містити інгредієнти, які стимулюють тканинні та клітинні обмінні процеси, а також регенерацію: фруктові кислоти, ліпофільні комплекси рослинних екстрактів, ембріональні витяжки рослинного і тваринного походження, гідролізати еластину та колагену тощо. У той же час для підсилення захисної дії та зволоження рогового шару епідермісу необхідно вводити додаткові компоненти основи.

Враховуючи вищевикладене, перспективним для використання в рецептурі крему для догляду за сухою шкірою слід вважати ліпофільний екстракт обніжжя бджолиного (ЛЕОБ), що є біологічно активною субстанцією природного походження, яка за хімічним складом являє собою комплекс ліповітамінів, зокрема, каротиноїдів, насичених і ненасичених жирних кислот (у тому числі вітаміну F), токоферолів та інших речовин в їх природному сполученні [10].

Експериментальними фармакологічними дослідженнями на лабораторних тваринах доведено, що ЛЕОБ має високу репаративну активність та протизапальну дію. Встановлено відсутність алергізуючої, місцевоподразнюючої та загальнотоксичної дії екстракту [13]. Крім того, тривале нанесення на шкіру ЛЕОБ активує проліферативні процеси в епідермісі шкіри. Ліпофільна природа екстракту, маючи високий ступінь спорідненості з клітинною мембраною, сприяє оптимальному шкірно-резорбтивному ефекту, який чинить позитивний вплив на жировий обмін, мікроциркуляцію, утворення шкірного колагену. Дослідження фармакологічної активності свідчить про доцільність його використання як біологічно активної речовини у складі косметичного крему для догляду за сухою шкірою обличчя.

З клінічної практики відомо, що вибір основи у кремах та мазях прямо впливає на проникнення і засвоєння активного компонента в клітинах шкіри [11]. Цей же принцип залишається справедливим і для косметичних засобів [6, 7]. При виборі основи ми враховували основні вимоги до косметичних кремів: чинити позитивну дію на шкіру в залежності від призначення; легко видавлюватися з туб; легко наноситися на поверхню шкіри, розтікатися по її поверхні, швидко всмоктуватися; бути стабільними у процесі зберігання при температурі від  $-10^{\circ}\text{C}$  до  $40^{\circ}\text{C}$ ; мати приємний запах. Крім того, при виборі основи для крему необхідно враховувати природу біологічно активних речовин, що вводяться [11].

Типом основи, який в найбільшій мірі відповідає поставленому завданню, є емульсійна система олія/вода. Завдяки своїм фізико-хімічним властивостям ці носії забезпечують високу ефективність і стабільність введених жиророзчинних біологічно активних речовин. Крім того, завдяки

високому вмісту води (до 70%) вони поповнюють втрачену шкірою вологу, легко наносяться на її поверхню, швидко всмоктуються, не залишаючи жирного блиску на шкірі. Такі носії економічні, їх виробництво не становить особливих труднощів [13].

Мета нашої роботи полягала у розробці складу і технології емульсійного крему з ЛЕОБ, призначеного для догляду за сухою шкірою обличчя з вираженою тонізуючою та стимулюючою дією на процеси обміну в шкірі і регенерацію епітелію.

#### **Експериментальна частина**

Об'єктами досліджень були зразки модельних емульсій першого роду. У ролі олійної фази і розчинника для ЛЕОБ у кремї нами було обрано мінеральне (вазелинове) масло, що зумовлено його сумісністю з усіма типами емульгаторів, а також інертністю у хімічному відношенні та стійкістю при зберіганні на відміну від жирних олій. Крім того, мінеральне масло сприяє утворенню на шкірі напівпроникної плівки, яка запобігає випаровуванню води з поверхні шкіри. Концентрація вазелинового масла, виходячи з даних літератури, вибрана 20% [5, 6].

Вибір типу емульгатора, який використовують для отримання емульсії, значно впливає на динаміку утворення оклюзивної плівки і на її будову. Звичайно при отриманні емульсії олія/вода з кремподібною консистенцією використовується поєднання певних співвідношень емульгаторів першого та другого роду. Так, було встановлено, що при стабілізації емульсій типу олія/вода емульгатором першого роду у комбінації з вищими жирними спиртами (ВЖС) фракції  $\text{C}_{16}$ - $\text{C}_{21}$  або  $\text{C}_{16}$ - $\text{C}_{20}$  утворюються емульсії з в'язко-пластичними властивостями мазеподібної консистенції [6, 11]. Реологічні властивості цих емульсій можна варіювати за рахунок співвідношення між емульгаторами першого та другого роду. Для одержання мазеподібних емульсій ВЖС повинні містити насичені алкільні ланцюги з кількістю атомів вуглецю не менше 16-18, а емульгатор першого роду також повинен мати алкільні ланцюги з вузьким діапазоном фракцій, тому що з підвищенням довжини алкільних ланцюгів структурна в'язкість зростає [11].

Як структуроутворюючий компонент і емульгатор першого роду у складі основи нами був обраний стеарин косметичний, а для часткового омилення стеарину використовували натрію гідроксид. За хімічним складом стеарин являє собою суміш стеаринової і пальмітинової жирних кислот, можливі домішки міристинової, лауринової та олеїнової кислот. Завдяки високій спорідненості стеарину до шкіри він позитивно впливає на неї та сприяє всмоктуванню біологічно активних компонентів [6].

Як структуроутворюючі компоненти емульгаторів другого роду у складі основи використовували спирти синтетичні первинної фракції  $\text{C}_{16}$ - $\text{C}_{18}$

Таблиця 1

Склад модельних емульсій (%)

Модельна емульсія	Масло вазелінове	Стеарин	Натрію гідроксид	Моностеарат гліцерину	Спирти синтетичні	Вода очищена
1	20,0	1,0	0,03	6,0	1,60	71,37
2	20,0	2,0	0,08	5,0	1,33	71,59
3	20,0	3,0	0,12	4,0	1,07	71,81
4	20,0	4,0	0,15	3,0	0,80	72,05
5	20,0	5,0	0,19	2,0	0,53	72,28

і моностеарат гліцерину у співвідношенні 1:3,75. Відомо, що ці речовини в присутності аніонактивних добавок (мила, натрію лаурилсульфату) утворюють високодисперсні емульсії типу олія/вода [11].

Для вибору оптимального співвідношення емульгаторів першого та другого роду вивчали фізико-хімічну стабільність модельних емульсій з різним співвідношенням емульгаторів першого та другого роду (від 1:7 до 5:3) з приблизно однаковою їх загальною кількістю в емульсії (близько 8%). Модельні емульсії готували загальноприйнятим методом, а їх склад наведений у табл. 1.

Для визначення стабільності емульсійних систем проводили дослідження їх колоїдної стійкості та термостабільності, використовуючи відому методику [3]. Термостабільність оцінювали шляхом витримки зразків протягом 30 днів при температурах 5, 20, 40°C, а також після 5 циклів заморожування, відтанення (інтервал температур складав від -10°C до +45°C); колоїдну стабільність — після центрифугування (10000 об/хв, 10 хв, 25°C). Модельна система вважалась стабільною, якщо після термічного або механічного впливу вона залишалась однорідною. При наявності візуально помітного розшарування емульсія оцінювалась як нестабільна; крім того вимірювалась товщина шару, що виділилась (кремаж, мм).

У результаті проведених досліджень було встановлено, що усі модельні емульсійні системи як після виготовлення, так і після витримання протягом 30 днів при температурах 5, 20, 40°C, а також після 5 циклів заморожування/відтанення (інтервал температур складав -10°C — +45°C) були стабільними. Враховуючи це, остаточний вибір концентрації емульгаторів, співемульгаторів і структуроутворювачів проводився за результатами вивчення структурно-механічних властивостей. Дослідження були проведені на ротаційному віскозиметрі з коаксіальними циліндрами "Реотест-2" при температурі (20±2)°C.

Вивчення впливу вмісту емульгаторів, співемульгаторів і структуроутворювачів на в'язкість 20% емульсії масла вазелінового дозволило встановити, що максимальний показник в'язкості припадає на співвідношення емульгаторів 1:1 (рис. 1).

Таким чином, для подальшого вивчення була вибрана емульсійна система наступного складу:

- Масла вазелінового 20,00
- Стеарину 4,00
- Натрію гідроксиду 0,15
- Моностеарату гліцерину 3,00
- Спиртів синтетичних C<sub>16-18</sub> 0,80
- Води очищеної 72,05.

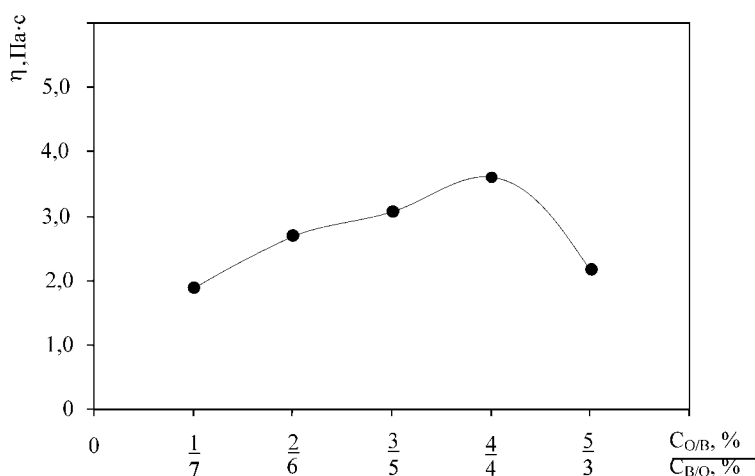


Рис. 1. Залежність ефективного в'язкості ( $\eta$ ) від співвідношення емульгаторів 20% емульсії вазелінового масла, стабілізованої стеарином, спиртами синтетичними та моностеаратом гліцерину (градієнт швидкості 9 с<sup>-1</sup>).

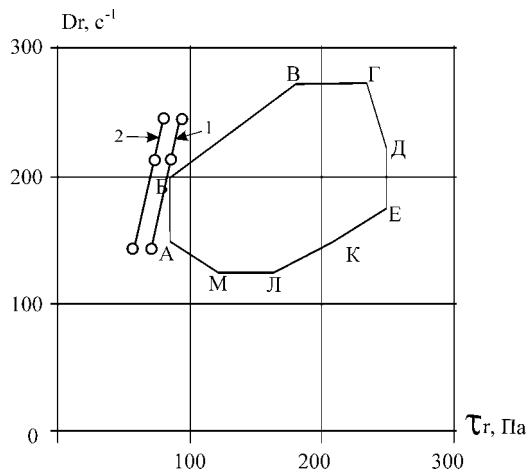


Рис. 2. Обмежені реограми текучості емульсійної основи при температурі 34°C через 2 с (1) та через 15 с (2).

Зручність і легкість нанесення косметичного засобу на шкірні покриви оцінюються по тих зусиллях, які прикладаються для розподілення на поверхні шкіри певної кількості препарату. Цей процес аналогічний процесу, який відбувається під час зсуву досліджуваного зразка в ротаційному віскозиметрі, а зусилля, затрачені на намазування, є нічим іншим, як напругою зсуву, яка характеризує опірність зразка зсувовим деформаціям при певній швидкості [1].

Для оцінки намазуваності запропонованої емульсійної системи будували обмежені реограми текучості при температурі 34°C у діапазоні швидкості зсуву 125-275  $c^{-1}$ , показання фіксували через 2 та 15 с після включення приладу.

Як видно з наведених на рис. 2 даних, намазуваність основи незадовільна, оскільки обмежені реограми текучості не знаходяться в межах реологічного оптимуму для гідрофільних мазей [1].

Для підвищення в'язкості, а також з метою забезпечення антифризної та зволожуючої дії до складу модельної емульсійної системи був введений гліцерин. Гліцерин володіє гігроскопічністю, близькою до натурального зволожуючого фактора рогових лусок, він легко проникає в глибокі шари шкіри та потовщує роговий шар за рахунок розбухання рогових лусок і збільшення простору між шарами [6, 16]. Крім того, гліцерин сприяє стабілізації клітинних мембран і дії ферментів, які беруть участь у оновленні рогового шару шкіри. Гліцерин звичайно вводять до складу косметичних засобів у концентрації до 10%.

Емульсійні системи типу олія/вода найбільш чутливі до низьких температур, тому після перебування в умовах низьких температур може порушуватися однорідність їх структури.

Відомо, що при заморожуванні водної фази емульсійної системи типу олія/вода з'являються кристали льоду, які виштовхують краплі олії у звужені канали незамерзаючої рідини. У результаті росту кристалів льоду краплі олії стискаються, витягуються в нитки і можуть зливатися. Тому при заморожуванні емульсійних систем значну роль відіграє механічна дія, яку чинять кристали льоду на олійну фазу.

Розмір порожнин між кристалами льоду впливає на стабільність при замерзанні, так як краплі з діаметром меншим, ніж ширина порожнин не повинні піддаватися тиску. Це зауваження може допомогти пояснити залежність стабільності емульсій від швидкості замерзання, яке впливає на розмір кристалів льоду і, відповідно, на розмір порожнин між ними. Практично як швидкість замерзання, так і швидкість розтанення впливають на стабільність.

При виборі концентрації гліцерину нами був вивчений вплив його вмісту на морозостійкість емульсійної системи. Склад модельних емульсій, що досліджувався, наведений у табл. 2.

Дослідження проводили відразу після приготування зразків. Модельні зразки для перевірки стабільності при низьких температурах поміщали в морозильну камеру з температурою  $-(20\pm 3)^{\circ}C$  на 30 діб. Після закінчення терміну дослідження зразки виймали з камери і після їх відтанення при кімнатній температурі протягом 7 годин візуально оцінювали стабільність.

Паралельно проводили аналогічний дослід з цими ж зразками основи, але відтанення при кімнатній температурі та наступне заморожування проводили через кожні 3 доби, тобто проводили багаторазове заморожування.

Зразки основи вважали стійкими, якщо після відтанення при візуальній перевірці в жодному із них не спостерігалось розшарування водної або масляної фаз. У випадку розшарування емульсії оцінка проводилась за кількістю дисперсної системи, що виділилась (кремаж, мм).

Отримані результати досліджень, представлені в табл. 3, свідчать, що модельні емульсії, які містять 7% гліцерину і більше, володіють моро-

Таблиця 2

Склад модельних емульсій, %

Модельна емульсія	Масло вазелінове	Стеарин	Натрію гідроксид	Моностеарат гліцерину	Спирти синтетичні	Гліцерин	Вода очищена
6	20,0	4,0	0,15	3,0	0,8	5,0	67,0
7	20,0	4,0	0,15	3,0	0,8	7,0	65,0
8	20,0	4,0	0,15	3,0	0,8	9,0	63,0

Таблиця 3

Стабільність модельних емульсій при низьких температурах

Модельна емульсія	Гліцерин, %	Тривале (одноразове) заморожування		Періодичне (багаторазове) заморожування	
		Візуальне спостереження	Кремаж, мм	Візуальне спостереження	Кремаж, мм
6	5	нестабільна	6±1	нестабільна	9±1
7	7	стабільна	—	стабільна	—
8	9	стабільна	—	стабільна	—

Таблиця 4

Порівняльна характеристика структурно-механічних властивостей основи та крему з ЛЕОБ

Швидкість деформації, с <sup>-1</sup>	Основа крему		Крем	
	τ, Па	η, Па·с	τ, Па	η, Па·с
16,2	107,92	6,662	107,92	6,662
27,0	116,44	4,313	116,44	4,313
48,6	127,80	2,630	127,80	2,630
145,8	187,92	1,289	190,96	1,310
218,7	215,84	0,987	218,68	1,000
243,0	230,04	0,947	232,88	0,959

зостійкістю при температурі -20°C як при тривалому (одноразовому), так і при періодичному (багаторазовому) заморожуванні.

Враховуючи те, що введення гліцерину впливає на консистентні властивості основи (намазуваність, екструзія), ми вивчали структурно-механічні властивості модельних емульсій за методикою [1], заснованою на кореляції даних органолептичних та інструментальних методів оцінки структурно-механічних властивостей емульсійних систем.

Результати досліджень свідчать про те (рис. 3), що реограма текучості модельної емульсійної системи з вмістом гліцерину 9% частково не вкладається у площу, обмежену районом реологічного

оптимуму намазуваності, тому здатність до намазування визнана незадовільною, так як не може гарантувати рівномірного розподілу косметичного крему по шкірному покриву. У той же час здатність до намазування модельної емульсійної системи з вмістом гліцерину 7% є задовільною, тому що криві її протікання знаходяться в межах реологічного оптимуму.

До запропонованого емульсійного носія зазначеного вище складу вводили ЛЕОБ, консервант (бронітрол) та стабілізатор (бутилоксіанізол). При визначенні їх концентрації враховували проведені раніше дослідження з розробки кремів з ЛЕОБ [4, 8, 9].

Порівняння реологічних властивостей лікувально-профілактичного крему з ЛЕОБ та емульсійної основи (табл. 4) показало, що введення ЛЕОБ, консерванта та стабілізатора практично не впливає на структурно-механічні параметри емульсійної системи.

Лікувально-профілактичний крем з ЛЕОБ має в'язко-пластичний тип протікання з тиксотропними властивостями, що свідчить про наявність вираженої просторової структури з оптимальною будовою адсорбційного шару на межі розподілу фаз (табл. 4).

Таким чином, на підставі проведених досліджень теоретично та експериментально обґрунтовано склад лікувально-профілактичного крему з ЛЕОБ, призначеного для догляду за сухою шкірою.

**ВИСНОВКИ**

1. На підставі проведених фізико-хімічних та реологічних досліджень модельних емульсій запропоновано оптимальне співвідношення емуль-

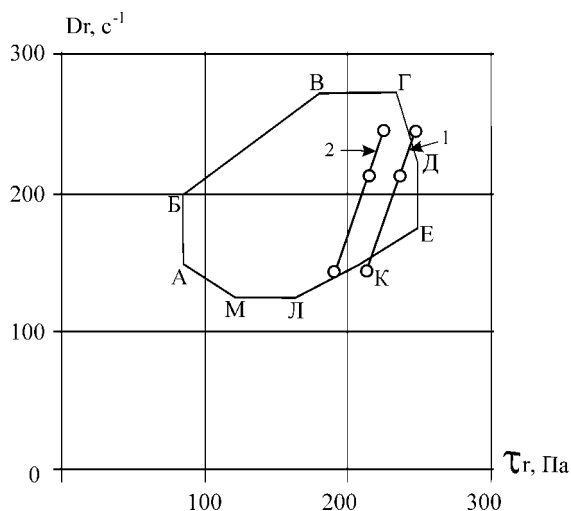


Рис. 3. Обмежені реограми текучості емульсійної основи при температурі 34°C з вмістом гліцерину 9% (1) та 7% (2).

гаторів першого та другого роду (1:1) для емульсійної основи крему з ЛЕОБ.

2. Вивченням стабільності модельних емульсій до тривалого та періодичного заморожування встановлена мінімальна концентрація гліцерину (7%),

яка забезпечує морозостійкість запропонованої емульсійної системи.

3. За результатами проведених досліджень запропоновано оптимальний склад крему з ЛЕОБ, призначеного для догляду за сухою шкірою обличчя.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Аркуша А.А. Исследование структурно-механических свойств мазей с целью определения оптимума консистенции: Дис. ... канд. фармацевт. наук. — Х., 1982. — 142 с.
2. Ахтямов С.Н., Бутов Ю.С. Практическая дерматокосметология. — М.: Медицина, 2003. — 395 с.
3. ГОСТ 29188.3-91. Изделия косметические. Методы определения стабильности эмульсии.
4. Дикий Г.Л., Силаева Л.Ф., Фуад Абу-Асад // Вісник фармації. — 1999. — №2 (20). — С. 77-79.
5. Елохин Ю.В., Иванов В.Н. // Сырье и упаковка. — 2007. — №1 (70). — С. 40-41.
6. Жогло Ф., Возняк В., Попович В., Богдан Я. Допоміжні речовини та їх застосування в технології лікарських форм: Довід. посібник. — Львів, 1996. — 95 с.
7. Косметология: Новейш. справ. / Под ред. С.И.Данилова. — М.: Изд-во Эксмова, 2004. — 540 с.
8. Олдфилд Т., Картер Т. // SOFW-Journal (Russian version). — 2005. — №6. — С. 18-20.
9. Тихонова С.О., Котенко О.М., Гунько В.Г., Андреева С.В. // Вісник фармації. — 2000. — №3 (23). — С. 40-44.
10. Тихонов О.І., Ярних Т.Г., Котенко О.М. та ін. // Вісник фармації. — 1999. — №2 (20). — С. 53-58.
11. Фармацевтические и биологические аспекты мазей: Монография / Под ред. проф. И.М.Перцева. — Х.: Изд-во НФаУ; Золотые страницы, 2003. — 288 с.
12. Эггеншпергер Г., Бауэр П., Кушнерайт Р. // SOFW-Journal (Russian version) — 2003. — №1. — С. 20-23.
13. Яковлева Л.В., Ткачова О.В., Котенко О.М. // Вісник фармації. — 1998. — №1 (17). — С. 86-88.
14. Braun-Falko O., Plewig G., Wolff H.H., Burgdorf W.N. Topical therapy. Dermatology. 2<sup>nd</sup> Ed. — Berlin: Springer, 2000. — P. 1719-1749.
15. Brod J. // J. Dermatol. — 1991. — Vol. 30. — P. 84-90.
16. Draelos Z.D. Atlas of Cosmetic Dermatology. — Edinburgh, UK: Churchill Livingstone, 2000. — 295 p.
17. Draelos Z.D. Cosmetics in Dermatology. — Edinburgh, UK: Churchill Livingstone, 2002. — 421 p.

УДК 616.5:665.584.2:638.1

#### РАЗРАБОТКА СОСТАВА ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО КРЕМА ДЛЯ СУХОЙ КОЖИ

А.М.Котенко, А.И.Тихонов, Н.В.Живора

Представлены результаты экспериментальных исследований по созданию лечебно-профилактического крема для ухода за сухой кожей лица. Показана целесообразность использования липофильного экстракта обножки пчелиной (ЛЭОП) в рецептуре крема как биологически активного вещества. По результатам проведенных физико-химических и реологических исследований модельных систем предложены оптимальные соотношения и концентрации эмульгаторов, структурообразователей в составе эмульсионного носителя первого рода. Доказано, что предложенный крем с ЛЭОП по реологическим исследованиям имеет хорошие потребительские свойства и отвечает требованиям, которые выдвигаются к косметическим кремам.

UDC 616.5:665.584.2:638.1

#### ELABORATION OF THE COMPOSITION OF THE CURATIVE AND PREVENTION CREAM FOR DRY SKIN

A.M.Kotenko, A.I.Tikhonov, N.V.Zhivora

The results of the experimental studies in creating a curative and prevention cream for dry skin face care have been presented. The expediency of using the bee pollen lipophilic extract in the cream's formulation as a biologically active substance has been shown. According to the results of the physical, chemical and rheological research of the model systems the optimal ratios and the concentrations of emulsifiers, structure-formers in the composition of the emulsion carrier of the first type have been suggested. This cream with the bee pollen lipophilic extract has been proven to have good consumer properties in the rheological research and it meets the requirements to the cosmetological creams.



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

УДК 638.16:54.03/.04:547.458.233.3

## ВИВЧЕННЯ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ МЕДУ ЛІОФІЛІЗОВАНОГО

О.І.Тихонов, А.Ю.Тимченко, В.П.Черненко

Національний фармацевтичний університет

**На основі проведених досліджень доведено, що метод отримання меду ліофілізованого дозволяє зберегти якісний та кількісний склад меду натурального. Розроблено метод тонкошарової хроматографії, на підставі якого можна виявити наявність інвертованих цукрів. Визначено, що кількість інвертованих цукрів і діастазна активність меду ліофілізованого цілком співпадають з нормативними показниками, які розроблені для меду натурального.**

Хімічний та біологічний склад меду робить його не тільки відмінним живильним, але і важливим фармакологічним об'єктом. Склад меду досить складний, в ньому міститься більше 70 речовин: моно-, дисахари, мінеральні солі, ферменти, ензими, вітаміни, які добре впливають на організм та зумовлюють його застосування як лікувального засобу. Біля 98-99% сухих речовин у натуральному меді припадає на вуглеводи. Вони визначають його цінність як енергетичного засобу. Всі вуглеводи меду засвоюються організмом людини [3, 11]. Основними з них є глюкоза і фруктоза (інвертований цукор), що складають близько 90% усіх цукрів. Глюкоза і фруктоза — єдині моносахариди меду, причому перше місце належить фруктозі, вміст якої складає в середньому 38-40%. Глюкози дещо менше — 32-35% [7, 9]. Властивості цих моносахаридів визначають основні якості меду: його солодкість, високу поживну цінність, кристалізацію, гігроскопічність та ін. Сахарози у меді міститься від 1,3% до 5%. Глюкоза швидко проникає через стінки шлунка і кишечника, її залишок накопичується в печінці у вигляді глікогену, котрий при необхідності перетворюється знову на глюкозу і надходить у кров. Глюкоза всмоктується швидше, ніж фруктоза. Всмоктування глюкози, введеної до складу меду, відбувається повніше, ніж чистої глюкози. Фруктоза, потрапляючи до шлунково-кишкового тракту, швидше за глюкозу використовується як енергетичний матеріал. Споживання великої кількості фруктози також приводить до її накопичення в печінці у вигляді глікогену. Однією з головних переваг меду

(по відношенню до цукру), є відсутність гіперхолестеринового ефекту, так як мед не підвищує вміст холестерину в організмі і внаслідок цього не спричиняє розвиток атеросклерозу [4, 6]. Глюкоза і фруктоза сприяють регулюванню діяльності нервової системи, підвищують тиск крові (коли він знижений), розширюють кровоносні судини, покращують живлення м'язів серця, посилюють діурез, покращують обмін речовин, серцеву діяльність і зупиняють кровотечу (гемостатична дія). У зв'язку з цим багато хто з авторів рекомендує застосовувати мед і його препарати для лікування захворювань серцево-судинної системи. Тому мед інколи використовується як засіб при послабленні серцевого м'яза як поживний засіб [5]. Енергетична цінність натурального меду прямо пропорційна вмісту вуглеводів і знаходиться у зворотній залежності від вмісту води.

Багатовіковий досвід народної медицини, а також всебічні експериментальні і клінічні дослідження свідчать про те, що бджолиний мед має велику цінність для терапії найрізноманітніших захворювань. Величезний арсенал хімічних препаратів, який є в розпорядженні сучасної медицини, не знижує значення апітерапії, оскільки мед як продукт рослинно-тваринного походження часто чинить на організм хворого більш фізіологічний вплив. Хімічний і біологічний склад меду роблять його важливим фармакологічним об'єктом, але фізико-хімічні властивості обмежують використання меду в технології лікарських форм. Метод ліофілізації дозволяє одержувати сухий порошкоподібний мед без втрати структурної цілісності та біологічної активності його компонентів. Метою дослідження є розробка методів аналізу меду ліофілізованого.

### Матеріали та методи

Об'єктом дослідження є мед натуральний порошкоподібний (субстанція), вперше отриманий на кафедрі АТЛ Національного фармацевтичного університету. Зовнішній вигляд визначали візуально на матово-білому фоні при денному світлі без використання приладів для збільшення. Ідентифікацію проводили за наявністю інвертованих

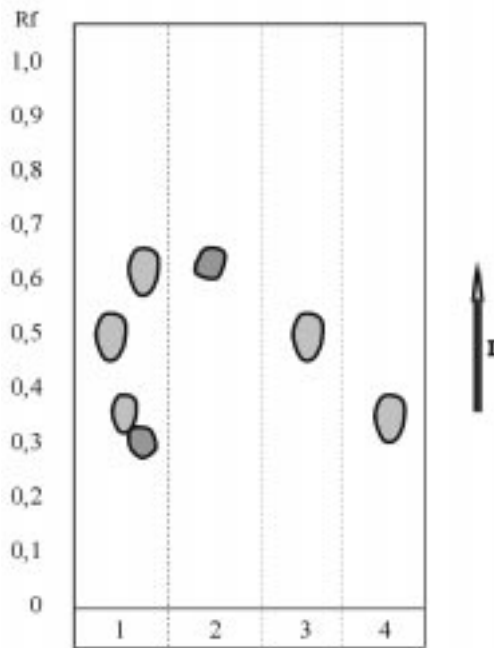


Рис. 1. Схема одномоірної тонкошарової хроматограми виявлення інвертованих цукрів у системі розчинників вода — ацетонітрил (13:87)

- 1) Випробований розчин меду ліофілізованого;
- 2) розчин фруктози;
- 3) розчин глюкози;
- 4) розчин цукрози.

цукрів. Аналіз проводили за допомогою фізико-хімічних методів європейської фармакопеї. Для ідентифікації інвертованих цукрів та сахарози використовували методику тонкошарової хроматографії (ТШХ). Дослідження проводились методом ТШХ на пластинках Sorbfil силікагель СТХ — 1А із товщиною шару 110 мкм у системі розчинників вода : ацетонітрил (13:87). Проявник: 2 г дифеніламіну і 2 г аніліну, розчинені у 100 мл ацетону. Для контролю розташування зон цукрів на хроматограмі та детального їх описання були взяті такі мітчики із підходящими Rf: глюкоза, фруктоза та сахароза. Брали 0,5 г фруктози, 0,5 г глюкози та 0,1 г сахарози. Кожний мітчик розчиняли в 50 мл етанолу. Наважку субстанції 0,5 г також розчиняли у 50 мл етанолу, наносили на лінію старту пластинки мікропіпеткою кожний розчин у вигляді смуги завширшки 1 см. Хроматографічну пластинку поміщали в камеру, яку заздалегідь насичували протягом не менше 24 год сумішшю розчинників, і хроматографували висхідним способом. Пластинку виймали з камери, сушили на повітрі 5 хв, потім обробляли проявником та нагрівали до температури 100-105°C упродовж 5-10 хв. Пластинку дивились при денному світлі.

**Кількісне визначення інвертованих цукрів.** Метод засновано на вимірюванні оптичної густини розчину кислоти 2,4-динітросаліцилової після її реакції з інвертованими цукрами меду ліофілізованого за довжиною хвилі 440 нм у кюветі з товщиною жару 10 мм. Для розрахунку кількості вмісту

інвертованих цукрів використовували калібрувальний графік, побудований з використанням водного розчину стандартного зразка глюкози [1, 12].

**Визначення діастазного числа.** Метод засновано на колориметричному визначенні кількості субстрату, розщепленого в умовах проведення ферментативної реакції, і подальшому обчисленні діастазного числа [1], яке характеризує активність амілолітичних ферментів меду. Його виражають кількістю кубічних сантиметрів розчину крохмалю масовою часткою 1%, які розкладаються за 1 год амілолітичними ферментами, що містяться в 1 г меду ліофілізованого. 1 мл Розчину крохмалю відповідає одиниці активності. Оптичну густину вимірюють на фотоелектроколориметрі проти води при світлофільтрі з довжиною хвилі 582 або 590 нм, використовуючи кювету з робочою довжиною 10 мм. Колориметруючи розчини, визначають значення оптичної густини випробовуваного розчину ( $D_{\text{вип}}$ ) і контрольного ( $D_{\text{к}}$ ) з точністю відліку 0,001. Діастазне число меду ( $X$ ) в перерахунку на 1 г безводної речовини обчислюють за формулою:

$$X = \frac{(D_{\text{к}} - D_{\text{вип}}) \cdot 100 \cdot 80}{D_{\text{к}} \cdot (100 - W)},$$

де:  $D_{\text{к}}$  — оптична густина розчину, визначена в контрольному досліді;

$D_{\text{вип}}$  — оптична густина випробовуваного розчину;

80 — коефіцієнт перерахунку;

$W$  — масова частка води у меді, %.

За остаточний результат випробування приймають середнє арифметичне результатів двох паралельних визначень. Розбіжності між результатами паралельних визначень, що допускаються, не повинні перевищувати 0,5 одиниць Готе в інтервалі величин менше 10 одиниць [1].

**Реакція на оксиметилфурфурол.** Метод заснований на утворенні у кислому середовищі сполуки оксиметилфурфуролу з резорцином, забарвленої у вишнево-червоний колір. У сухій фарфоровій ступці ретельно перемішуємо товчачиком протягом 2-3 хв близько 3 г меду ліофілізованого та 15 мл ефіру. Ефірну витяжку переносимо в суху фарфорову чашку і повторюємо перемішування меду з новою порцією ефіру. Ефірні витяжки об'єднуємо і даємо ефіру випаруватися під тягою при температурі не вище 30°C, до залишку додаємо 2-3 краплі розчину резорцину. Поява рожевого або помаранчевого кольору протягом 5 хв свідчить про наявність оксиметилфурфуролу [2, 10].

**Дослідження вологопоглинання.** Наважку субстанції (0,3000 г) брали у бюксі на аналітичних терезах, поміщали в ексікатор, в якому створювалась вологість 100% за допомогою води дистильованої. Бюкс зважували кожні дванадцять годин впродовж трьох діб. Вологість меду ліофілізованого визначали за різницею мас бюксів.



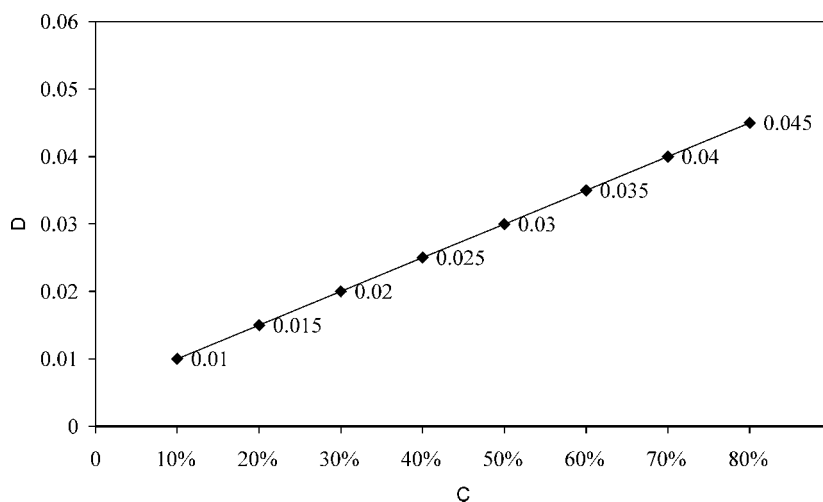


Рис. 2. Залежність оптичної густини (D) від концентрації (C) глюкози.

Таблиця 1

Метрологічна характеристика середнього результату кількісного визначення інвертованих цукрів

$X_i$	$\bar{X}$	$S^2$	$\bar{S}$	P	t(P, n)	Довірчий інтервал	$\epsilon_{\%}$
73,0	75,4	2,3	0,678	0,95	2,78	75,4±1,8	2,50
75,0							
76,0							
76,0							
77,0							

**Результати та їх обговорення**

Результати досліджень зі встановлення вмісту інвертованих цукрів та сахарози. Хроматографічним аналізом було підтверджено наявність фруктози глюкози та сахарози у меді ліофілізованому. На основі проведених досліджень пропонується такий опис хроматограми (рис. 1). На хроматограмі випробуваного розчину меду близько рівня зони фруктози знаходиться інтенсивна коричнева зона (фруктоза,  $R_f = 0,61$ ). Під нею інтенсивна сірувато-блакитна зона (глюкоза,  $R_f = 0,5$ ), ще

нижче 2 коричневі зони — це сахароза,  $R_f = 0,36$  та  $R_f = 0,29$ . При розробці методики ідентифікації положення зон глюкози, фруктози та сахарози на хроматограмі наведені з літературних даних [8].

Кількісне визначення інвертованих цукрів у меді ліофілізованому проводили у перерахунку на глюкозу за калібрувальним графіком (рис. 2). На основі проведених досліджень на різних серіях меду встановлено, що вміст інвертованих цукрів у субстанції складає (від 73% до 77%) близько 75% (табл. 1), тому пропонуємо регламентувати суму

Таблиця 2

Порівняльна характеристика фізико-хімічних показників меду натурального та меду ліофілізованого

Показник	Характеристика меду	
	натурального	ліофілізованого
Аромат	Приємний, від слабкого до сильного, без стороннього запаху	Приємний, сильний, без стороннього запаху
Смак	Солодкий, приємний, без стороннього присмаку	Солодкий, приємний, без стороннього присмаку
Масова частка води, %	< 21	< 0,36
Масова частка інвертованих цукрів (до безводного залишку), %	> 80	> 75
Діастазне число (до безводного залишку), од. Готе	> 7	> 7
Якісна реакція на оксиметилфурфурол	негативна	негативна
Механічні домішки	не допускаються	не допускаються

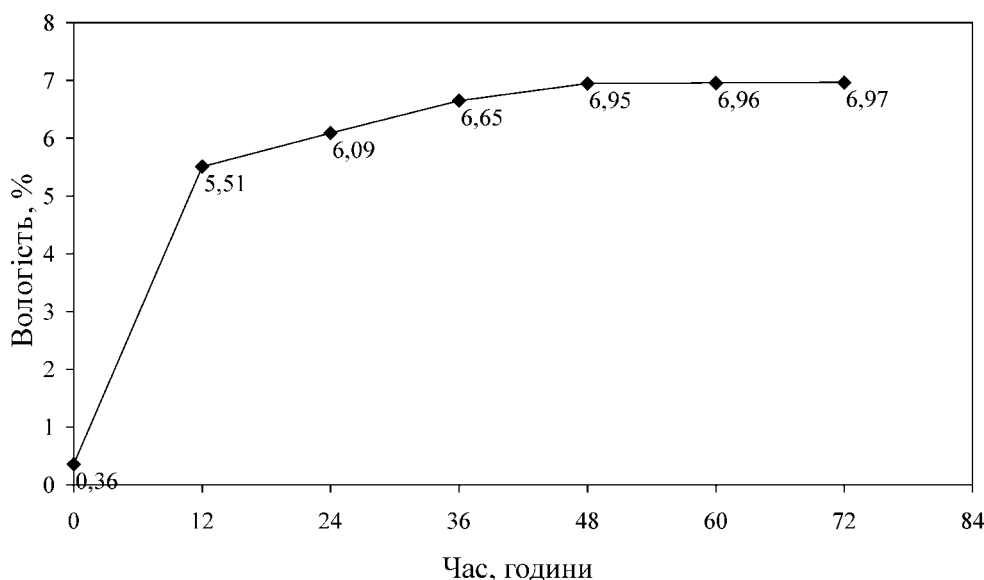


Рис. 3. Залежність вологості меду ліофілизованого від часу при відносній вологості повітря 100%.

інвертованих цукрів у перерахунку на глюкозу не менше 70%.

Діастизна активність склала 7 одиниць Готе — це середнє арифметичне результатів двох паралельних визначень. Якісна реакція на оксиметил-фурфурол виявилась негативною (табл. 2).

У процесі зберігання значно збільшується вологовміст субстанції. Підвищення вологовмісту може призвести до зміни фізико-хімічних властивостей лікарської форми як при одержанні, так і у процесі її зберігання. На рис. 3 наведена залежність вологопоглинання меду ліофілизованого від часу при вологості повітря 100%. Встановлено, що протягом однієї доби спостережень агрегатний стан субстанції значно змінився від порошку до прозорої рідини, яка має коричневий колір та не придатна для подальшого використання. Приріст вологи в досліджуваних зразках склав 5,15% за дванадцять годин при відносній вологості зовнішнього середовища 100%. Отже мед ліофілізо-

ваний є дуже гігроскопічною речовиною, що підтверджує необхідність герметичної упаковки. Дослідження було спрямоване на вивчення питань, пов'язаних із фізико-механічними змінами під час зберігання субстанції.

#### ВИСНОВКИ

1. Проведено дослідження меду ліофілизованого. Доведено, що технологія його одержання забезпечує присутність інвертованих цукрів у субстанції та не змінює діастазну активність.

2. Вивчена можливість стандартизації субстанції меду ліофілизованого за вмістом інвертованих цукрів та наявністю відповідної кількості діастази.

3. Розроблена методика кількісного визначення інвертованих цукрів у субстанції методом фотоелектроколориметрії у перерахунку на глюкозу.

4. Методики включені до проекту аналітично нормативної документації на субстанцію меду ліофілизованого. Планується розробка складів і технологій твердих лікарських форм на основі цієї субстанції.

#### ЛІТЕРАТУРА

- ГОСТ 19792-87 на Мёд натуральний (технические условия). — М.: Изд-во стандартов, 1988. — 22 с.
- Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". — 1-е вид. — Х.: РИРЕГ, 2001. — 338 с.
- Ніколаєнко А.М., Старцева Л.Д. // Матер. III з'їзду апітерпевтів України, 28-30 вересня 2006 р. — Х.: Вид-во НФаУ, 2006. — С. 182-185.
- Преображенский В. Очищение и лечение медом и продуктами пчеловодства. — Донецк: БАО, 2002. — 32 с.
- Хисматулина Н.З. Апитерапия. — Пермь: Мобиле, 2005. — 296 с.
- Bakier S. Struktura miodu skrystalizowanego. // Mat. XXXIX Naukowej Konfer. Pszczelarskiej, Pulawy. — 2002. — S. 95-97.
- Bakier S. Wlasciwosci mezomorficzne miodu pszczelego // Mat. XXXIX Naukowej Konfer. Pszczelarskiej, Pulawy. — 2002. — S. 88-90.
- European Pharmacopoeia, 4<sup>th</sup> ed. — Strasbourg: Council of Europe, 1997 (Suppl. 2002). — P. 2946-2947.
- Horrobin D.F. // L. Reprod. Med. — 1983. — Vol. 28. — P. 465.
- Rowe T.G., Powell M.G. // Processing. — 1981. — Vol. 27, №6. — P. 23-27.
- Schepartz F.J. // Biochim. Biophys. Acta. — 1966. — Vol. 118. — P. 637-640.

12. Smiljanc D. // *Wrana i ishrana*. — 1984. — Vol. 25, №7-10. — P. 171-174.

УДК 638.16:54.03/.04:547.458.233.3

ИЗУЧЕНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ МЕДА ЛИОФИЛИЗИРОВАННОГО

А.И.Тихонов, А.Ю.Тимченко, В.П.Черненко

На основе проведенных исследований доказано, что метод получения меда лиофилизированного позволяет сберечь качественный и количественный состав меда натурального. Разработан метод тонкослойной хроматографии, на основании которого можно выявить наличие инвертных сахаров. Определено, что количество инвертных сахаров и диастазная активность меда лиофилизированного полностью совпадают с нормативными показателями, разработанными для меда натурального.

UDC 638.16:54.03/.04:547.458.233.3

THE STUDY OF THE PHYSICAL AND CHEMICAL PROPERTIES OF LIOPHILIZED HONEY

A.I.Tikhonov, A.Yu.Timchenko, V.P.Chernenko

On the basis of the research conducted it has been proven that the method of obtaining liophilized honey allows preserving the qualitative and quantitative composition of the natural honey. The thin-layer chromatography method has been developed with the help of which it is possible to reveal the presence of invert sugars. It has been determined that the amount of invert sugars and diastase activity of liophilized honey coincides fully with the normative indexes that are developed for natural honey.

## ІНФОРМАЦІЙНЕ ПОВІДОМЛЕННЯ

27-28 вересня 2007 року на базі Національного фармацевтичного університету (м. Харків) відбудеться науково-практичний семінар

### “СУЧАСНІ ПРОБЛЕМИ ЕКСТЕМПОРАЛЬНОЇ РЕЦЕПТУРИ”

Реєстраційне посвідчення УкрІНТЕІ №534 від 16 липня 2006 року

*Організатори:*

- кафедра технології ліків;
- кафедра аптечної технології ліків

У межах науково-практичного семінару планується обговорення наступних питань:

- оптимізація технології екстемпоральних лікарських засобів;
- оптимізація виробничої функції аптек з урахуванням специфіки екстемпорального виготовлення лікарських засобів;
- матеріально-технічне забезпечення організації екстемпорального виготовлення лікарських засобів в умовах аптек;
- законодавче нормування виготовлення, стандартизації та контролю екстемпоральних лікарських засобів;
- організаційно-економічна та маркетингова підтримка розвитку виробничої функції аптек шляхом створення координаційної ради фахівців при Державній службі лікарських засобів і виробів медичного призначення МОЗ України;
- екстемпоральна рецептура як перспективний напрямок подальшого удосконалення лікарського забезпечення населення на підставі співпраці лікарів і провізорів.

Планується проведення пленарного засідання та круглого столу.

*Адреса оргкомітету:*

Оргкомітет семінару “Сучасні проблеми екстемпоральної рецептури”, кафедра технології ліків, кафедра аптечної технології ліків.

Вул. Блюхера, 4, м. Харків, Україна, 61168.

Телефон: (0572)67-91-82; 67-91-84;

e-mail: atl@urfa.kharkov.ua

*Відповідальні:* проф. Тихонов Олександр Іванович, проф. Ярних Тетяна Григорівна

**РЕЦЕНЗІЯ**  
на монографію

**“Пыльца цветочная (обножка пчелиная) в фармации и медицине”**  
О.І.Тихонов, К.Содзавічний, С.О.Тихонова, Т.Г.Ярних, Л.І.Боднарчук, О.М.Котенко.  
За ред. акад. Української АН О.І.Тихонова. —

**Х.: Вид-во НФаУ; “Оригінал”, 2006. — 309 с.**

Вперше в Україні та СНД представлена монографія “Пыльца цветочная (обножка пчелиная) в фармации и медицине” колективом авторів О.І.Тихоновим, К.Содзавічним, С.О.Тихоновою, Т.Г.Ярних, Л.І.Боднарчук, О.М.Котенком за редакцією акад. УАН О.І.Тихонова, яка присвячена сучасному стану одного з найцінніших продуктів бджільництва — пилку квіткового (обніжжя бджолиного).

На теперішній час людство звертає увагу на природні джерела сировини, які мають лікувальну дію, а саме: прополіс, мед, маточне молочко, бджолину отруту та особливо на пилки квітковий, про що свідчить масштабна кількість державних, регіональних, міжнародних конференцій, з'їздів, симпозіумів, конгресів, які проводяться у всьому світі.

Лікувальні властивості пилку квіткового відомі з давніх часів. Головна його цінність полягає в тому, що ця сировина прекрасно регулює функції шлунково-кишкового тракту, відновлює апетит, допомагає при сильному виснаженні, успішно застосовується при неврозах, нервовій депресії, неврастенії та ефективна при захворюваннях печінки.

Найбільш повна інформація в монографії “Пыльца цветочная (обножка пчелиная) в фармации и медицине” представлена з використанням квіткового пилку в народній медицині із зазначенням рецептури та способів виготовлення лікарських препаратів в умовах аптеки. Результати досліджень дозволяють зробити висновок, що обніжжя бджолине завдяки своєму полівалентному хімічному складу має широкий спектр застосування в якості харчового продукту, в косметології, тваринництві, народній медицині та, особливо, у фармації.

Монографія є одним з підсумків роботи вітчизняної наукової школи під керівництвом академіка Української АН О.І.Тихонова, яка проводить наукові дослідження з комплексної переробки природної сировини, а саме пилку квіткового, розробки методик аналізу його якості, з вивчення біологічної активності виділених окремо субстанцій, їх стандартизації і, в кінцевому рахунку, в якій викладені перспективи створення лікарських препаратів в умовах хіміко-фармацевтичного виробництва.

Представлена монографія містить фрагменти наукових положень, які розроблялись академіком УАН О.І.Тихоновим та знайшли відображення у працях та дисертаціях, які виконувались під його керівництвом. Раніше опубліковані дисертації були присвячені:

- технології та дослідженню ферментного препарату пилку квіткового, який проявляє інвертазну активність (Смирнова О.С., 1990);
- технології таблеток з ферментним препаратом пилку квіткового та їх дослідженню (Меркур'єва Г.Ю., 1991);
- складу та технології лікувально-профілактичних кремів з ліпофільним екстрактом пилку квіткового (Андреева С.В., 1995);
- технології та дослідженню лікарської форми з ферментною субстанцією пилку квіткового (Літка В.В., 1996);
- складу та технології мазей з ліпофільним екстрактом обніжжя бджолиного (Живора Н.В., 1998);
- технології та дослідженню фізико-хімічних властивостей ліпофільного екстракту обніжжя бджолиного (Ковтун Ю.В., 1998);
- складу та технології лікарських препаратів на основі продуктів бджільництва (Тихонова С.О., 1999);
- складу та технології супозиторіїв з ліпофільним екстрактом обніжжя бджолиного (Щебликіна Л.І., 2003).

У монографію включені нові сучасні теоретичні та експериментальні дослідження в області вивчення пилку квіткового, узагальнені та розвинуті уявлення про його біологічно активні фракції, доведена можливість їх комплексного використання не лише в промисловості, але і в аптечному виробництві.

У монографії представлені дані про сучасний стан використання обніжжя бджолиного, які узагальнено, проаналізовано та на основі проведених досліджень надано рекомендації з висушування, консервування, зберігання пилку квіткового та заготівлі перги. Крім того, у даній монографії у повному обсязі представлено аналітичний огляд з вивчення сучасного стану лікарських препаратів, що містять пилки квітковий, які виробляються в Україні та за кордоном.

*Продовження див. на стор. 53*



# ОРГАНІЗАЦІЯ ТА ЕКОНОМІКА ФАРМАЦІЇ

Рекомендована д.ф.н., професором В.М.Толочком

УДК 615.1 (075.8)

## ПРОБЛЕМИ ФОРМУВАННЯ РЕГУЛЯТОРНОЇ ПОЛІТИКИ У ФАРМАЦЕВТИЧНІЙ ГАЛУЗІ

В.М.Хоменко

Національний фармацевтичний університет

**Обґрунтовано необхідність формування системи національної регуляторної політики галузі, виходячи з принципів гласності, демократизації та ефективності, основною складовою якої є ліцензування. Проведено узагальнення основних недоліків та проблем ліцензування законодавчо визначених видів діяльності у фармацевтичній галузі. Запропоновано змінити порядок видачі ліцензій суб'єктам господарювання шляхом передачі відповідних повноважень територіальним державним інспекціям з контролю якості лікарських засобів.**

Державне регулювання господарської діяльності в охороні здоров'я та фармацевтичній галузі багатогранне через різні параметри — і за набором відповідних елементів регулювання, і за ступенем дії на регульовану “матерію”, і за вибраними цілями та задачами, і за очікуваним результатом. Усі елементи державного регулювання, чи то є реєстрація, ліцензування, атестація, акредитація, чи узгодження повинні відповідати єдиним вимогам і принципам, сформульованим на законодавчому рівні. Разом з цим загальновідома проблема відсутності ефективної регуляторної політики у вітчизняній галузі визначає особливу актуальність цього науково-практичного напрямку [1, 4]. Поставлена мета — визначити вказані принципи і вимоги, з'ясувавши при цьому, чи відповідають їм різні “важелі” державного регулювання охорони здоров'я і фармацевтичній галузі, є надзвичайно складною, тому у даній статті ми спробуємо висвітлити лише окремі найбільш актуальні аспекти.

Сучасна регулятивна база — нормативно-правові акти (НПА) вітчизняної фармацевтичній галузі являють собою складний комплекс законів, постанов та галузевих наказів, частина яких ідеологічно успадкована від старої радянської системи, інша частина впроваджена вже після набуття Україною незалежності. Багато з останніх НПА були розроблені з політичних міркувань, а саме з метою вступу до Європейського Союзу (ЄС).

Окрім того, існуючі НПА та ті, що розробляються, повинні представляти єдину систему регуляторної політики галузі згідно з визначеною ієрархією: норми правових документів нижчих рівнів не повинні мати протиріччя з нормами вищих рівнів (рисунок).

Але на практиці з'являються НПА, як правило, III чи IV рівня, що мають такі протиріччя. Так було з податком на землю для аптечних закладів, обов'язковою акредитацією аптек та ін.

Аналіз засад державного регулювання обігу лікарських засобів (ЛЗ) у вітчизняному та зарубіжному фармацевтичному законодавстві свідчить, що основною складовою системи регуляторної політики повинне стати ліцензування фармацевтичної діяльності [6, 7, 8, 9, 10].

Загалом відомо, що громіздкість, нераціональність і непрозорість процесу ліцензування видів фармацевтичної діяльності потребує кардинальних змін та відповідних обґрунтувань з точки зору формування національної регуляторної політики галузі, виходячи з принципів гласності, демократизації та ефективності.

Проблемам ліцензування господарської діяльності у фармацевтичному секторі неодноразово приділялась увага і в науковій літературі, і в публікаціях періодичних видань [1, 2, 3, 4, 5]. Про недоліки системи ліцензування відомо й самим державним регуляторним органам. Так, у досить давньому наказі Міністерства охорони здоров'я України від 27 січня 1999 р. “Про заходи по усуненню недоліків у ліцензійній діяльності Міністерства охорони здоров'я” визнається факт послаблення контролю над організаційно-технічним забезпеченням роботи Ліцензійної комісії, що призвело до порушень виконання обов'язків МОЗ України з питань формування Єдиного ліцензійного реєстра, усунення недоліків у веденні і користуванні базою даних, стягуванні плати за видачу ліцензій, а також питань дотримання вимог діловодства, графіка засідань Ліцензійної ко-

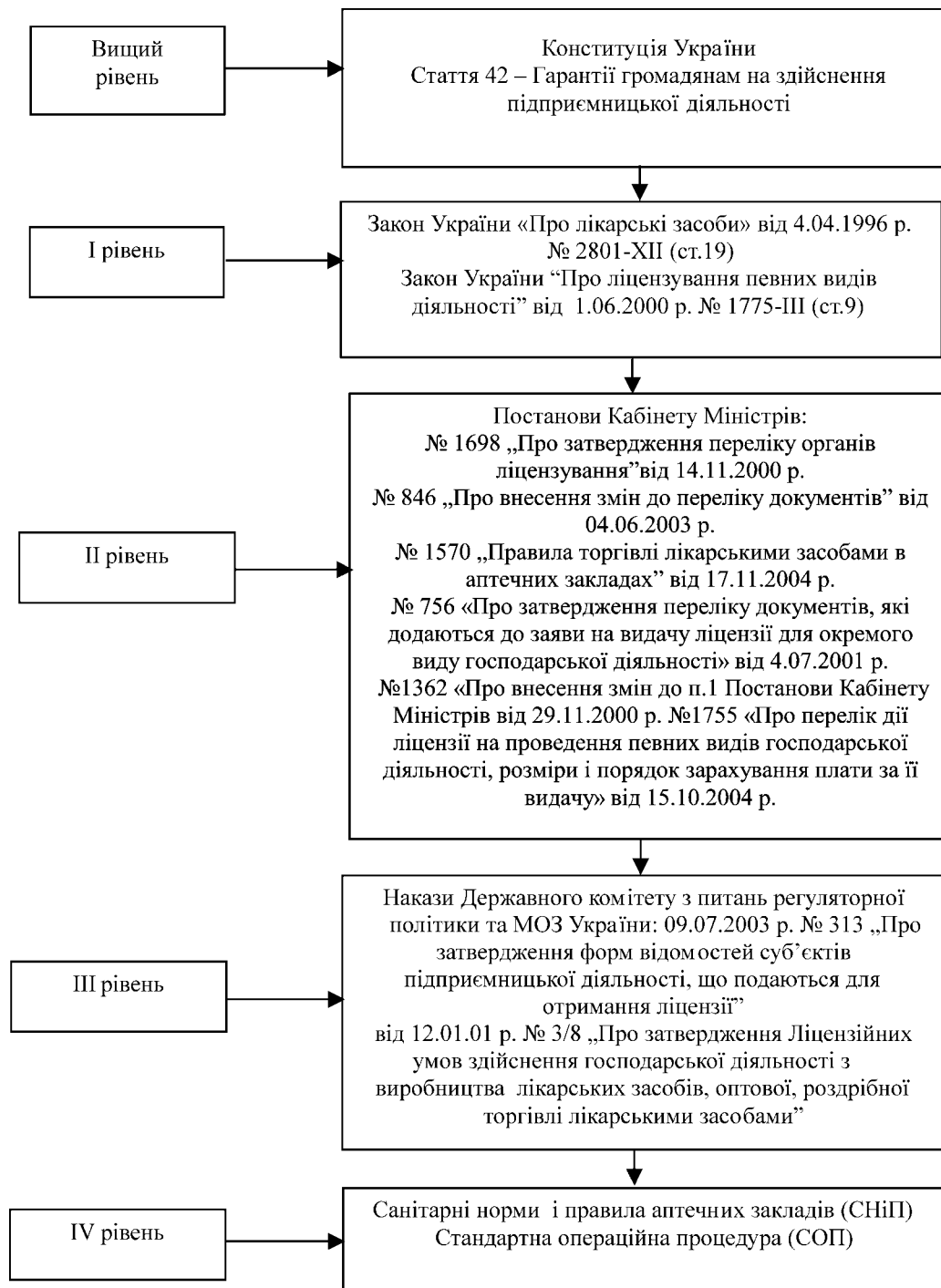


Рис. Система регуляторної політики галузі на прикладі ліцензування фармацевтичної діяльності.

місії, який би забезпечував розгляд заяв у встановлений термін [6].

Визначальною складовою регуляторної політики галузі є ліцензування окремих видів господарської діяльності в охороні здоров'я і фармації. З цієї причини вибір оптимальної моделі взаємодії ліцензування з іншими складовими дозволяє судити про ефективність механізму регуляторної політики в цілому. На жаль, навіть поверхневий погляд у даній площині показує, що стан регуляторного механізму в охороні здоров'я і фармації

далекий від досконалості. Візьмемо хоча б питання про ліцензування окремих видів господарської діяльності у сфері фармації і акредитації аптечних закладів. Вимога (хоча й непряма і сформульована достатньо розпливчато) про акредитацію закладів охорони здоров'я, включаючи аптечні, міститься у ст. 33 Основ законодавства України про охорону здоров'я; у теперішній час діє Порядок державної акредитації закладів охорони здоров'я, затверджений постановою КМУ від 15 липня 1997 р. №765, з подальшими змінами і доповнен-



нями. Крім того, відповідно до п.п. 2.1.6. п. 2.1. розділу 2 Ліцензійних умов здійснення господарської діяльності з виробництва, оптової, роздрібною торгівлі лікарськими засобами, затверджених наказом Державного комітету України з питань регуляторної політики і підприємництва і МОЗ України від 12 січня 2001 р. №3/8 аптека і аптечна база (склад) повинні з дати отримання ліцензії пройти державну акредитацію відповідно до постанови КМУ від 15 липня 1997 р. за №765. Проте на практиці механізм державної акредитації аптечних організацій не діє, та і за його впровадження навряд чи виправдано, оскільки як за змістом, так і за формою акредитація в більшості дублює ліцензування. Тому необхідно внести у вказані нормативні акти зміни, виключивши з них правову норму про необхідність проведення акредитації аптек, аптечних баз (складів).

Неодноразово писалося і про проблеми ліцензування окремих видів господарської діяльності у фармації. Наприклад, враховуючи неоднозначність і суперечність практики ліцензування такого важливого і соціально значущого виду фармацевтичної діяльності як виготовлення ліків в умовах аптеки, вносилися пропозиції про внесення змін до п. 9 ст. 9 Закону України від 13 червня 2000 р. “Про ліцензування певних видів господарської діяльності” з тим, щоб виділити даний вид діяльності як самостійний [6]. У публікаціях неодноразово вказувалося на недоцільність “концентрації” всіх повноважень у сфері ліцензування (прийом заяв про видачу ліцензій, ухвалення відповідних рішень, видачу ліцензій, контроль за дотриманням ліцензійних умов та ін.) виключно за центральними органами виконавчої влади [6]. Зокрема пропонується змінити порядок видачі ліцензій суб’єктам господарської діяльності у сфері охорони здоров’я і фармації таким чином:

- повноваження по ухваленню заяв і документів суб’єктів господарювання у сфері виробництва і реалізації лікарських засобів передаються територіальним органам Державної служби лікарських засобів і виробів медичного призначення (далі — Державна служба), які можуть бути створені в Автономній республіці Крим, областях, м. Києві та Севастополі з числа представників органів виконавчої влади та професійних громадських організацій;
- рішення органу ліцензування, зокрема Державної служби, про видачу ліцензії вважається правомірним лише в тому випадку, якщо в його ухваленні брали участь представники професійних громадських організацій та асоціацій;
- віднесення до компетенції Міністерства охорони здоров’я України (далі МОЗ У) встановлення порядку ліцензування господарської діяльності у сфері охорони здоров’я та здійснення контролю за її ліцензуванням Автономною Рес-

публікою Крим, обласними, Київською, Севастопольською міськими державними адміністраціями, Державною службою.

Таким чином, основними “вадами” діючої в Україні системи ліцензування господарської діяльності в охороні здоров’я і фармації необхідно визнати:

- надмірну централізацію, тобто повну концентрацію всіх “ліцензійних” повноважень у центральних органах виконавчої влади у сфері охорони здоров’я;
- усунення від участі у процесі ліцензування на всіх його етапах професійних суспільних організацій, об’єднань і асоціацій фармацевтичних та медичних працівників.

Природно, що вказані наукові розробки заслуговують на докладний аналіз і вивчення відповідними державними органами, а ми, у свою чергу, вважаємо за необхідне відзначити наступне. Можливість створення територіальних органів Державної служби передбачена чинним законодавством. Так, відповідно до п. 10 Положення про Державну службу лікарських засобів і виробів медичного призначення, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 2 червня 2003 р. за №789, для реалізації покладених на Державну службу задач і функцій у межах встановленої чисельності працівників Державної служби за узгодженням з Міністром охорони здоров’я України можуть створюватися її територіальні органи. Відповідно до ст. 6 Закону України “Про ліцензування певних видів господарської діяльності” вона може делегувати передбачені законом повноваження своїм структурним територіальним підрозділам. Вказані територіальні органи можуть бути створені на базі відповідних підрозділів облдержадміністрацій, які існують у деяких областях як фармацевтичні чи аптечні управління, структурні підрозділи управлінь охорони здоров’я тощо. Проте слід мати на увазі, що кількість і мережа територіальних органів, що здійснюють державне управління і контроль у сфері охорони здоров’я і фармації, досить велика. До них належать управління (відділи) охорони здоров’я, територіальні державні інспекції з контролю якості лікарських засобів (далі — Державні інспекції), територіальні органи державної санітарно-епідеміологічної служби. Створення додаткової структури у вигляді територіальних органів Державної служби з точки зору державницьких засад потребує обґрунтування. Крім того, це стане додатковим тягарем для державного і місцевих бюджетів, які здійснюють фінансування нової управлінської структури. Тим більше слід зазначити, що бюджетне законодавство України містить певні обмеження збільшення чисельності і структури працівників державного апарату та органів місцевого самоврядування. Так, відповідно до ст. 86 Закону

України від 19 грудня 2006 р. “Про Державний бюджет на 2007 рік”. Кабінет Міністрів України визначає граничну чисельність працівників місцевих державних адміністрацій, зокрема їх апаратів і витрат на їх утримання. Чисельність працівників органів місцевого самоврядування встановлюється відповідною Радою в межах загальної чисельності, визначеної типовими штатами, затвердженими Кабінетом Міністрів України. Одночасно Верховна Рада України рекомендувала органам місцевого самоврядування не ухвалювати рішень, що призводять до збільшення чисельності працівників бюджетних установ.

Через вказані обставини, обумовлені жорсткою бюджетною політикою держави, можливо, слід вивчити питання про передачу частини повноважень по ліцензуванню видів господарської діяльності у фармації до будь-якої з діючих структур.

## ВИСНОВКИ

1. Виходячи з аналізу сучасної регулятивної бази вітчизняної фармації, її основних недоліків та проблем, запропонована система регуляторної політики галузі на прикладі ліцензування фармацевтичної діяльності, яка повинна базуватись на принципах гласності, демократизації та ефективності.

2. На основі узагальнення основних недоліків та проблем ліцензування законодавчо визначених видів господарської діяльності в охороні здоров'я та фармації (надмірна централізація та концентрація повноважень у центральних органах виконавчої влади та ін.) запропоновано змінити порядок видачі ліцензій суб'єктам господарювання, а саме передати повноваження з ліцензування на регіональний рівень територіальним Державним інспекціям з контролю якості лікарських засобів.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Волков В.Д., Дешко Л.М. Ліцензування як засіб державного регулювання господарської діяльності у сфері охорони здоров'я: Зб. наук. праць НАН України. Ін-т економіко-правових дослідж. — Донецьк: Юго-Восток Лтд, 2005. — С. 475-481.
2. Дешко Л. // Підприємництво, господарство і право. — 2006. — №12. — С. 129-132.
3. Ежедневный “Аптека”. — 2005. — №32 (503).
4. Пашков В.М. // Ежедневный “Аптека”. — 2005. — №3 (474).
5. Печеньий О. П. // Провизор. — 2005. — №7. — С. 15-19.
6. Юридичні аспекти фармації (збірник нормативно-правових актів станом на 15 квітня 2006 р.). — Х., 2006. — Т. 3. — 349 с.
7. Health care system in transition. Norway — Copenhagen, World Health Organization Regional Office for Europe, 2000. — P. 84.
8. Healy J., Sharman E., Lokuge B. Health system review. Health Systems in Transition. — 2006. — Vol. 8. — P. 1-158.
9. Johnsen J.R. // WHO Regional Office for Europe on behalf of the European Observatory on Health Systems and Policies. — 2006. — Vol. 8, №1. — 167 p.
10. Volume 9-pharmacovigilance. Medicinal Products for Human and Veterinary Use./EU Pharmacovigilance Rules for Human and Veterinary Medicinal Products. Version December 2001. — 237 p.

УДК 615.1 (075.8)

ПРОБЛЕМЫ ФОРМИРОВАНИЯ РЕГУЛЯТОРНОЙ ПОЛИТИКИ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОТРАСЛИ

В.М.Хоменко

Обоснована необходимость формирования системы национальной регуляторной политики отрасли, исходя из принципов гласности, демократизации и эффективности, основной составляющей которой является лицензирование. Проведено обобщение основных недостатков и проблем лицензирования законодательно определенных видов деятельности в фармации. Предложено изменить порядок выдачи лицензий субъектам хозяйствования путем передачи соответствующих полномочий территориальным Государственным инспекциям по контролю качества лекарственных средств.

UDC 615.1 (075.8)

THE PROBLEMS OF THE REGULATOR POLICY FORMATION IN THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY

V.M.Khomenko

The necessity of forming the system of the national regulatory policy in pharmacy according to the principles of publicity, democratization and efficiency, which basic constituent is licensing, has been grounded. Generalization of the main drawbacks and problems of licensing of the types of pharmaceutical activity determined legislatively has been conducted. It has been suggested to change the order of issuing licenses to the subjects of economy by giving the correspondent authorization to the territorial State inspections in the drug quality control.

Рекомендована д.ф.н, професором В.М.Толочком

УДК 338.45-230.047

## УДОСКОНАЛЕННЯ МЕХАНІЗМУ МОТИВАЦІЇ НАУКОВОЇ ДІЯЛЬНОСТІ У ФАРМАЦЕВТИЧНІЙ ГАЛУЗІ НА ОСНОВІ ВПРОВАДЖЕННЯ СИСТЕМИ ЗБАЛАНСОВАНИХ ПОКАЗНИКІВ ЕФЕКТИВНОСТІ

О.В.Посилкіна, В.М.Тіманюк, Д.В.Дегальцев

Національний фармацевтичний університет

**Проаналізовані чинники, які впливають на формування ефективної системи мотивації діяльності науковців у фармацевтичній галузі. Обґрунтовано методологічну базу впровадження системи збалансованих показників ефективності в науковій сфері. Запропоновано систему збалансованих показників оцінки ефективності діяльності наукових працівників фармацевтичної галузі.**

У сучасній теорії і практиці управління все більшого значення набувають проблеми мотивації персоналу. Мотивація персоналу є основним засобом забезпечення оптимального використання ресурсів, мобілізації наявного кадрового потенціалу підприємств (організацій). Головна мета процесу мотивації — це одержання максимальної віддачі від використання наявних трудових ресурсів.

Ефективність мотивації залежить від того, наскільки будуть реалізовані стратегічні цілі організації за рахунок умотивованості персоналу. Мотивація працівників визначається тим, наскільки повно організація забезпечує задоволення їхніх основних потреб. Отже, головне призначення мотивації — поєднання інтересів працівника зі стратегічними завданнями підприємства (організації) [7].

У фармацевтичній галузі сьогодні особливої актуальності набуває проблема побудови ефективної системи мотивації наукових працівників, що обумовлено дією певних чинників: недосконалістю ринкових відносин у сучасних умовах, що призвело до того, що рівень оплати науковців став досить низьким; невідповідністю використання деякими керівниками підприємств (організацій) кваліфікації наукових працівників; певні ножиці між кількістю фахівців, які одержали відповідну освіту, і тими, хто в сьогоднішніх умовах має бажання і намір займатися науковими дослідженнями; особливими вимогами, які висуває до наукового персоналу сучасний рівень наукових до-

сліджень: наявність не тільки високого рівня кваліфікації, але й нестандартного творчого мислення; прагнення до саморозвитку; здатність йти на ризик; притаманність високої внутрішньої культури, комунікабельність та ін.

Як показали проведені дослідження, найбільш слабкими ланцюгами існуючої системи організації праці в наукових організаціях фармацевтичної галузі сьогодні є:

- недостатність фінансових ресурсів, необхідних для проведення наукових досліджень на відповідному рівні і залучення висококваліфікованих фахівців для їх проведення, в першу чергу, внаслідок відсутності в Україні державної політики підтримки наукової сфери. Неможливість через ці причини придбання сучасного обладнання і забезпечення конкурентоспроможності наукового та інтелектуального потенціалу науково-дослідних організацій;
- недостатньо ефективна організація системи мотивації праці наукового персоналу, яка обумовлює відсутність зв'язку між заробітною платою і кінцевими результатами наукової діяльності організацій (підприємств). У більшості випадків премії сприймаються як надбавки до зарплати і, як правило, залежать від рішення керівництва, а не від додаткових зусиль науковця;
- відсутність можливості реалізації професійної здатності науковців в умовах обмеженості наукових досліджень, які проводяться;
- відсутність необхідного притоку молодих фахівців у наукові організації.

Одним із напрямків вирішення зазначених проблем є введення гнучкої системи оплати праці менеджменту і наукових працівників на підприємствах (організаціях) фармацевтичної галузі, яка залежатиме від кінцевих результатів роботи і буде сприяти підвищенню творчої активності наукового персоналу.

Створення ефективного механізму мотивації наукової діяльності потребує, по-перше, чіткого

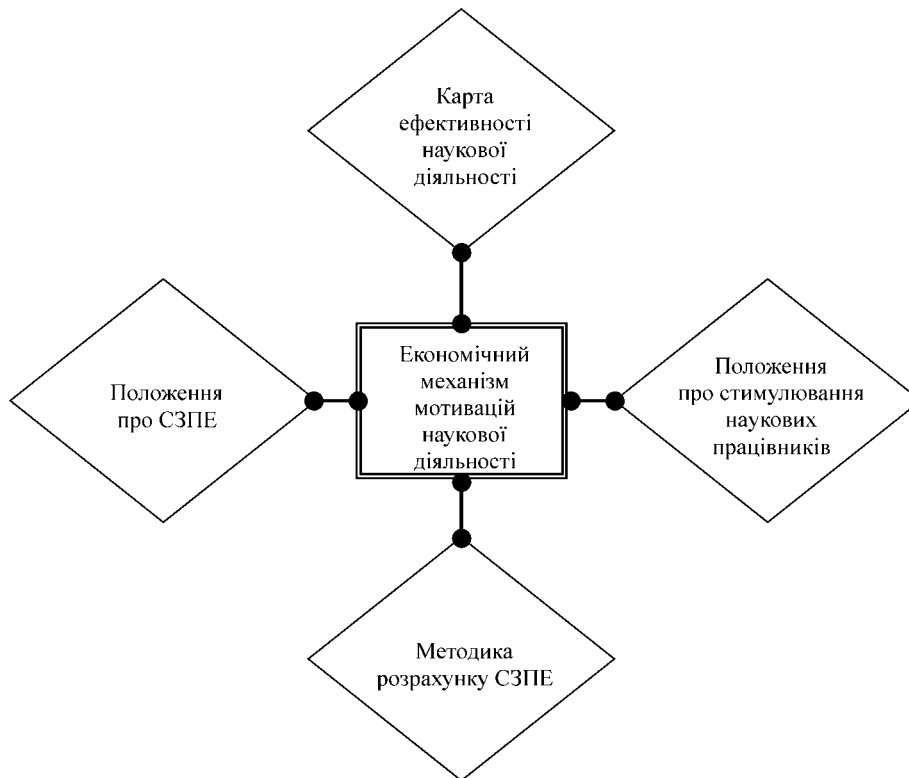


Рис. 1. Головні елементи методологічної бази впровадження СЗПЕ у наукових організаціях (підприємствах) фармацевтичної галузі.

визначення параметрів, на підставі яких буде оцінюватися результативність діяльності менеджменту і науковців (це або відповідна система показників, або ринкова вартість наукової продукції і “ноу-хау”). По-друге, важливим є визначення питомої ваги внеску менеджменту і науковців у кінцеві результати діяльності наукової організації та відповідне обґрунтування розміру винагороди. По-третє, необхідне нівелювання менеджменту і наукового персоналу від сторонніх дій та впливів на кінцеві результати. Створення подібного механізму мотивації у наукових організаціях фармацевтичної галузі пов'язане з певними труднощами і, в першу чергу, з відсутністю методології обчислення реальної вартості наукової продукції та методик оцінки ефективності роботи наукових співробітників.

Сьогодні в сучасній теорії і практиці все більшого розвитку набувають системи мотивації наукової праці з орієнтацією на кінцеві результати діяльності організацій [2, 4]. Впровадження подібної системи мотивації передбачає застосування системи збалансованих показників ефективності (СЗПЕ) наукової діяльності. Під показниками ефективності розуміють кількісні та якісні характеристики (параметри), які забезпечують вимірювання ефективності наукової діяльності з метою оцінки її результативності і ступеня досягнення стратегічних цілей [3, 6].

Авторами запропонована СЗПЕ наукової діяльності для фармацевтичної галузі, яка передбачає

формування показників для трьох рівнів управління:

- загальні показники, які вимірюють результат діяльності наукової організації (підприємства) у цілому;
- спеціальні показники, які забезпечують оцінку результатів діяльності функціональних підрозділів наукової організації (підприємства);
- операційні показники, які дозволяють оцінити результативність діяльності керівників наукових підрозділів (тем, проектів).

В умовах впровадження СЗПЕ в наукових організаціях (підприємствах) фармацевтичного профілю оцінку результативності діяльності пропонується здійснювати за чотирма напрямками — фінансовим забезпеченням, споживачами наукової продукції, науковою діяльністю (внутрішніми процесами) і персоналом.

Економічний механізм мотивації наукової діяльності на базі СЗПЕ у науковій організації повинен регламентуватися такими документами як Положення про СЗПЕ, карти ефективності, методика розрахунку СЗПЕ та Положення про стимулювання наукових працівників (рис. 1).

Карта ефективності — базовий елемент СЗПЕ, який дозволяє встановити визначений перелік показників ефективності наукової діяльності (рис. 2).

Розробка карт ефективності виконується зверху — вниз з використанням механізмів декомпозиції (каскадування) та визначення причинно-наслідкових зв'язків [2, 5]. Впровадження карти

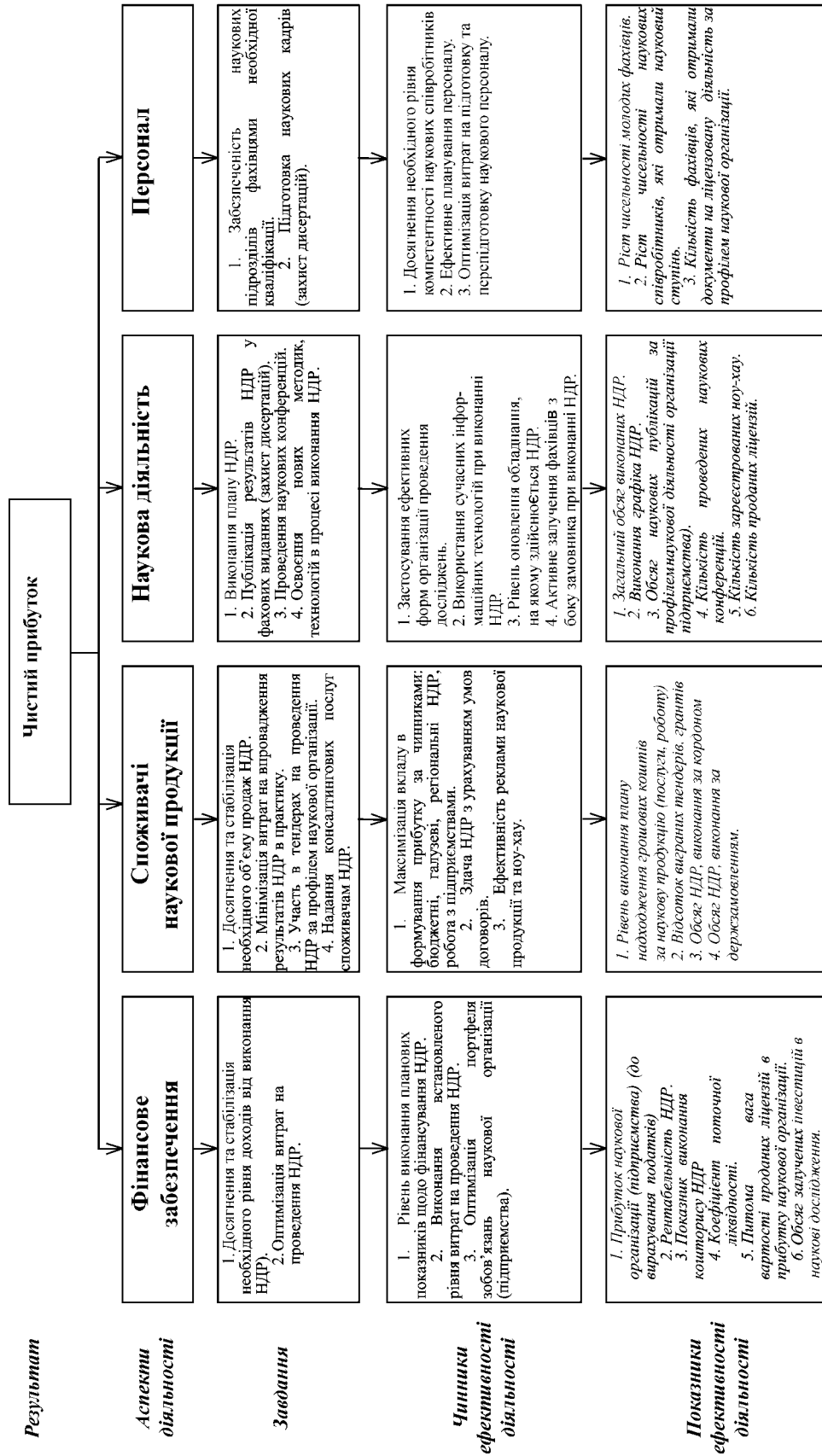


Рис. 2. Карта ефективності наукової діяльності організації (підприємств) фармацевтичної галузі.

ефективності забезпечує: визначення мети (необхідного) результату наукової діяльності; формування переліку завдань, які визначаються метою; визначення чинників, які слід враховувати при вирішенні завдань; визначення переліку локальних показників ефективності.

Запропонована авторами система показників ефективності і мотивації наукової діяльності у фармації включає: прибуток наукової організації (підприємства) (до вирахування податків); рентабельність науково-дослідних робіт (НДР); показник виконання кошторису НДР; коефіцієнт поточної ліквідності; питому вагу вартості проданих ліцензій у прибутку наукової організації; обсяг залучених інвестицій в наукові дослідження; рівень виконання плану надходження грошових коштів за наукову продукцію (послуги, роботи); відсоток виграних тендерів, грантів; загальний обсяг виконаних НДР; обсяг НДР, виконаних за кордоном; обсяг НДР, виконаних за держзамовленням; виконання графіка НДР; обсяг наукових публікацій за профілем наукової діяльності організації (підприємства); кількість проведених наукових конференцій; кількість зареєстрованих ноу-хау; кількість проданих ліцензій; ріст чисельності молодих фахівців; ріст чисельності наукових співробітників, які отримали науковий ступінь; кількість фахівців, які отримали документи на ліцензовану діяльність за профілем наукової організації.

При формуванні СЗПЕ були враховані головні принципи побудови подібної системи, а саме: зв'язок з існуючими функціональними підсистемами планування та обліку в наукових організаціях (підрозділах); простота системи показників; обмежена кількість показників (не більше 7) за кожним аспектом діяльності; вимірюваність показників; визначення "питомої ваги" кожного показника; регулярність процесу оцінки.

Запропонований алгоритм розрахунку винагороди для науковців включає наведені нижче етапи.

1. Визначення фонду заохочення (ФЗ) науковців:

$$\text{ФЗ} = \text{ЧП} \times \text{Н1} + \text{С} \times \text{Н2}, \quad (1)$$

де: ЧП — чистий прибуток наукової організації (підприємства), тис. грн;

Н1 — норматив відрахування від чистого прибутку у фонд заохочення, визначений колективним договором та погоджений із власником;

С — собівартість наукової продукції, тис. грн;

Н2 — норматив змінної частини заробітної плати в собівартості наукової продукції.

Таким чином, фонд заохочення складається із двох величин: ФЗ за рахунок змінної частини заробітної плати і ФЗ за рахунок чистого прибутку наукової організації.

2. Розрахунок величини винагороди за рахунок змінної частини заробітної плати, що припадає на 1 грн тарифної частини заробітної плати наукових співробітників (НВЗ):

$$\text{НВЗ} = \text{С} \times \text{Н2} / \text{ТЗН}, \quad (2)$$

де ТЗН — сума окладів усіх науковців.

3. Розрахунок величини винагороди за рахунок прибутку, що припадає на 1 грн тарифної частини заробітної плати наукових співробітників (НВП):

$$\text{НВП} = \text{ЧП} \times \text{Н1} / \text{ТЗН} \quad (3)$$

4. Розрахунок величини премії певного наукового працівника (ПН):

$$\text{ПН} = \text{ОН} (\text{НВЗ} \times \text{ІП1} + \text{НВП} \times \text{ІП2}), \quad (4)$$

де: ОН — оклад науковця;

ІП1, ІП2 — відповідно інтегральний показник ефективності для розрахунку змінної частини заробітної плати та інтегральний показник ефективності для розрахунку винагороди з прибутку.

#### ВИСНОВКИ

1. Впровадження запропонованої СЗПЕ дозволить поліпшити результати діяльності наукових організацій (підприємств) фармацевтичної галузі завдяки регулярній оцінці ефективності управління на всіх організаційних рівнях та сприятиме зростанню ефективності реалізації творчого потенціалу наукових працівників.

2. Застосування СЗПЕ дозволить об'єктивно оцінювати внесок кожного працівника у досягнення певних наукових результатів і на цій підставі побудувати ефективну систему стимулювання наукової роботи.

3. Впровадження запропонованого механізму мотивації дозволить не тільки встановити залежність заробітної плати кожного науковця від кінцевих результатів діяльності організації (підприємства), а і використовувати систему управління науковою кар'єрою як фактор стимулювання персоналу; залучати молодих співробітників за рахунок більш чіткого мотивування наукових працівників з високим творчим потенціалом.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Гриньова В.М., Новикова М.М., Салун М.М. *Адміністративне управління трудовим потенціалом*. — Х.: ХНЕУ, 2004. — 427 с.
2. Десслер Г. *Управление персоналом: Пер. с англ. / Под общ. ред. И.М.Степнова*. — М.: ЗАО "Бином", 2004. — 799 с.
3. Красноносова О.М. // *Фінанси України*. — 2002. — №10. — С. 47-56.
4. Лапін А. // *Проблеми теорії і практики управління*. — 2000. — №10. — С. 83-87.
5. *Управление персоналом организации / Под ред. А.Я.Кибанова*. — 2-е изд., доп. и перераб. — М.: ИНФРА — М, 2002. — 640 с.



6. *Управление персоналом* / Ю.Ф.Гордиенко, Д.В.Обухов, С.И.Самыгин. — Ростов н/Д: Феникс, 2004. — 346 с.  
 7. Davis F.D., Bagozzi R.P., Warshaw P.R. // *J. of Applied Social Psychol.* — 1992. — №2. — P. 1111-1132.  
 8. Deci E.L., Ryan R.M., Koester R. // *Psychol. Bull.* — 1999. — №125. — P. 627-668.  
 9. Hitt D.D., Marriot R.G. // *Basic and Applied Social Psychol.* — 1992. — №13. — P. 405-414.  
 10. Locke E.A. // *Organizational Behavior and Human Performance.* — 1998. — №3. — P. 157-189.

УДК 338.45-230.047

УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕХАНИЗМА МОТИВАЦИИ НАУЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОТРАСЛИ НА ОСНОВЕ ВНЕДРЕНИЯ СИСТЕМЫ СБАЛАНСИРОВАННЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ

О.В.Посылкина, В.Н.Тиманюк, Д.В.Дегальцев

Проанализированы факторы, которые влияют на формирование эффективной системы мотивации деятельности научных работников. Обоснована методологическая база внедрения системы сбалансированных показателей эффективности в научной сфере. Предложена система сбалансированных показателей оценки эффективности деятельности научных работников фармацевтической отрасли.

UDC 338.45-230.047

THE IMPROVEMENT OF MECHANISM OF THE SCIENTIFIC ACTIVITY MOTIVATION IN THE PHARMACEUTICAL BRANCH ON THE BASIS OF INTRODUCING THE EFFICIENCY BALANCED PARAMETERS SYSTEM

O.V.Posylkina, V.N.Timanyuk, D.V.Degaltsev

The factors influencing the formation of the effective system of the motivation of scientific workers activity have been analyzed. The methodological base for introduction of the efficiency balanced parameters system in the field of science has been stipulated. The system of the balanced parameters for the estimation of the scientific workers efficiency in the pharmaceutical branch has been offered.

*Продовження. Початок див. на стор. 44*

Методологія визначення хімічного складу пилку квіткового та його біологічно активних фракцій з наступним визначенням залежності “склад — структура — дія” була розроблена академіком УАН О.І.Тихоновим та його учнями проф. Т.Г.Ярних, С.О.Тихоновим, Т.М.Будніковою та ін., що в подальшому стало вкрай необхідним для створення та виробництва стандартизованих субстанцій пилку квіткового, а також дозволило науково обґрунтувати шляхи та перспективи їх використання у різних областях фармації, медицини, ветеринарії, у птахівництві та бджільництві.

У монографії “Пыльца цветочная (обножка пчелиная) в фармации и медицине” найбільш повно представлені дані з хімічного складу обніжжя бджолиного. Зробивши аналіз даних попередніх дослідників та порівнявши їх з даними, отриманими школою академіка УАН О.І.Тихонова, ми дійшли висновку, що обніжжя бджолине — це поліфлорний пилок квітковий, зібраний з різних рослин-продуцентів. Вміст як ліпофільних речовин, так і суми каротиноїдів у ньому знаходиться у досить постійних границях, а це, у свою чергу, дозволяє зробити висновок, що поліфлорне обніжжя бджолине є перспективною сировиною для отримання жиророзчинної групи біологічно активних речовин.

Особливою заслугою академіка УАН О.І.Тихонова є те, що в монографії представлено матеріали практичного значення наукової діяльності його школи.

Заслуженим успіхом авторів монографії, на наш погляд, було вивчення технологічних параметрів переробки пилку квіткового, що дозволило провести дослідження з оптимізації процесу екстракції з метою отримання окремих біологічно активних субстанцій. Для цього використовували різні

фізико-хімічні методи (екстракція різними розчинниками, методи гел'фільтрації та спектрофотометрії в різних областях спектра та ін.). Проведені дослідження дозволили розробити технологію комплексної переробки пилку квіткового, яка дає можливість отримати дві стандартизовані субстанції та шрот, який також представляє значний інтерес в якості кормової добавки.

Дві оригінальні субстанції, одна з яких ферментна субстанція “Полленаза”, отримана зі шроту пилку квіткового (ТФС 42У-34-478-97), а інша ЛЕОБ — ліпофільний екстракт обніжжя бджолиного (ТУ УО 201936-002-95), які відповідають за якістю сучасним міжнародним вимогам в аспекті їх використання при створенні лікарських препаратів. У результаті комплексної переробки пилку квіткового проф. О.І.Тихонову зі співавторами вдалося застосувати й шрот у виробництві високопродуктивного корму для птахівництва та інших видів тваринницького господарства України.

Заслугою школи під керівництвом академіка УАН О.І.Тихонова є не лише проведення наукової діяльності, але і впровадження результатів своїх досліджень у практику охорони здоров'я — це 8 лікарських препаратів, представлених для промислового виробництва, та 5 таких, що знаходяться на рівні клінічних випробувань.

Всі розроблені технології захищені патентами та авторськими свідоцтвами.

Представлена колективом авторів під керівництвом академіка Української АН О.І.Тихонова монографія є фундаментальним цілеспрямованим професіональним дослідженням в області апітерапії з вивчення одного з найцінніших лікарських природних джерел сировини — пилку квіткового і заслуговує на увагу світової громадськості.

*Директор Інституту тваринництва  
Української академії аграрних наук,  
доктор ветеринарних наук, проф. Є.В.Руденко*



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

УДК 615.12: 615.357: 338

## АУДИТ РОЗДРІБНОЇ РЕАЛІЗАЦІЇ ГОРМОНАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

З.М.Мнушко, В.В.Преснякова

Національний фармацевтичний університет

Одним з найбільш інформативних маркетингових підходів до аналізу фармацевтичного ринку є такий метод дослідження як панель роздрібною торгівлі. У статті систематизовані напрямки та переваги проведення роздрібного аудиту. Запропоновано поетапний план проведення роздрібного аудиту. Наведені результати маркетингового дослідження ринку гормональних ліків. Встановлено, що найбільшу питому вагу мають препарати, які містять статеві гормони (49,0%). Препаратами-лідерами за обсягами реалізації є “Дюфастон” та “Діане-35”. Частка десяти провідних виробників гормональних лікарських засобів у 2005 р. склала більше 70,0% загального обсягу продажу. Отримані результати використовуються для вивчення кон’юнктури ринку лікарських засобів, прогнозу обсягів продажу та сегментації ринку тощо.

Кожна фірма на певному етапі свого функціонування зіштовхується з проблемою зниження темпів розвитку, коли для подальшого ефективного зростання необхідно провести всебічний аналіз збутової діяльності. Найвагомими напрямками досліджень є такі: наявність товару та обсяги його реалізації в місцях продажу; рівень цін у залежності від виду торговельної точки; попит на товар та споживацькі переваги; частка ринку фірми та її найближчих конкурентів тощо. Необхідність означити межі реального та потенційного попиту, можливість визначити незадоволений попит, знизити ризик, який виникає при формуванні асортименту без надійних даних про стан ринку, оперативно корегувати цінову політику обумовлюють проведення маркетингового аналізу ринку лікарських засобів (ЛЗ) [3, 9, 10, 15].

З використанням маркетингових підходів здійснено ряд досліджень аналітичного та прогнозного характеру щодо стану фармацевтичного ринку України [1, 2]. Проте аналіз наукових публікацій свідчить про обмеженість досліджень, які дозволяють встановити кількісні характеристики ринку гормональних лікарських засобів (наприклад, емкість ринку, частку ринку) [5-8].

Метою нашої роботи стало дослідження роздрібною реалізації гормональних ЛЗ. Для досягнення поставленої мети використано такий метод як панель роздрібною торгівлі (роздрібний аудит), основні переваги якого — це інформативність, оперативність та економічність. Саме необхідність інформаційної підтримки управлінських рішень у галузі оптимізації товарної, цінової та збутової політики фармацевтичних підприємств обумовлює актуальність проведення роздрібного аудиту. Отримані результати використовуються як для розвитку виробництва та збуту ЛЗ, регулювання їх асортименту, так і для удосконалення забезпечення маркетинговою інформацією державного та регіонального рівнів управління фармацією.

Як метод дослідження аудит роздрібною мережі (retail audit) передбачає моніторинг різних параметрів товару, представленого в роздрібній мережі (асортимент, ціна, обсяги продажу, наявність у місцях продажу) та обліку діяльності конкурентів. Принципи проведення роздрібного аудиту знаходяться у тісному взаємозв’язку з методологічними основами маркетингу. А отже основними складовими є загальнонаукові, аналітико-прогностичні та методичні підходи і прийоми [1, 11-14].

Роздрібний аудит фармацевтичного ринку надає фірмі-замовнику низку переваг, серед яких постійне дослідження кон’юнктури ринку та прийняття управлінських рішень для усунення проблемних ситуацій. Також вагомим є аудит роздрібних цін, аналіз збуту, попиту та споживання лікарських засобів; оцінка діяльності медичних чи торговельних представників, розроблення програм заохочення оптово-роздрібних торговців, контроль за ефективністю реклами тощо. Заслужує на увагу можливість отримання інформації про продажі бестселерів регіонального фармацевтичного ринку. Окрім цього, під час аудиту проводиться перевірка асортименту продукції з позицій його викладки та інформаційно-рекламного забезпечення.

Основним інформаційним продуктом є постійно поновлювана база даних, яка містить результати проведення аудиту роздрібною торгівлі. План проведення роздрібного аудиту залежить від

Таблиця 1

## План проведення роздрібного аудиту

Етап	Зміст етапу	Особливості проведення аудиту
I. Визначення проблеми та цілей аудиту	Визначення потреби у проведенні дослідження. Формулювання конкретних цілей та завдань дослідження	Мета: визначення місткості та частки ринку, аналіз ринкових цін, контроль заходів щодо формування попиту та стимулювання збуту, порівняння рівня представленості товару власне в аптеці, яка є замовником дослідження, та в її конкурентів, обґрунтування заходів для більш ефективного збуту тощо
II. Розробка плану проведення роздрібного аудиту	Вибір методів збору, типу необхідної інформації та джерел її отримання. Вибір об'єктів аудиту та визначення обсягу вибірки	Методологія збору первинної інформації: сенсус, панель (додатково: експертне інтерв'ю, метод фокус-груп, спостереження, картографування, опитування, експеримент та ін) Джерела інформації: виробник, мережа роздрібної торгівлі, дані митної статистики. Вибірка повинна представляти репрезентативну ілюстрацію генеральної сукупності
III. Реалізація плану	Збір, систематизація та аналіз даних	Основними напрямками проведення роздрібного аудиту ЛЗ (в натуральних одиницях, у грошовому еквіваленті) є: структура продажу ЛЗ (при виборі класифікації ЛЗ (наприклад, АТС у системі ВООЗ чи ЕРhMRA), за якою буде проводитися дослідження, необхідно враховувати, що між класифікаціями існують певні відмінності, а дані, отримані при їх використанні, порівнювати не можна); структура продажу ЛЗ в межах фармакотерапевтичних груп за діючою речовиною; визначення частки ринку виробників ЛЗ (імпортного чи вітчизняного виробництва) та країн-постачальників фармацевтичної продукції; встановлення препаратів-лідерів за торговими найменуваннями; розрахунок питомої ваги лікарських форм в асортименті ЛЗ; аналіз цінової сегментації тощо
VI. Оцінка, інтерпретація систематизованої інформації	Обробка результатів аудиту, формулювання висновків. Підготовка та подання підсумкового звіту	Формулювання висновків і результатів та їх використання. Оцінка результатів проведених заходів, здійснених на основі досліджень (зворотний зв'язок)

потреб замовника, але обов'язково охоплює визначення цілей та завдань, необхідну кількість об'єктів дослідження; термін його проведення та кінцеву форму звіту (табл. 1). Таким чином, послідовність виконання аудиту передбачає низку етапів, на першому з яких необхідно сформулювати цілі та завдання дослідження. Наступним є вибір методів та об'єктів аудиту. Після визначення строків роздрібного аудиту проводяться безпосередні дослідження та аналіз інформаційного масиву. Заключним етапом є складання та оформлення звіту, розробка та надання рекомендацій.

Практичну апробацію плану проведення роздрібного аудиту ми здійснили на прикладі ринку гормональних ЛЗ. У статті наводиться фрагмент проведеного аналізу сегменту препаратів, які відносяться до групи D07 (глюкокортикостероїди для місцевого лікування захворювань шкіри), L02 (протипухлинні гормональні препарати), H (гормональні препарати для системного використання (крім статевих гормонів), G03 (статеві гормони), A10A (інсуліни). Аналіз здійснено на підставі даних компанії RMBC про роздрібну реалізацію гормональних ЛЗ в 25 регіонах України на основі накладних 1392 аптек за 2004-2005 рр.

Аудит фармацевтичного ринку передбачає встановлення обсягів реалізації ЛЗ, динаміку та прогноз розвитку ринкової кон'юнктури і має елементи класичного маркетингового дослідження.

Встановлено, що у структурі продажу гормональних ЛЗ, яка склалася в Україні в 2005 р., найбільшу питому вагу (ринкову частку) має група G03 — 49,0%. У межах цієї групи 44,0% продажу складає реалізація таких препаратів як “Дюфастон”, “Діане-35”, “Логіст”, “Жанін” та “Постинор”. Незначний обсяг продажу протипухлинних гормональних препаратів та інсулінів пояснюється їх використанням у лікувально-профілактичних закладах.

Сталою є структура ринку гормональних препаратів за лікарськими формами: лише на 2,0% зросла частка гормональних ліків у формі таблеток, драже та капсул. Незначно скоротилася частка м'яких лікарських форм (мазі, креми, гелі, лініменти) (-2,0%), ін'єкційних форм (розчинів для ін'єкцій, порошків для приготування суспензій та розчинів для ін'єкцій) (-1,0%). На 0,8% знизився обсяг продажу твердих вагінальних форм (таблетки, капсули).

Практично незмінним залишається рейтинг провідних виробників (табл. 2), серед яких перші позиції належать фірмам “Shering AG” (Німеччина) (частка в обсязі реалізації зросла порівняно з 2004 р. на 1,8%) та “Gedeon Richter” Ltd. (Угорщина) (зростання обсягу продажу склало 0,8%). Скоротилася частка у структурі ринку гормональних ліків “Jelfa S.A.” (Польща) (на 0,6%), Berlin-Chemie AG/Menarini “Group” (Німеччина) і BAT

Таблиця 2

Провідні виробники гормональних ЛЗ та препарати-лідери в їх асортименті

Назва виробника та країна	Частка в загальному обсязі реалізації, %		Препарати, які входять у десятку лідерів за обсягами реалізації			
	2004	2005	2004		2005	
			назва препарату	частка в загальному обсязі реалізації, %	назва препарату	частка в загальному обсязі реалізації, %
Shering AG (Німеччина)	18,1	19,9	Діане-35	3,9	Діане-35	4,1
			Логест	3,9	Логест	3,8
			Жанін	3,3	Жанін	3,8
Gedeon Richter Ltd. (Угорщина)	11,9	12,7	Постинор	3,0	Постинор	4,0
Shering Plough (США)	8,6	8,8	Дипроспан	2,9	Дипроспан	3,1
Solvay Pharmaceuticals (Німеччина)	5,9	6,7	Дюфастон	5,5	Дюфастон	6,0
Berlin-Chemie AG/Menarini Group (Німеччина)	6,8	6,4	L-Тироксин	3,1	L-Тироксин	2,6
			Йодомарин 200	2,2	Йодомарин 200	2,5
Organon International (Нідерланди)	5,5	5,4	Марвелон	2,0	Марвелон	1,6
Laboratories Besins-Iscovesco (Франція)	3,5	3,6	Утрожестан	2,2	Утрожестан	2,3
Jelfa S.A. (Польща)	4,1	3,5	—	—	—	—
ЗАТ “Дарниця” (Україна)	3,6	3,3	—	—	—	—
ВАТ “Нижфарм” (Росія)	2,8	2,4	—	—	—	—

“Нижфарм” (Росія) (на 0,4%), Organon International (Нідерланди) (на 0,1%). На 0,3% скоротилася питома вага гормональних ЛЗ виробництва ЗАТ “Дарниця” — єдиного вітчизняного представника в десятці провідних. Частка десяти провідних виробників гормональних ЛЗ за 2005 р. склала більше 70,0% загального обсягу продажу.

У табл. 2 наводиться інформація щодо препаратів, які займають лідируючі позиції у структурі продажу і забезпечують 33,0% аптечного продажу гормональних ЛЗ. Безумовним лідером є препарат “Дюфастон”, обсяг реалізації якого у 2005 р. зріс на 23,0% порівняно з 2004 р. Найбільше препаратів-лідерів у своєму асортименті мають “Shering AG” (Німеччина) (препарати “Діане-35”, “Логест”, “Жанін”) та Berlin-Chemie AG/Menarini “Group” (Німеччина) (“L-Тироксин” та “Йодомарин 200”).

Слід зазначити, що в групі D07 (глюкокортико-стероїди для місцевого лікування захворювань шкіри) протягом двох останніх років лідером продажу є препарат “Синафлан”, частка якого, незважаючи на незначне скорочення (0,8%), є найбільшою і становить 8,3%. Також у цій групі за рейтингом друге та третє місця займають препарати “Тридерм” і “Флуцинар”, яким належить по 6,6% обсягів реалізації. Збільшилися порівняно з 2004 р. обсяги продажу препаратів “Кремген” (+41,0%) і “Тридерм” (+33,0%).

Група L02 (протипухлинні гормональні препарати) представлена в найбільшій кількості пре-

паратом “Тамоксифен”, який має частку 28,9% продажу і другий рік поспіль є лідером у групі навіть після зменшення ринкової частки на 3,6%. Взагалі, за рахунок таких препаратів як “Тамоксифен”, “Фарестон” і “Фемара” формується 53,0% продажу препаратів цієї групи.

Найбільш динамічним є десяток провідних ЛЗ групи Н (гормональні препарати для системного використання (крім статевих гормонів)). За обсягами роздрібної реалізації з незначним відривом лідирують “Дипроспан” і “L-Тироксин” (відповідно 12,9% та 12,5%), за якими слідують з майже рівними частками “Йодомарин 200” і “Дексаметазон” (відповідно 10,7% і 10,5%). Порівняно з 2004 р. значно зросли обсяги реалізації “Йодомарину 100” і “Кеналогу”, які зайняли в 2005 р. за рейтингом відповідно 6 та 10 місце.

У групі A10A (інсуліни) перші позиції належать “Актрапіду НМ”, “Інсуліну Протафан НМ пенфіл”, які збільшили ринкову присутність відповідно на 42,0% та 32,0%. Знизив показник рейтингу з першого місця у 2004 р., маючи 25,4% загального обсягу аптечного продажу, до четвертого у 2005 р. такий препарат як “Б-інсулін С.Ц.” фірми “Berlin Chemie”, частка якого на час дослідження склала лише 8,1%.

До групи G03 (статеві гормони) увійшли сім препаратів, які є в десятці провідних торговельних найменувань за обсягами реалізації серед гормональних ЛЗ, охоплених даним дослідженням. Новими представниками вибірки є препарати “Яри-

на” (встановлено зростання обсягу реалізації в 7,5 разів) та “Овестин” (зростання продажу цього ЛЗ склало 51,0%).

Таким чином, аналізуючи отримані результати, аптечне підприємство може визначити наступні показники: темпи зростання (спадання) обсягів реалізації для фармакотерапевтичних груп, за МНН і торговими найменуваннями; ринкову частку фірми-виробника; питому вагу фармакотерапевтичної групи взагалі, окремо взятого ЛЗ у структурі реалізації препаратів. Наступними напрямками досліджень за результатами аудиту можуть бути: аналіз доступності ЛЗ за ціною (проведення цінового позиціонування); визначення ставлення споживачів до торгових марок (так звана споживацька лояльність); прогнозування місткості та еволюції ринку та його окремих сегментів; обґрунтування необхідного рівня запасів у торгових точках тощо.

#### ВИСНОВКИ

1. Охарактеризовано особливості етапів роздрібного аудиту та переваги його застосування.

Проведено дослідження роздрібною реалізації на прикладі асортименту гормональних ЛЗ відповідно до запропонованого плану. Визначено, що на вітчизняному ринку найбільшими обсягами реалізується продукція фірм “Shering AG” (Німеччина) та “Gedeon Richter Ltd.” (Угорщина).

2. В межах структури ринку гормональних препаратів за лікарськими формами виокремлені асортиментні позиції з найбільшою питомою вагою за рівнем продажу. На підставі отриманих результатів встановлена структура продажу та препарати-лідери досліджуваних груп. Перші десять препаратів забезпечують 33,0% аптечного продажу гормональних ЛЗ, серед яких провідним є препарат “Дюфастон”. У структурі роздрібною реалізації перші позиції належать препаратам G03 (статеві гормони), частка яких становить 49,0%.

3. Результати діагностики ринкової ситуації на прикладі гормональних ЛЗ використовуються для оцінки маркетингової стратегії фірми, удосконалення системи планування закупок та продажу тощо.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Аудит фарминдустрии 2003 года в таблицах. По матер. статьи Trombetta Bill. *Industry Audit: Running the Numbers on Pharma's Top Performers / Pharmaceutical Executive*, 1 сент. 2004 г. // *Провизор*. — 2005. — №4. — С. 3-5.
2. Аудит фарминдустрии 2004 года в таблицах. По материалам статьи Trombetta Bill. *Industry Audit / Pharmaceutical Executive*, 1 сент. 2005 г. // *Провизор*. — 2005. — №18. — С. 20-21.
3. Божук С.Г., Ковалик Л.Н. *Маркетинговые исследования*. — С.Пб.: Питер, 2003. — 298 с.
4. Гаркавенко С.С. *Маркетинг: Підруч.* — 4-те вид. доп. — К.: Лібра, 2006. — 720 с.
5. Листопад А. // *Провизор*. — 1999. — №14. — С. 31-36.
6. Листопад А. // *Провизор*. — 2000. — №20. — С. 10-12.
7. Перцев И.М., Деримедведь Л.В., Халеева Е.Л., Чуешов О.В. // *Провизор*. — 2002. — №7. — С. 39-40.
8. Пушак К.І., Заліська О.М. // *Фармац. журн.* — 2005. — №5. — С. 22-26.
9. Churchill G.A. *Marketing research: methodological foundations*. — 6 Ed. — Chicago: Dreden, 1995. — 748 p.
10. Day G.S. // *J. of Marketing*. — 1994. — №58. — P. 37-52.
11. Etzel M.J., Bruce J.W., Stanton W.J. *Marketing*. — 11 Ed. — Boston (Mass.): McGraw-Hill: Irwin, 1997. — XXI. — 624 p.
12. McQuarrie E.F. *The market research toolbox. A concise guide for beginner*. — Sage Publication, Inc. — 2005. — 176 p.
13. Perreault W.D., McCarthy E.J. *Basic marketing: A global managerial approach*. — 12 Ed. — Chicago: Irwin, 1996. — XXVII. — 834 p.
14. *Sales management: Concepts, practices, and cases / E.M.Johnson, D.L.Kurtz, E.E.Shedding*. — 2nd Ed. — New York: McGraw-Hill, Inc., 1994. — 564 p.
15. Sudman S., Blair E. *Marketing research: A problem solving approach*. — Boston: McGraw-Hill, 1998. — XLI. — 737 p.

УДК 615.12: 615.357: 338

АУДИТ РОЗНИЧНОЇ РЕАЛІЗАЦІЇ ГОРМОНАЛЬНИХ ЛЕКАРСТВЕНИХ СРЕДСТВ

З.Н.Мнушко, В.В.Преснякова

Одним из наиболее информативных маркетинговых подходов к анализу фармацевтического рынка является такой метод исследования, как панель розничной торговли. В статье систематизированы направления и преимущества проведения розничного аудита. Предложен поэтапный план проведения розничного аудита. Приведены результаты маркетингового исследования рынка гормональных препаратов. Установлено, что наибольший удельный вес имеют препараты, содержащие половые гормоны (49,0%). Препаратами-лидерами по объемам реализации являются “Дюфастон” и “Диане-35”. Доля десяти ведущих производителей гормональных лекарственных средств в 2005 году составила более 70,0% общего объема продаж. Полученные результаты используются для изучения конъюнктуры рынка лекарственных средств, прогноза объемов продаж и сегментации рынка и т.д.

UDC 615.12: 615.357: 338

AUDIT OF RETAIL REALIZATION OF HORMONAL MEDICATIONS

Z.N.Mnushko, V.V.Presnyakova

One of the most informative marketing approaches to the analysis of the pharmaceutical market is such research method as the retail trade panel. Directions and advantages of carrying out the retail audit have been systematized in the article. The stage-by-stage plan of carrying out the retail audit has been offered. The results of the marketing research of the hormone drugs market have been given. It has been found that the medicines containing sexual hormones (49,0%) have the greatest specific gravity. “Dufaston” and “Diane-35” are the top drugs by the volumes of realization. The share of ten leading manufacturers of hormone medications in 2005 comprised more than 70,0% of the total amount of sales. The results obtained are used for studying the drug market conjuncture, the forecast of the sales volumes and the market segmentation, etc.

# ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

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

УДК 615.28:547.856.1

## АНТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ ПОХІДНИХ N-(4-ОКСО-3,4-ДИГІДРОХІАЗОЛІН-3-ІЛ) СУКЦИНАМІНОВОЇ КИСЛОТИ

І.Л.Дикий, Н.І.Філімонова, П.С.Арзуманов, В.П.Черних, Л.А.Шемчук

Національний фармацевтичний університет

**Вивчена антимікробна активність як моно-, так і біспохідних N-(4-оксо-3,4-дигідрохіазолін-3-іл)сукцинамінової кислоти, одержаних на основі 3-сукцинімідо-4-оксо-3,4-дигідрохіазоліну. Встановлено, що синтезовані сполуки характеризуються спрямованою, подвійною або багатоспектральною дією у відношенні простих та складних асоціацій піогенних бактерій та патогенних грибів.**

Досвід використання похідних 4-оксо-3,4-дигідрохіазоліну в якості антимікробних [12], протипаразитарних та жарознижуючих препаратів [13] має вікову історію. На сьогодні вже знайдена та досліджена велика кількість як природних, так і синтетичних похідних цієї гетероциклічної системи. З цим пов'язано й розширення їх спектра біологічної дії — доведена притаманність проти-запальної [10], антиалергічної [11], снодійної, седативної [15], антиконвульсійної [9] активності. Отже, метою нашого дослідження стало вивчення антимікробних властивостей похідних N-(4-оксо-3,4-дигідрохіазолін-3-іл)сукцинамінової кислоти і залежності направленості антимікробної дії від хімічної будови молекули.

У загальній структурі лікарських препаратів питома вага належить антиінфекційним засобам, що багатовекторно пов'язано з широкою різноманітністю інфекційних захворювань бактеріальної, грибкової та вірусної етіології [4]. У зв'язку з цим моніторинговий скринінг наявності антимікробного потенціалу нових синтезованих сполук віднесено до регламентних характеристик у чинних методах їх доклінічного фармакологічного дослідження. За визнаною схемою дослідження біологічних властивостей речовин, сполук та препаратів проводиться з використанням теоретичного прогнозу та експериментальних даних у системі "хімічна структура — біологічна дія" [3, 8]. Такий підхід був застосований нами при дослі-

дженні ацильних похідних 3-аміно-4-оксо-3,4-дигідрохіазоліну (1). У результаті ацилювання (1) бурштиновим ангідридом одержано 3-сукцинімідо-4-оксо-3,4-дигідрохіазолін (2), який був використаний для синтезу як моно- (3-9), так і біспохідних (10, 11) N-(4-оксо-3,4-дигідрохіазолін-3-іл)сукцинамінової кислоти [7].

### Матеріали та методи

Об'єкти дослідження — похідні N-(4-оксо-3,4-дигідрохіазолін-3-іл)сукцинамінової кислоти (3-11) [7].

Антимікробну активність синтезованих сполук вивчали методом двократних серійних розведень у рідкому поживному середовищі [2]. Як мікробіологічну модель у роботі використано референтні культури штамів *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *B. subtilis* ATCC 6633, *C. albicans* ATCC 885653.

### Результати та їх обговорення

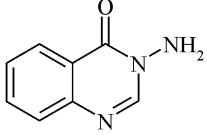
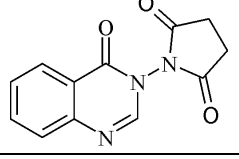
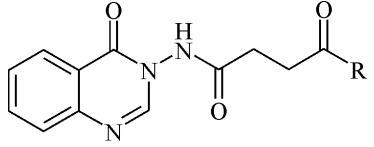
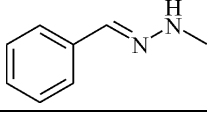
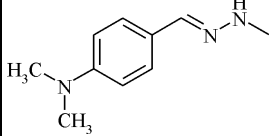
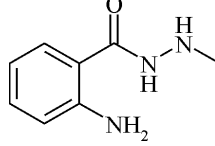
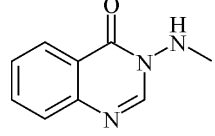
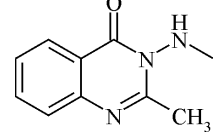
Аналіз отриманих результатів узагальнений у таблиці, дані якої свідчать про наявність антимікробних властивостей досліджуваних речовин. При цьому встановлено, що варіювання заміників у структурі 3-аміно-4-оксо-3,4-дигідрохіазоліну суттєво впливає як на рівень, так і на спектр антимікробної активності.

Клінічна мікробіологія стверджує, що найбільш перспективними слід вважати ті синтетичні речовини, які виявляють спрямовану антимікробну дію [6]. Це аргументується тим, що за умов такої дії синтезованих сполук обмежується або зовсім виключається їх здатність порушувати фізіологічний мікробіоценоз організму з виникненням дисбіозів з проблематичними хіміотерапевтичними вирішеннями.

Виходячи з цього, був проаналізований результативний склад даних таблиці, які свідчать, що наявність незаміщеної аміногрупи в структурах 3-аміно-4-оксо-3,4-дигідрохіазоліну (1) та гідрозиду N-(4-оксо-3,4-дигідрохіазолін-3-іл)сукцин-

Таблиця

Результати досліджень антимікробної активності похідних  
N-(4-оксо-3,4-дигідро-хіназолін-3-іл)сукцинамінової кислоти, n=6

№	R	Концентрація, мг/мл	Мінімальна пригнічуюча концентрація, мг/мл				
			S. aureus	E. coli	B. subtilis	P. aeruginosa	C. albicans
1		10	на рівні контролю	на рівні контролю	на рівні контролю	0,62±0,05	на рівні контролю
2		10	1,25±0,28	на рівні контролю	на рівні контролю	на рівні контролю	на рівні контролю
							
3	-OH	10	1,25±0,16	на рівні контролю	на рівні контролю	на рівні контролю	на рівні контролю
4	-NHC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	10	на рівні контролю	на рівні контролю	на рівні контролю	0,62±0,07	0,62±0,10
5	-NH <sub>n</sub>	10	на рівні контролю	на рівні контролю	1,25±0,25	на рівні контролю	на рівні контролю
6	-NHNH <sub>2</sub>	10	на рівні контролю	на рівні контролю	на рівні контролю	0,62±0,07	на рівні контролю
7		10	1,25±0,25	на рівні контролю	0,62±0,08	на рівні контролю	на рівні контролю
8		2	0,125±0,06	на рівні контролю	0,25±0,03	на рівні контролю	на рівні контролю
9		10	на рівні контролю	0,62±0,12	1,25±0,35	на рівні контролю	на рівні контролю
10		10	0,62±0,08	0,62±0,10	1,25±0,04	на рівні контролю	на рівні контролю
11		2	0,125±0,06	0,125±0,04	0,125±0,04	0,125±0,07	на рівні контролю

амінової кислоти (6) надає їм спрямованої антимікробної дії у відношенні синьогнійної палички. Останнє має непересічне значення, виходячи

з того, що синьогнійна паличка, відрізняючись природною стійкістю до антибіотичних та хімотерапевтичних препаратів інших груп [5], етіологіч-



но визначає найбільш проблемні гнійно-запальні та некротичні захворювання. Заради об'єктивності слід зазначити, що аналізовані похідні не вирізняються вираженою активністю. Проте, з хімічної точки зору, слід враховувати перспективність подальшого поглибленого дослідження похідних цього ряду з метою синтетичного відтворення більш активних діючих речовин для створення на їх основі високоактивних антимікробних препаратів спрямованої дії на синьогнійну паличку.

Серед досліджених похідних 3-аміно-4-оксо-3,4-дигідрохіназоліну слід відзначити 3-сукцинімідо-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін (2) та N-(4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-3-іл)сукцинамінову кислоту (3), які виявляють спрямовану дію на представника піогенних стафілококів. Тому зазначимо, що за винятком окремих представників чинної номенклатури антимікробних препаратів лише деяким з них притаманна спрямованість антистафілококової дії. Враховуючи те, що у ХХ сторіччі саме стафілококові інфекції були визнані його "чумою", і зараз стафілококи етіологічно визначають розвиток важких локалізованих та системних захворювань на рівні немовлят та обумовлюють виникнення обструктивних бронхітів, пневмоній, диспепсій та поширених інфекційний алергічних дерматитів [14]. У цьому аспекті є перспективність отриманих результатів для подальшого пошуку високоєфективних протистафілококових препаратів у даному ряду.

Бензиламід N-(4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-3-іл)сукцинамінової кислоти (5) привертає увагу завдяки спрямованій антимікробній дії відносно сінної палички; аргументом цьому є його відношення до спороутворюючих представників бактерій. У зв'язку з цим ймовірно, що при подальшому поглибленому дослідженні бензиламід (5) буде виявляти активність не тільки до *B. subtilis*, але й до поширеної номенклатури збудників анаеробної інфекції, які за своєю морфологією поділяються на клостридії і бацили та етіологічно визначають газову гангрену, правець та ботулізм. Також слід наголосити, що хоча вказані збудники обумовлюють токсемії летального перебігу, у хіміотерапевтичному плані фармація опирається лише на поодиноких представників препаратів зазначеної дії.

При аналізі експериментальних даних слід особливо відмітити пропіламід N-(4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-3-іл)сукцинамінової кислоти (4). Це пов'язано з його здатністю виявляти відносно рівнем, але значиму активність як проти синьогнійної палички, так і *S. albicans*, які зазвичай дисбіотично ускладнюють хіміотерапію гнійно-запальних захворювань [1]. Серед сполук, які виявляють подвійний спектр антимікробної активності у відношенні кишкової та сінної паличок, певну увагу за своєю перспективністю представляє 2-амінобензоїлгідрозид N-(4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-3-іл)сукцинамінової кислоти (9).

Бензиліденгідрозиди N-(4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-3-іл)сукцинамінової кислоти (7, 8), безумовно, перспективні у плані прогностичного визначення. Це пов'язано з тим, що вони відрізняються спрямованою бактерицидною дією на грампозитивні піогенні мікроорганізми, а саме на *S. aureus* та сінну паличку.

Виходячи з того, що гнійно-запальні захворювання мають поліетіологічну структуру у вигляді простих та складних асоціацій піогенних бактерій та мікст, безумовно, перспективними для подальших хімічних та мікробіологічних досліджень є N,N'-ди(4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-3-іл)сукцинамід (10) та N'-(4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-3-іл)амід N-(2-метил-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-3-іл)сукцинамінової кислоти (11). Вони виявляють широкий спектр рівноцінновиявленої активності відносно грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів.

#### ВИСНОВКИ

1. Моно- і біспохідні N-(4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-3-іл)сукцинамінової кислоти, одержані на основі 3-сукцинімідо-4-оксо-3,4-дигідрохіназоліну, виявляють спрямовану антимікробну дію.

2. Спрямованість антимікробної дії синтезованих та досліджених сполук залежить від заміників і може проявлятися спрямовано, подвійно або багатоспектрально у відношенні простих та складних асоціацій піогенних бактерій та патогенних грибів.

3. Сполуки (10, 11) можна віднести до перспективних антимікробних речовин з широким спектром антимікробної дії.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Менишков Д.Д., Евдокимова Н.В., Груненко І.В. // *Антибиотики и химиотерапия*. — 2002. — Т. 47, №8. — С. 12-15.
2. *Микробиология* / И.Л.Дикий, И.И.Сидорчук, И.Ю.Холупяк и др. — Х.: Изд-во НФаУ, 2002. — 404 с.
3. Орлов В.Д., Липсон В.В., Иванов В.В. *Медицинская химия*. — Х.: Фолио, 2005. — 464 с.
4. Ребенок Ж.А. // *Антибиотики и химиотерапия*. — 2004. — Т. 49, №2. — С. 26-28.
5. Светухин А.М., Блатун Л.А., Ухин С.А. // *Антибиотики и химиотерапия*. — 2005. — Т. 50, №2-3. — С. 64-72.
6. Фомина И.П. // *Антибиотики и химиотерапия*. — 1999. — №8. — С. 18-22.
7. Шемчук Л.А., Черных В.П., Арзуманов П.С. и др. // *ЖОрХ*. — 2007. — Т. 43, вып. 4. — С. 395-399.
8. Anzali S., Barnickel G., Cezanne B. et al. // *J. Med. Chem.* — 2001. — Vol. 4 (15). — P. 2432-2437.



9. Archana Srivastava V.K., Ashok Kumar // *Eur. J. Med. Chem.* — 2002. — Vol. 37. — P. 873-882.
10. Daidon G., Raffa D., Plescia S., Mantione L. // *Eur. J. Med. Chem.* — 2001. — №36. — P. 737.
11. Dev S.S., Bhagovan R.M., Bahekar R.H. et al. // *Ind. J. Chem. B.* — 2001. — Vol. 40. — P. 813-815.
12. El-Meligic S., El-Ansary A.K., Said M.M., Hussein M.M. // *Ind. J. Chem. B.* — 2001. — Vol. 40. — P. 62-67.
13. Joseph P. Michel. // *Nat. Prod. Rep.* — 2001. — Vol. 18. — P. 543-559.
14. Pedreau-Remington F. // *Infect. Dis.* — 1996. — №4. — P. 162-164.
15. Shisokoo J., Shirsath S., Rathod J.S., Yande O. // *Eur. J. Med. Chem.* — 2000. — Vol. 35, №3. — P. 351-358.

УДК 615.28:547.856.1

АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ N-(4-ОКСО-3,4-ДИГИДРОХИНАЗОЛИН-3-ИЛ)СУКЦИНАМИНОВОЙ КИСЛОТЫ

И.Л.Дикий, Н.И.Филимонова, П.С.Арзуманов, В.П.Черных, Л.А.Шемчук

Изучена антимикробная активность как моно-, так и бис-производных N-(4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-3-ил)сукцинаминовой кислоты, полученных на основе 3-сукцинимидо-4-оксо-3,4-дигидрохиназолина. Установлено, что синтезированные соединения характеризуются направленным двойным или широкоспектральным действием по отношению к простым и сложным ассоциациям пиогенных бактерий и патогенных грибов.

UDC 615.28:547.856.1

THE ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF N-(4-OXO-3,4-DI-HYDROQUINAZOLIN-3-YL)SUCCINAMINIC ACID DERIVATIVES

I.L.Dikiy, N.I.Filimonova, P.S.Arzumanov, V.P.Chernykh, L.A.Shemchuk

The antimicrobial activity of both mono- and bisderivatives of the N-(4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-3-yl)succinamic acid obtained on the basis of 3-succinimido-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline has been studied. It has been found that all compounds synthesized are characterized by the directed, double or wide spectrum action in relation to the simple and complex associations of pyogenic bacteria and pathogenic fungi.

*3 нагоди присвоєння почесного звання  
“Заслужений діяч науки і техніки України”  
(Указ Президента України №135/2007 від 21.02. 2007 року).  
ЩИРО ВІТАЄМО НАШОГО КОЛЕГУ*

## **ТОЛОЧКА ВАЛЕНТИНА МИХАЙЛОВИЧА —**

завідувача кафедри управління та економіки фармації Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації, доктора фармацевтичних наук, заслуженого професора Національного фармацевтичного університету, засновника наукової школи, що нараховує 6 докторів і 28 кандидатів фармацевтичних наук, 3 магістрів фармації, автора 425 наукових і науково-методичних праць, серед яких 70 наказів МОЗ СРСР і України, а також наукових розробок, впроваджених у практичну медицину і фармацію, 60 навчально-методичних рекомендацій, 3 підручники, 15 практичних посібників, словників і довідників, 10 монографій.

*Зичимо міцного здоров'я, особистого щастя, благополуччя, натхнення і подальших успіхів у науково-педагогічній діяльності на користь вітчизняної фармацевтичної галузі і охорони здоров'я українського народу.*

*Ректорат Національного фармацевтичного університету,  
фармацевтична спільнота України,  
редколегія журналу “Вісник фармації”.*

Рекомендована д.м.н., професором І.Л.Диким

УДК 615.322:577.127.4:615.212:615.276

## ВИВЧЕННЯ АНТИЕКСУДАТИВНОЇ АКТИВНОСТІ ЕКСТРАКТІВ З НАДЗЕМНОЇ ЧАСТИНИ БУРЯКА ЗВИЧАЙНОГО

І.В.Сенюк

Національний фармацевтичний університет

**Буряк звичайний (*Beta vulgaris*) — широко відома та розповсюджена рослина, яка часто використовується в народній медицині як протизапальний засіб. Об'єктом дослідження було вибрано надземну частину (гичку) буряка звичайного, оскільки саме вона містить багатий комплекс біологічно активних речовин та, як правило, не використовується у народному господарстві (сільськогосподарські відходи). Проведені дослідження з виявлення протизапальної активності комплексів діючих речовин з гички буряка звичайного дозволили виявити рослинні екстракти з вираженим інгібуючим впливом на ексудативні прояви у вогнищі запалення. Активність даних екстрактів перевищувала активність препарату порівняння ортофену. Доведена залежність фармакологічного ефекту від хімічного складу екстрактів з буряка звичайного. Найбільш виражена антифлогогенна активність екстрактів обумовлена, ймовірно, наявністю фенольних сполук, насамперед, кумаринів, похідних флавіну та флавону.**

Впровадження ефективних по дії та нескладних у виробництві препаратів з лікарської рослинної сировини є актуальною проблемою фармації в Україні.

Великі природні запаси джерел одержання високоефективних препаратів у теперішній час використовуються недостатньо, тому доцільним було вивчення фармакологічної активності екстрактів з буряка звичайного. Ця сільськогосподарська рослина посідає одне з перших місць за площею культивування в Україні, що надає велику сировинну базу для промислового використання у виробництві лікарських засобів.

Буряк звичайний (*Beta vulgaris*) — дволітня трав'яниста рослина родини лободових (*Chenopodiaceae*). Як у листовій частині рослини, так і в коренеплоді міститься складний комплекс хімічних сполук, що обумовлюють цілющі властивості даної рослини [4, 10, 11].

Аналіз вітчизняної та іноземної літератури дозволив узагальнити відомості щодо фармаколо-

гічних властивостей окремих груп біологічно активних речовин (БАР), які входять до складу надземної частини буряка звичайного [13, 14]. Літературні дані свідчать, що буряк звичайний виявляє протизапальну активність, оскільки флавоноїди, що входять до хімічного складу БАР сировини, пригнічують фазу ексудації при запаленні. Також ця сировина містить кумарини та пектинові речовини, які також пригнічують запальні процеси в організмі [2, 5, 6, 7, 8, 9, 12].

Враховуючи це, ми вважали за доцільне вивчення антиексудативної активності екстрактів з надземної частини буряка звичайного, одержаних на кафедрі фармакогнозії НФаУ під керівництвом професора В.М.Ковальова.

### Матеріали та методи

В якості об'єктів дослідження використовували сухі та рідкі екстракти з гички буряка звичайного, які умовно позначили шифрами 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 та 8.

Екстракт буряка звичайного №1, одержаний з висушеної надземної частини рослини шляхом водного екстрагування. Проведений фіто-хімічний аналіз екстракту надав можливість встановити діючі речовини: кумарини (умбеліферон, іскопалетин, скопалетин, дафноретин); флавоноїди (похідні флавону та флавонолу); оксикоричні кислоти (хлорогенова та неохлорогенова кислоти); вуглеводи: фруктоза, глюкоза, сахароза, а також полісахаридний комплекс нерегулярної будови, який складається з залишків глюкози, галактози, арабінози, рамнози, галактуронової кислоти та арабіногалактину; органічні кислоти (шавлева, яблучна, лимонна); вільні амінокислоти (аланін, валін, гліцин, тирозин, аспарагін, глютамін, лейцин, ізолейцин, аспарагінова кислота,  $\alpha$ -аміномасляна кислота); бетаїн та бетанін, а також вітаміни (віт. С та віт. групи В). Екстракт №2 був одержаний з сухої сировини шляхом екстракції 85% етанолом. Основною діючою речовиною є полісахаридний комплекс, що являє собою гетерополісахарид нерегулярної будови. Екстракт №3 одержаний з сухої сировини шляхом екстракції

Таблиця

Антиексудативна активність екстрактів з буряка звичайного на моделі карагенінового набряку

Екстракт №	Доза, мг/кг	Величина набряку, умов.од. $M \pm m$	Довірчий інтервал при $P \leq 0,05$	Активність по відношенню до контролю, %
№1	10	23,3±0,9	21,1÷25,5	39,9
	50	25,7±1,2	22,8÷28,6	33,3
	100	14,0±1,6*	10,1÷17,9	63,3
	200	26,8± 0,8	24,9÷28,7	30
№2	10	37,1±1,4	33,7÷33,7	3,6
	50	29,7±1,1	27,0÷32,4	23
	100	34,0±2,3	28,9÷40,1	10,4
	200	27,7±1,5	24,0÷31,4	28
№3	10	30,7±20,1	25,6÷35,8	120,2
	50	30,0±0,8	28,1÷31,9	124
	100	21,0±1,8	16,6÷25,4	145,5
	200	27,7±1,3	24,5÷30,9	128
№4	10	27,9±2,4	22,1÷33,7	127,4
	50	34,3±2,1	29,2÷39,4	111
	100	10,0±1,2*	7,1÷12,9	174
	200	26,9±1,4	23,5÷30,3	130
№5	10	38,5±2,1	33,4÷43,6	100
	50	28,0±1,2	25,1÷30,9	127,4
	100	22,0±1,3	18,8÷25,2	142,8
	200	29,0±1,8	34,6÷43,4	98,7
№6	10	45,0±2,1	39,9÷50,1	83
	50	51,0±2,4	45,2÷56,8	68
	100	92,4±2,2	87,0÷97,8	-40
	200	70,8±3,1	63,2÷78,4	16
№7	10	33,9±1,6	30,9÷37,8	112
	50	34,0±2,0	29,1÷38,9	111,3
	100	33,7±2,1	28,6÷38,8	112,4
	200	44,6±2,3	39,0÷50,2	-84
№8	100	10,3±3,1	2,7÷17,9	173,3
Ортофен	8	20,0±0,9*	17,8÷22,2	148
Контроль		38,5±1,7	34,3÷40,7	100

Примітка: \* — розбіжність статистично достовірна по відношенню до контролю ( $P \leq 0,05$ ); В усіх дослідах різниця по відношенню до ортофену статистично недостовірна (при  $P \leq 0,05$ ).

85% етанолом з подальшою очисткою алюмінію оксидом ( $Al_2O_3$ ). Така технологія дала можливість значно знизити вміст поліфенольних сполук, пігментів та виділити очищений полісахаридний комплекс (80% по відношенню до інших складових рослинного екстракту). Екстракт №4, виділений з висушеної гички буряка, був оброблений 30% спиртом. Це дозволило зменшити вміст полісахаридів та підвищити вміст поліфенольних сполук (кумаринів, флавоноїдів та оксикоричних кислот). Екстракт №5 був одержаний з віджатого соку, діючі речовини якого осаджувались додаванням 85% спирту з подальшим випарюванням до повного видалення рідкої фази. Ця витяжка містить полісахаридний комплекс із домішками поліфенольних сполук. Екстракт №6 — сума пектинових речовин, виділених з гички буряка звичайного. Екстракт №7 (рідкий екстракт) одержаний екстрагуванням 85% спиртом сухих листків з подальшим випарюванням. З діючих речовин переважають поліфенольні сполуки. З гички буряка звичайного

також виділена індивідуальна речовина — бетаїн (екстракт №8).

Антиексудативний ефект рослинних екстрактів буряка звичайного вивчали на моделі гострого запального набряку, який викликали субплантарним введенням флогогену — карагеніну [1]. Досліди проводили на білих щурах вагою 180-220 г. Екстракти вводили у вигляді водних розчинів перорально в дозах 10, 50, 100 та 200 мг/кг. Контрольним тваринам вводили відповідний об'єм води. Через 1 год після введення розчинів під апоневроз задньої кінцівки щурів вводили 0,1 мл ін'єкції 1% розчину карагеніну. Через 4 год (максимум розвитку набряку) вимірювали об'єм здорової та ураженої кінцівки за допомогою механічного онкометра по А.С.Захаревському [3]. Величину набряку розраховували за різницею між об'ємами незапаленої та запаленої кінцівок. Антиексудативну активність екстрактів визначали за ступенем зменшення набряку у дослідних тварин у порівнянні з контрольними та виражали в про-

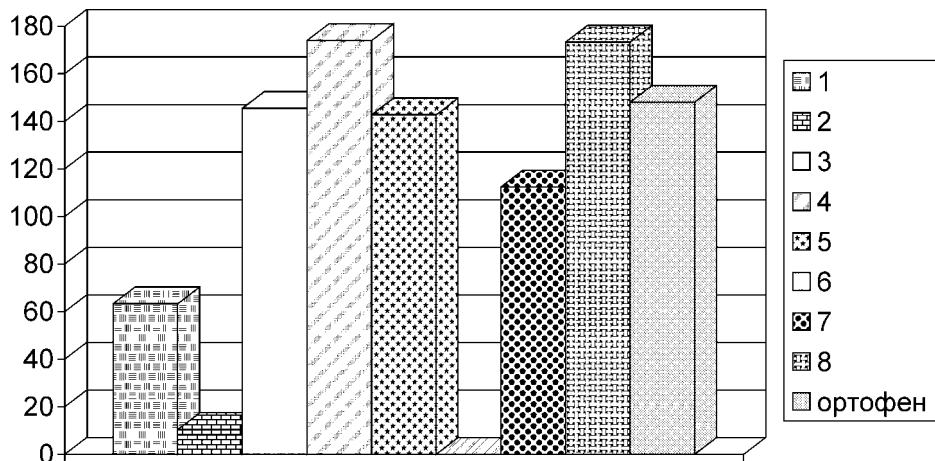


Рис. Антиексудативна активність екстрактів буряка звичайного в дозі 100 мг/кг.

центах. Як препарат порівняння використовували ортофен, який відноситься до групи нестероїдних протизапальних засобів та широко використовується в медичній практиці для лікування запалень різного генезу.

#### Результати та їх обговорення

Дані, отримані в експерименті, наведені в таблиці та на рисунку.

Порівняльний аналіз антифлогістичної активності досліджуваних екстрактів показав, що екстракт №1 викликав достовірно значуще зменшення набряку у всьому діапазоні доз, що вивчалися, але виразність ефекту не мала дозозалежного характеру. Так, у дозах 10 та 50 мг/кг протинабрякова активність екстракту №1 була практично співставлюваною (відповідно 39% та 33%). Максимальний антиексудативний ефект спостерігався в дозі 100 мг/кг (63%), а підвищення дози до 200 мг/кг призводило до зменшення здатності інгібувати (до 30%) розвиток набряку, викликаного карагеніном. У деякій мірі подібна картина впливу на ексудативне запалення притаманна й екстракту №5. Із збільшенням дози до 100 мг/кг фармакологічний ефект посилювався та складав 42,9%, а подальше збільшення дози до 200 мг/кг, навпаки, призводило навіть до зростання набряку запаленої кінцівки. У рослинного екстракту №2, що містить полісахаридний комплекс, антиексудативна активність не виявлялася в жодній з досліджуваних доз, спостерігалася лише несуттєве зменшення ексудації в дозі 200 мг/кг (28%). Рослинний екстракт №4, що являє собою комплекс поліфенольних сполук, в дозі 100 мг/кг виявляв суттєвий протизапальний ефект (активність складала 74% відносно контролю). Із підвищенням дози до

200 мг/кг спостерігалася тенденція до зниження активності (до 30%). Екстракт №6, що містить суму пектинових речовин буряка звичайного, не виявляв протизапальної активності, а навпаки посилював набряк кінцівки у всіх дозах. Екстракт №7 виявляв незначну антиексудативну активність, у всіх дозах вона складала 12% за виключенням дози 200 мг/кг — спостерігалася збільшення набряку кінцівки. Індивідуальна речовина буряка звичайного бетаїн (екстракт №8), виявляла максимальну протизапальну активність у дозі 100 мг/кг, зменшуючи набряк ураженої кінцівки на 73,3% проти контролю.

#### ВИСНОВКИ

Таким чином, проведені дослідження щодо виявлення протизапальної активності комплексів діючих речовин з гички буряка звичайного дозволили виявити рослинні екстракти №1 та №4, що чинять виразний пригнічуючий вплив на процеси ексудації у вогнищі запалення. При вивченні антиексудативної активності екстрактів буряка звичайного було встановлено зв'язок між фармакологічною дією та хімічним складом рослинних екстрактів. Активність екстрактів (№1, №4) перевищувала активність препарату порівняння ортофену, обумовлену наявністю поліфенольних сполук. Екстракти №5 та №7 виявляли помірну протизапальну активність, яка також була обумовлена незначним вмістом фенольних сполук. Екстракти №2 та №3, що містять полісахаридний комплекс, виявляють найменший протизапальний ефект та поступаються ортофену. При вивченні екстракту №6 не було виявлено антиексудативного ефекту, оскільки пектинові речовини, що входять до його складу, посилюють прояви ексудації у вогнищі запалення.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекоменд. / За ред. чл-кор. АМН України О.В. Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — 528 с.
2. Гарник Г.П., Літченко Ф.А. // Фітотерапія в Україні. — 1998. — №2-3. — С. 35-42.
3. Захаревский А.С. Влияние некоторых производных индола на нервную систему (антагонисты серотонина): Дис. ... канд. мед. наук. — Мн, 1962. — С. 78-80 (Методика).

4. Лад В., Фроули Д. *Травы и специи / Пер. с англ.* — М.: Самтва, 1997. — 302 с.
5. Чекман І.С. // *Фітотерапія в Україні.* — 2000. — №2. — С. 3-5.
6. Casagrande R., Georgetti S.R., Verri W.A.Jr. // *AAPS PharmSci Tech.* — 2006. — Feb 3; 7 (1). — P. E10.
7. Cerisbam M.B., Ceranger D.N., Leter D.J. // *Free Radic. Bio. Med.* — 1998. — Vol. 25. — P. 404-433.
8. Dequeker J., Hawkey C., Kahan A. et al. // *Br. J. Rheumatol.* — 1998. — Vol. 37. — P. 946-951.
9. Gulati N., Laudet B., Zohrabian V.M. // *Anticancer Res.* — 2006. — Var-Apr; (2A). — P. 1177-1181.
10. Hughes J.M., C.Ceay // *Proc. Nutr. Soc.* — 2001. — 15 p.
11. Kanner J., Harel R. // *J. of Agricultural Food Chem.* — 2001. — 49(11). — P. 5178-5185.
12. Middleton E.Jr. // *Adv. Exp. Med. Biol.* — 1998. — Vol. 439. — P. 175-182.
13. Xu Y.C., Yeung D.K., Man R.Y., Leung S.W. // *Mol. Cell. Biochem.* — 2006 May 12 [Epub ahead of print]Related Articles, Links.
14. Yamamoto Y., Oue E. // *Biosci. Biotechnol. Biochem.* — 2006. — Vol. 70, №4. — P. 933-938.

---

УДК 615.322:577.127.4:615.212:615.276

ИЗУЧЕНИЕ АНТИЭКСУДАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ  
ЭКСТРАКТОВ ИЗ НАДЗЕМНОЙ ЧАСТИ СВЕКЛЫ  
ОБЫКНОВЕННОЙ

И.В.Сенюк

Свекла обыкновенная (*Beta vulgaris*) — широко известное и распространенное растение, которое зачастую используется как противовоспалительное средство. Объектом исследования была выбрана надземная часть (ботва) свеклы обыкновенной, поскольку именно эта часть растения содержит богатый комплекс биологически активных веществ и, как правило, она не используется в народном хозяйстве (сельскохозяйственные отходы). Проведенные исследования по выявлению противовоспалительной активности комплексов действующих веществ из ботвы свеклы обыкновенной позволили выявить растительные экстракты с выраженным ингибирующим влиянием на экссудативные проявления в очаге воспаления. Активность данных экстрактов превышала активность препарата сравнения ортофена. Доказана зависимость фармакологического эффекта от химического состава экстрактов из свеклы обыкновенной. Наиболее выраженная антифлогенная активность экстрактов обусловлена, вероятно, наличием фенольных соединений, прежде всего кумаринов, производных флавина и флавонола.

---

UDC 615.322:577.127.4:615.212:615.276

THE STUDY OF ANTI-EXUDATIVE ACTIVITY OF THE  
EXTRACTS FROM BEET OVERGROUND PART

I.V.Senyuk

Beet (*Beta vulgaris*) is well-known and widespread plant that is often used as an anti-inflammatory agent. The beet overground part (beet tops) was chosen as the subject of investigation, since it is this part of the plant that contains a rich complex of biologically active substances and, as a rule, is not used in the national economy (agrowaste). The investigations performed in revealing the anti-inflammatory activity of the beet active substances complexes allowed revealing the plant extracts with a marked inhibiting effect on the exudative manifestations in the nidus of inflammation. The activity of these extracts was higher than of the reference medication ortophen. The dependence of the pharmacological effect on the chemical composition of the beet extracts has been proven. The most expressed antiexudative activity is likely to be stipulated by the presence of phenol compounds, mainly coumarins, derivatives of flavin and flavone.

Рекомендована д.м.н., професором І.М.Риженко

УДК 615.272.4: 615.451.1: 616.5-001.17

## ВПЛИВ МАЗІ “БІОФЛОРИН” НА МОРФОСТРУКТУРУ ШКІРИ В УМОВАХ АСЕПТИЧНОЇ ОПІКОВОЇ ТРАВМИ У ЩУРІВ

Л.В.Яковлєва, Ю.Б.Ларьяновська, О.В.Ткачова, Фаді Алі Саллуб

Національний фармацевтичний університет

Наведені результати вивчення морфоструктури опікової рани у щурів під впливом лікування новою маззю “Біофлорин” у порівнянні з відомою ранозагоювальною маззю “Альгофін”, яку використовують у медичній практиці для місцевого лікування опіків (ВАТ “ХФЗ Червона Зірка”). Згідно з отриманими результатами мазь “Біофлорин” стабілізує стан кровоносних судин у зоні ураження, запобігаючи подальшому розладженню місцевої гемодинаміки. Препарат не чинить стимулювального впливу на проліферативну активність клітин епідермісу, але впливає на проліферативну активність клітин дерми, внаслідок чого через 15 днів після утворення опікової рани формується більш повноцінний регенерат. За ефектом ранозагоювальної дії мазь “Біофлорин” випереджає препарат порівняння — мазь “Альгофін”. Отримані результати ефективності препарату при лікуванні опіків дозволяють прогнозувати перспективність подальших клінічних досліджень мазі “Біофлорин” з метою створення нового ранозагоювального засобу.

Згідно з даними медичної статистики в Україні щорічно до 50 000 пацієнтів звертаються за медичною допомогою з приводу опіків. Набагато більша кількість людей, які отримують поверхневі опіки в побутових умовах, взагалі не звертається до лікаря, самостійно приймаючи рішення, чим і як лікуватись [5, 9, 11].

Для лікування поверхневих опіків найбільш активно користуються попитом ті ранозагоювальні препарати, що відповідають основним медико-біологічним вимогам. Відповідно до цих вимог ранозагоювальний препарат місцевого призначення повинен забезпечувати багатоцільову дію (для І фази — антимікробна, протизапальна, дегідратаційна, знеболювальна дія) та відповідати патогенезу певної фази ранового процесу, не проявляти побічних ефектів, бути фармакоекономічно вигідним. Із врахуванням цих вимог у комплексній терапії ранового процесу доцільно використовувати препарати, створені з використанням при-

родної сировини. Природні компоненти, які входять до складу таких препаратів, завдяки широті фармакологічної дії та низькій токсичності виявляють комплексну дію і рідше викликають побічні реакції, ніж синтетичні засоби. Переваги фітопрепаратів також обумовлені тим, що їх природні компоненти містять комплекси біологічно активних речовин (БАР) у певних співвідношеннях, які сформувались у рослинах у процесі еволюції, і забезпечують високу біодоступність препаратів та їх більшу фізіологічну адекватність до людського організму.

З точки зору наукового пошуку перспективною є чисельна група біологічно активних сполук поліфенольної природи — дубильні речовини (ДР), оскільки їм притаманна протизапальна, антимікробна та в'язуча дії [1, 3, 6-8, 10]. Наявність цінних біологічно активних речовин у корі дуба широколистяного, а також достатня сировинна база стали передумовою для виділення нової біологічно активної субстанції екстракту кори дуба (ЕКД), а також розробки і фармакологічного вивчення ефективності нової ранозагоювальної мазі “Біофлорин”, до складу якої входить ЕКД.

Метою даної роботи було морфологічне дослідження лікувального ефекту нової мазі “Біофлорин” при опіковій травмі на 10-й та 15-й дні після термоураження у щурів. Препаратом порівняння служила відома ранозагоювальна мазь природного походження “Альгофін”, яку використовують у медичній практиці для місцевого лікування опіків (ВАТ “ХФЗ Червона Зірка”).

### Матеріали та методи

Асептичну опікову травму відтворювали у щурів на депільованій ділянці шкіри на спині, відступивши від хребта 1,5 см, під барбаміловим наркозом (внутрішньоочеревинне введення 0,8 мл 1% водного розчину барбамілу на 100 г маси тварини). Для моделювання опіків використовували прилад з установленою температурною шкалою та електропаяльником, на кінці якого кріпиться кругла металева пластина діаметром 2,5 см. Час експозиції нагрітої до 200°C контактної пластинки складав 4 с [2]. Даний метод дозволив сформувати



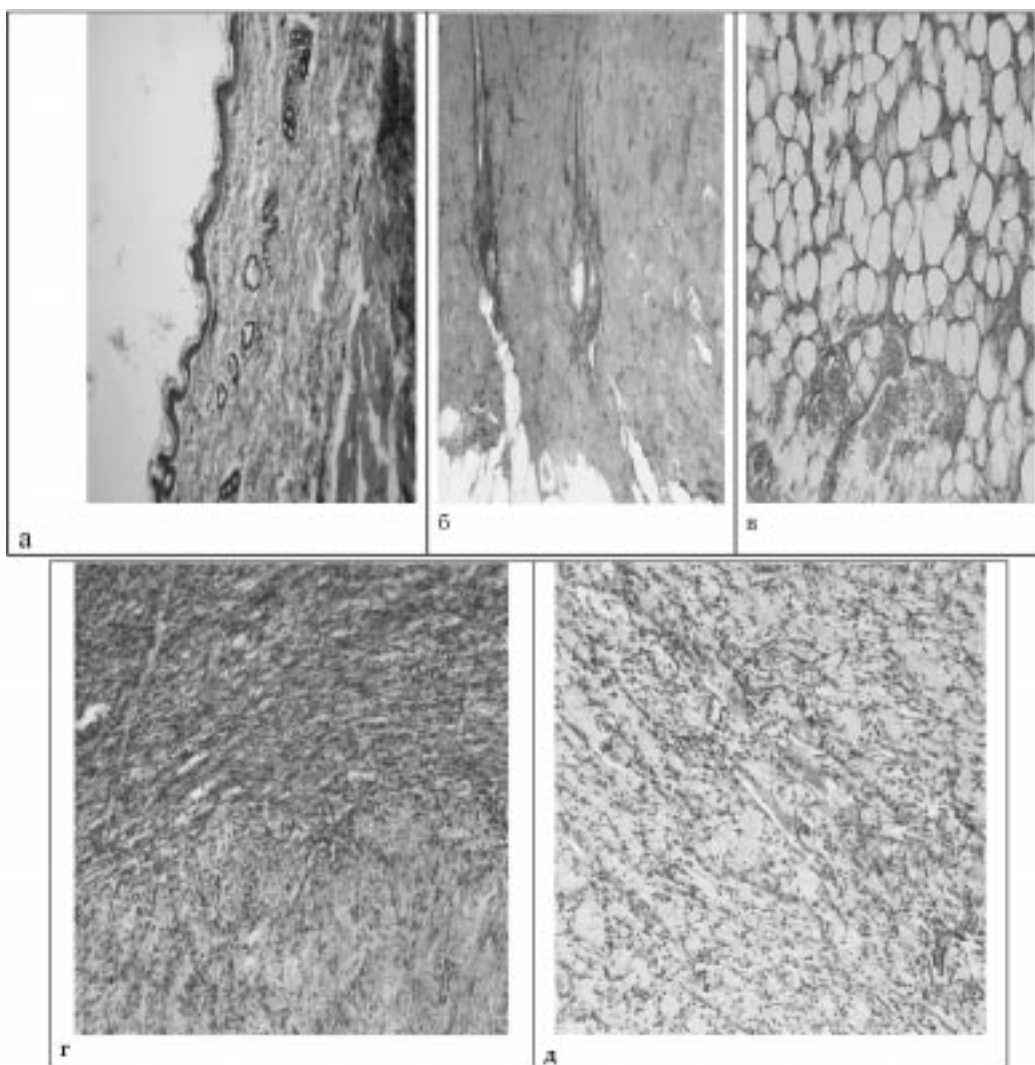


Рис. 1. Шкіра щура. Здорового (а), на 10-й день після опіку (б-д). Контрольна патологія — некроз дерми (б), некробіоз, крововиливи в підшкірній клітковині (в); Лікування — маззю "Біофлорин" (г), лікування маззю "Альгофін" (д) — формування грануляційної тканини у підшкірній клітковині; Гематоксилін-еозин. х150.

стандартні опіки за площею і глибиною ураження шкіри, що відповідали 2-му ступеню клінічної класифікації опіків. Усіх тварин поділили на 3-и групи: 1-ша — група контрольної патології, тварини якої не отримували лікування, тварин 2-ї та 3-ї груп лікували відповідно маззю "Біофлорин" та препаратом порівняння маззю "Альгофін". Гістологічні показники впливу мазей реєстрували 2 рази: на 10-й день і на 15-й день експерименту, для чого використовували по 6 тварин із кожної групи. Зразки тканин витинали безпосередньо з ділянки опікової рани та з прилеглих до неї ділянок здорової шкіри. Підготовку зразків до гістологічного дослідження проводили за загальноприйнятими методиками [4]. Огляд мікропрепаратів проводили на мікроскопі Micros 400. Мікрофотографування мікроскопічних зображень виконували на цифровому фотоапараті Nikon COOL Pix 4500. Фотознімки обробляли на комп'ютері Pentium 4 за допомогою програми Nikon View 5.

### Результати та їх обговорення

Як показало гістологічне дослідження, у всіх щурів з групи контрольної патології на відміну від здорової шкіри (рис. 1а) на місці нанесення термічної травми через 10 днів виявлено некроз епідермісу, сосочкового та сітчастого шарів дерми. Некротизовані тканини посилено пофарбовані еозином. Колагенові волокна спаяні в гомогенну масу, яка не містила клітинних елементів. Некротизовані також волосяні фолікули та сальні залози (рис. 1б). На межі дерми та підшкірної тканини (гіподерми) видно розмиті окреслення демаркаційного валу. Колагенові волокна сполучнотканинних перетинок, які розподіляють жирові ділянки гіподерми, набрякли, місцями зруйновані. Частина жирових клітин також зруйнована, на їх місці спостерігали утворені мікрокісти. Вся підшкірна жирова тканина помірно інфільтрована круглоклітинними елементами. Підлегли шари м'язів також інфільтровані недиференційованими кліти-



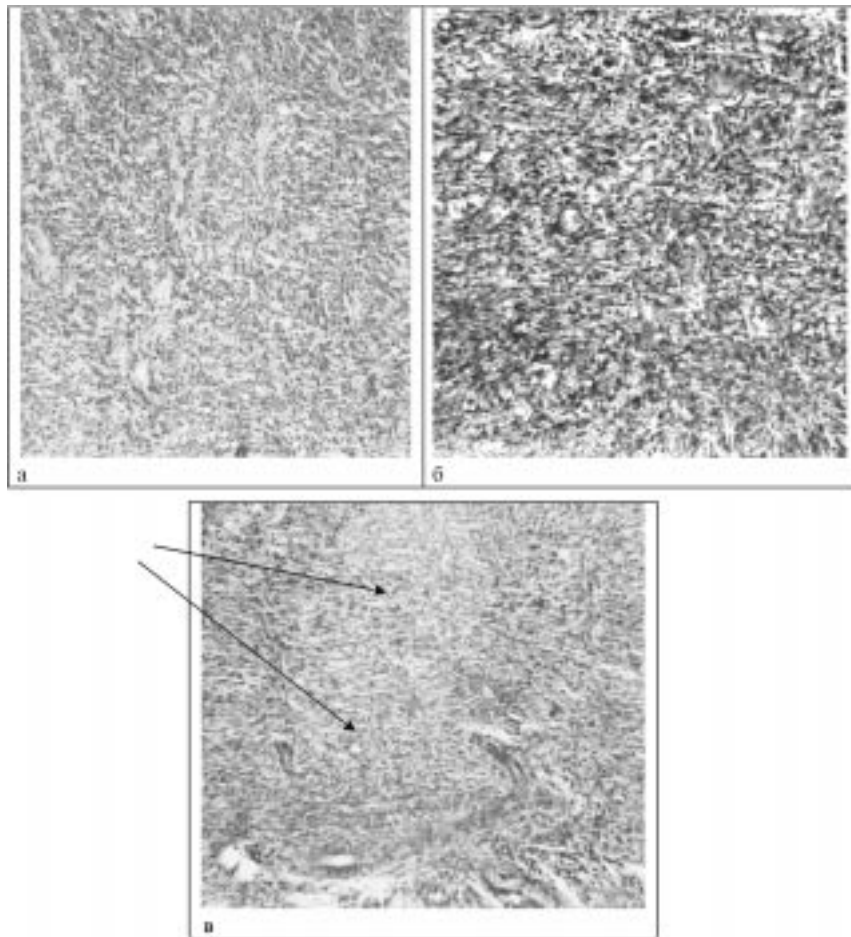


Рис. 2. Шкіра щура на 15-й день після опіку. Контрольна патологія — незріла грануляційна тканина (а). Лікування маззю “Біофлорин” — “дермоподібна” грануляційна тканина (б). Лікування маззю “Альгофін” — грануляційна тканина з хаотичними осередками волокноутворення (стрілка), значною кількістю клітин та судин (в). Гематоксилін-еозин. x150.

нами, часто фрагментовані. На межі гіподерми та м'язів виявлено малочисленні молоді фібробласти. В пухкій волокнистій сполучній тканині, підлеглий до шару м'язів, відмічено помірне збільшення клітинного вмісту. Капілярна сітка в верхніх відділах підшкірної тканини розширена, часто зруйнована, видно дрібні крововиливи. Кровоносні судини, розташовані в нижніх відділах гіподерми, також розширені, частина з них тромбована або не містить крові. Стінка деяких з них зруйнована (рис. 1в). На межі з зоною ураження (на неушкодженій ділянці шкіри) епітелій потовщений з помітним невеликим зростанням його у вигляді клину, що насувався на ранову поверхню. Він неміцний та легко відторгався разом з ділянкою некротизованої тканини.

Після 10-ти денного лікування маззю “Біофлорин” стан епідермісу, дерми, всіх її дериватів та інтенсивність крайової епітелізації у зоні опікової рани залишились подібними до контрольної патології. В той же час на відміну від контрольної патології в підшкірній тканині чітко видно досить великі ділянки грануляцій з добре сформованими молодими кровоносними судинами та проліферами фібробластів (рис. 1г). Грануляції часто роз-

повсюджувались і на фрагментовані м'язові волокна. В деяких ділянках межева пухка волокниста тканина набувала впорядкованого волокнистого характеру. Більша частина судин у різних шарах підшкірної тканини та підлеглих до неї тканин була в кращому стані, ніж у тварин контрольної патології: менш виразні тромбоз, кількість спорожнілих судин, руйнування судинної стінки, дрібні крововиливи. Об'єм підшкірної тканини у щурів, лікованих маззю “Біофлорин”, в 1,5-2,5 рази перевищував відповідний показник у групі тварин контрольної патології.

Препарат порівняння мазь “Альгофін” у перші 10 днів застосування впливав на стан опікової рани та підшкірної тканини практично аналогічно до мазі “Біофлорин” (рис. 1д).

Через 15 днів у всіх щурів групи контрольної патології спостерігався дефект ще значної глибини, відмічено секвестрацію некротизованих тканин. У той же час на поверхні дефекту залишився гнійний наліт. Уся ділянка опікової рани заповнена грануляційною тканиною. В одних тварин вона мала невелику кількість фібробластів та інших клітинних елементів, помірну кількість новоутворених кровоносних судин (рис. 2а), помічені та-

кож у зоні колишньої гіподерми між фрагментами м'язових волокон. Пухка сполучна тканина мала волокнистий характер. У інших тварин новоутворена тканина була значно менш зрілою. У ній спостерігали дрібні осередки нагноєння та інколи велетенські клітини. В усіх випадках по краях дефектів визначався невеликий епітелізований рубець.

На 15-й день лікування маззю “Біофлорин” глибина дефекту у 66,6% щурів була значно меншою, ніж у тварин контрольної патології, хоча за площею дефект не так виразно поступався контролю. Поверхня рани була більш очищена від некротичних залишок. Грануляції, що заповнювали дефект, у верхніх відділах вміщали велику кількість судин та клітинний матеріал, тонкі волокна. Нижні відділи складалися із сіткі волокон, яка за своєю будовою нагадувала розташування волокон у нормальній дермі. Серед цих пучків були видні жирові клітини та новоутворені кровеносні судини. В окремих ділянках рани “дермоподібна” будова простежувалася майже по всій глибині (рис. 2б). У останніх 33,3% щурів глибина дефекту та стан грануляцій в ньому відповідали контрольній патології. Помічені були також і окремі дрібні осередки нагноєння в глибоких шарах рани. Практично у всіх щурів не помічено виразної регенерації епітелію.

У той же час на відміну від мазі “Біофлорин” через 15 днів лікування опіків маззю “Альгофін” поверхня дефекту менш очищена від некротичних мас, площа опікової рани візуально на рівні з групою контрольної патології. Сам дефект заповнений грануляційною тканиною, ступінь зрілості якої в основному співпадав з групою контрольної патології. У грануляційній тканині відсутні “дермоподібні” ділянки, але глибина дефекту набагато менша за глибину контрольної патології (рис. 2в). Крайова епітелізація поверхні дефекту досить невиразна.

Таким чином, проведене дослідження показало, що у щурів після термічної травми виникає некроз усіх відділів шкіри та її дериватів. Через 10 днів у щурів контрольної патології під зоною первинного некрозу утворюється зона прихованого ураження (підшкірна тканина, м'язова тканина), в якій спостерігається різке розлагодження місцевої гемодинаміки, що призводить до подальшого порушення трофіки тканин цієї зони. Внаслідок порушення трофіки в зоні дефекту гальмується утворення грануляційної тканини. Як ві-

домо, джерелом фібробластів та капілярів служить саме підшкірна тканина, яка найбільш представлена капілярами, має більше перичитів, з яких саме і походять фібробласти. Тому зрозуміло, чому дозрівання грануляційної тканини в більш віддалений термін спостереження — на 15-й день затримується.

Лікування маззю “Біофлорин” сприяє стабілізації гемодинаміки в зоні прихованого ураження через 10 днів, оскільки судини, заповнені еритроцитами, не тромбовані, що свідчить про їх добру прохідність. Крововиливів на поверхні рани не визначається. Швидше формуються осередки грануляцій. Відновлення кровообігу в паранекротичній зоні перешкоджає поглибленню рани, сприяє більш швидкому дозріванню новоутвореної тканини та формуванню в зоні дефекту більш повноцінного регенерату на 15-й день лікування.

Препарат порівняння мазь “Альгофін” за ефектом ранозагоювальної дії в перші 10 днів знаходиться на рівні з досліджуваною маззю “Біофлорин”. В подальшому, проте, незважаючи на відсутність мікроскопічних ознак поглиблення рани, формування більш повноцінного регенерату під впливом препарату порівняння не відбувається. Ступінь зрілості новоутвореної тканини залишається практично на рівні контрольної патології. Як у мазі “Біофлорин”, так і у препараті порівняння не помічено виразкового стимулювального впливу на проліферативну активність клітин епідермісу. Можливо, що в основному скорочення розмірів дефекту та його епітелізація у всіх щурів відбувається за рахунок контракцій (концентричного стягування країв) та позаранового вставлюваного росту (процес розростання шкіри навколо рани).

#### ВИСНОВКИ

1. На моделі опікової рани мазь “Біофлорин” стабілізує стан кровеносних судин у зоні ураження, запобігаючи подальшому розлагодженню місцевої гемодинаміки. Препарат не чинить стимулювального впливу на проліферативну активність клітин епідермісу, але впливає на проліферативну активність клітин дерми, внаслідок чого через 15 днів після утворення рани формується більш повноцінний регенерат.

2. За ефектом ранозагоювальної дії мазь “Біофлорин” має перевагу над препаратом порівняння маззю “Альгофін”.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Максимов О.Б., Горовой П.Г., Кольцова Е.А., Кулеш Н.И. // *Вестник ДВО РАН*. — 1996. — №1. — С. 40-51.
2. Мищук И.И., Нагайчук В.И., Гомон Н.Л. // *Клин. хирургия*. — 1994. — №4. — С. 21-22.
3. *Универсальная энциклопедия лекарственных растений / Сост. И.Путырский, В.Прохоров*. — Мн: Книжный дом; М.: Махаон, 2000. — 656 с.
4. Хэм А., Кормак Д. *Гистология*. — Т. 4. / Пер. с англ. — М.: Мир, 1983. — С. 84.
5. Edwards-Jones V., Dawson M.M., Childs C.A. // *Burns*. — 2000. — №4. — P. 323-333.

6. Feldman K.S., Sahasrabudhe K., Smith R.S., Scheuchenzuber W.J. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 1999. — Vol. 9, №7. — P. 985-990.
7. Ferguson L.R. // *Mutation Res.* — 2001. — №475. — P. 89-111.
8. Hassig A., Liang W.X., Schwabl H. et al. // *Med. Hypotheses.* — 1999. — Vol. 52, №5. — P. 479-481.
9. Lad A.R., Alaghehbandan R., Nikui R. // *Iran Burns.* — 2001. — №26. — P. 49-53.
10. Robak J., Gryglewski R.J. // *Pol. J. Pharmacol.* — 1996. — Vol. 6, №3. — P. 555-564.
11. Sheridan R.L., Ryan C.M., Yin L.M. et al. // *Burns.* — 1998. — Vol. 24, №4. — P. 307-311.

---

УДК 615.272.4 : 615.451.1 : 616.5-001.17

ВЛИЯНИЕ МАЗИ “БИОФЛОРИН” НА МОРФОСТРУКТУРУ КОЖИ В УСЛОВИЯХ АСЕПТИЧЕСКОЙ ОЖОГОВОЙ ТРАВМЫ У КРЫС

Л.В.Яковлева, Ю.Б.Ларьяновская, О.В.Ткачева, Фади Али Саллуб

Приведены результаты изучения морфоструктуры ожоговой раны у крыс под влиянием новой мази “Биофлорин” в сравнении с известной ранозаживляющей мазью “Альгофин”, которую используют в медицинской практике для местного лечения ожогов (ОАО “ХФЗ Красная Звезда”). Согласно полученным результатам мазь “Биофлорин” стабилизирует состояние кровеносных сосудов в зоне поражения, предотвращая дальнейшее нарушение местной гемодинамики. Препарат не оказывает стимулирующего влияния на пролиферативную активность клеток эпидермиса, но влияет на пролиферативную активность клеток дермы, вследствие чего через 15 дней после образования ожоговой раны формируется более полноценный регенерат. По эффекту ранозаживляющего действия мазь “Биофлорин” превосходит препарат сравнения мазь “Альгофин”. Полученные результаты эффективности препарата при лечении ожогов позволяют прогнозировать перспективность дальнейших клинических исследований мази “Биофлорин” с целью создания нового ранозаживляющего средства.

---

UDC 615.272.4 : 615.451.1 : 616.5-001.17

THE INFLUENCE OF THE OINTMENT “BIOFLORIN” ON THE SKIN’S MORPHOLOGICAL STRUCTURE IN THE CONDITIONS OF THE ASEPTIC BURN INJURY IN RATS  
L.V.Yakovleva, Yu.B.Laryanovskaya, O.V.Tkacheva, Fadi Ali Sallub

The results of studying the morphological structure of a burn wound in rats under the influence of a new ointment “Bioflorin” in comparison with the known wound healing ointment “Algofin” used in the medical practice for local treatment of burns have been given. According to the results obtained the ointment “Bioflorin” stabilises the state of blood vessels in the site of affection preventing the further disorder of the local hemodynamics. The medicine does not have a stimulating effect on the proliferative activity of the epidermis cells, but influences on the proliferative activity of the derma cells. As a result, the more valuable regenerate is formed in 15 days after a burn wound. By its wound healing effect of the ointment “Bioflorin” surpasses the reference drug — the ointment “Algofin”. The results of the drug’s efficiency obtained in treating burns allow forecasting the prospects of the further clinical trials of the ointment “Bioflorin” with the purpose of creating a new wound healing medication.

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

УДК 615.276:615.015.154

## РЕЗУЛЬТАТИ ФАРМАКОКІНЕТИЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ НОВОГО НПЗЗ АНАЛЬБЕН-РЕТАРДУ

О.О.Герасимова, Л.В.Іванов, О.М.Шаповал,  
Ріад Абдулрахман Алобід, П.Д.Пашнєв

Національний фармацевтичний університет  
Державне підприємство “Державний науковий центр лікарських засобів”

Наведені результати фармакокінетичного дослідження таблеток пролонгованої дії нового НПЗЗ анальбен-ретарду, створених на основі субстанції анальбену, результати якого дозволяють зробити кількісне описання процесів всмоктування, розподілу та елімінації (біотрансформації та екскреції), обґрунтований вибір шляхів уведення, початкової, підтримуючої та курсової дози, кратність прийому препарату. Результати проведеного дослідження фармакокінетики таблеток пролонгованої дії анальбен-ретарду при одноразовому введенні кролям в дозі 6 мг/кг свідчать про те, що значима для проявлення фармакологічного ефекту концентрація діючої речовини у плазмі крові визначається протягом 24-х годин, що підтверджує значення періоду напіввиведення та середнього часу утримання препарату. Визначені фармакокінетичні параметри свідчать про значну біодоступність та нешкідливість таблеток пролонгованої дії анальбен-ретарду для організму. Одержані в цьому дослідженні дані дозволяють рекомендувати застосування таблеток анальбен-ретарду у процесі лікування ревматичних захворювань у дозі 0,02 г 1 раз на добу.

Відомо, що нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) є симптоматичними лікарськими засобами і за рахунок протизапальних, знеболювальних та жарознижувальних властивостей широко застосовуються крім ревматології і в інших медичних сферах. Але поряд з позитивним впливом на організм хворих ця група препаратів викликає ряд негативних ефектів з боку шлунка, печінки, нирок, серцево-судинної системи, кровотворення тощо, які обмежують використання НПЗЗ у клініці. Взагалі прийом НПЗЗ асоціюється з розвитком малих симптомів з боку травного тракту та великих симптомів — пошкодження слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки [5, 6]. Результати більшості клінічних досліджень свідчать про те, що при регулярному вживанні НПЗЗ диспептичний синдром спостерігають у 30% паці-

єнтів, а пептичні виразки шлунка та дванадцятипалої кишки ендоскопічно виявляють у 15-30% хворих [7, 8]. Так, у США на попередження та лікування побічних ефектів НПЗЗ щорічно витрачається 1 мільярд доларів. На кожний долар, який заплачено за НПЗЗ, витрачається ще один на лікування його побічних ефектів [9].

Отже, вищевикладене свідчить про актуальність пошуку нових НПЗЗ, які будуть відзначатися високим ступенем безпечності та значною терапевтичною ефективністю. Такий пошук був проведений вченими НФаУ, а за його результатами створений новий синтетичний НПЗЗ — анальбен, який є похідним бензойної кислоти. Всебічне вивчення фармакологічної активності субстанції анальбену дозволило встановити, що новий препарат є малотоксичним, не чинить ульцерогенної, алергізувальної, імунотоксичної, ембріотоксичної та іншої токсичної дії поряд з виразними протизапальними, анальгезувальними, жарознижувальними властивостями гепатопротекторної та ульцеропротекторної активності. Фармакокінетичне дослідження субстанції анальбену показало її високу біодоступність та швидке виведення з організму ( $T_{1/2} = 1,60$  год). Останнє стало підґрунтям для створення на основі субстанції таблеток пролонгованої дії — анальбен-ретарду. У процесі фармакологічного вивчення таблеток анальбен-ретарду встановлено, що тривалість їх фармакологічного ефекту значно перевищує тривалість фармакологічної дії субстанції анальбену. Наприклад, на моделі термічного подразнення хвоста щурів тривалість анальгетичної дії субстанції анальбену склала 3 год, в той час як тривалість анальгетичного ефекту таблеток анальбен-ретарду — 24 години.

Метою цієї роботи є визначення фармакокінетичних параметрів таблеток анальбен-ретарду, аналіз яких дозволить зробити кількісне описання процесів всмоктування, розподілу та елімінації (біотрансформації та екскреції) препарату. Результати фармакокінетичних досліджень нового НПЗЗ анальбен-ретарду дозволять зробити обґрунтований вибір шляхів уведення, початкової,

С, мкг/мл

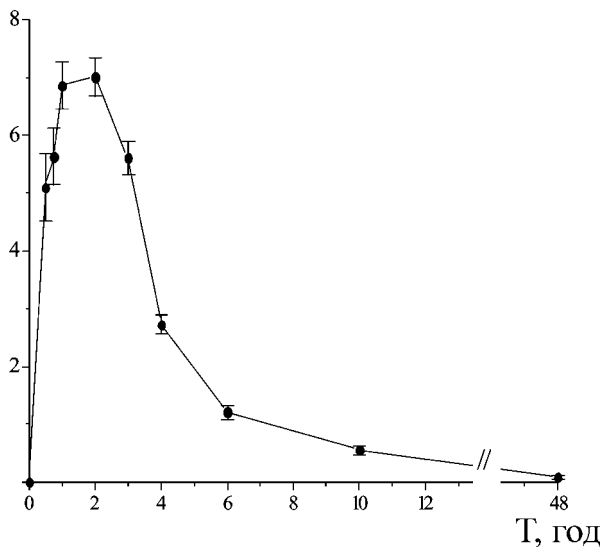


Рис. 1. Динаміка вмісту анальбен-ретарду в плазмі крові кролів після внутрішньошлункового введення пролонгованих таблеток в дозі 20 мг/тварину або 6 мг/кг.

підтримуючої і курсової дози та кратності прийому препарату.

Для досягнення поставленої мети проведені дослідження фармакокінетики таблеток пролонгованої дії анальбен-ретарду при одноразовому внутрішньошлунковому введенні кролям. Фармакокінетичні параметри визначали за концентрацією діючої речовини в плазмі крові з попередньою екстракцією методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) [1-3].

#### Матеріали та методи

Дослідження проведено на здорових статевозрілих кролях обох статей масою 3,2-3,5 кг. Утримання тварин відповідало діючим правилам по пристроях, обладнанню та утриманню віваріїв. Тварини отримували стандартне харчування відповідно до діючих норм. З тваринами поводитись згідно з правилами "Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та наукових цілей" (Страсбург, 1986 р), проект плану фармакокінетичних досліджень був схвалений комітетом з біоетики НФаУ. За добу до введення таблеток анальбен-ретарду тварин залишали без їжі, але не обмежували доступ до води.

Таблетки анальбен-ретарду вводили кролям одноразово внутрішньошлунково по 1 таблетці, строго контролюючи їх цілісність (без розжовування), що відповідало дозі анальбен-ретарду 20 мг/тварину або 6 мг/кг. Кров для аналізу у кролів відбирали з крайової вени вуха в попередньо гепаринізовані пробірки за такою схемою: до і через 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; 3; 4; 6 год після внутрішньошлункового введення таблеток анальбен-ретарду. Кров центрифугували при 3000 об/хв протягом 5-ти хвилин і таким чином отримували плазму, яку зразу об-

Таблиця 1

Динаміка концентрації анальбен-ретарду в плазмі крові кролів після одноразового перорального введення дози 6 мг/кг (кількість тварин у групі=6)

Час, год	Концентрація, мкг/мл
0,5	5,10±0,59
0,75	5,63±0,49
1	6,86±0,41
2	7,01±0,34
3	5,61±0,29
4	2,73±0,17
6	1,21±0,12
8	0,89±0,08
10	0,55±0,08
24	0,28±0,03
36	0,12±0,03
48	0,08±0,03

робляли. Для аналітичного визначення концентрації анальбен-ретарду в біологічному матеріалі використовували метод ВЕРХ з попередньою екстракцією та концентруванням тестованої речовини. Кількісне визначення вмісту анальбен-ретарду в біоматеріалі проводили на хроматографі "Міліхром 4" [2].

Фармакокінетичні параметри розраховували модельнонезалежним методом статистичних моментів з використанням прикладної програми M-ind [1]. Отримані експериментальні дані статистично оброблені за допомогою прикладної програми Microcal Origin® і Exel (Microsoft Inc., США). Для кожного показника розраховували: середнє арифметичне значення (Mean), стандартне відхилення середнього результату (S.D.), стандартну похибку (S.E.) та коефіцієнт варіації (C.V.). Кількісне визначення анальбен-ретарду проводили в 2 стадії: екстракція з плазми з наступним його концентруванням та подальше кількісне визначення за допомогою ВЕРХ. Кількість анальбен-ретарду в плазмі визначали за формулою:

$$X = C \cdot V,$$

де: С — концентрація анальбен-ретарду в плазмі; V — об'єм плазми.

Результати досліджень наведені на рис. 1 та в табл. 1 і 2.

#### Результати та їх обговорення

Аналіз динаміки вмісту анальбен-ретарду в плазмі крові кролів після внутрішньошлункового введення пролонгованих таблеток у дозі 20 мг/тварину або 6 мг/кг (рис. 1, табл. 1) свідчить про те, що досліджувана речовина визначається в крові кролів вже через 30 хв. Через 2 год концентрація анальбен-ретарду сягає пікового значення і скла-

Таблиця 2  
Фармакокінетичні параметри субстанції  
анальбену та таблеток пролонгованої  
дії анальбен-ретарду

Розрахункові параметри, одиниці вимірювання	Значення	
	субстанція анальбену	таблетки анальбен-ретарду
$C_{max}$ , мкг/мл	25,26	7,70
$T_{max}$ , год	0,75	2,00
$T_{1/2}$ , год	1,64	9,77
MAT, год	1,95	7,31
MRT, год	1,38	8,69
$K_{el}$ , год <sup>-1</sup>	0,42	0,07
V, л/кг	0,35	2,15
Cl <sub>T</sub> , л/год/кг	0,15	0,15
$AUC^{0-t}$ , мкг год /мл	38,68	38,45
$AUC^{0-\infty}$ , мкг год /мл	41,04	39,30
F', %	131,80	61,00

дає 7,01 мкг/мл, в період з 2-ї до 6-ї години — знижується до значень, які складають 17% від пікових, потім концентрація анальбен-ретарду поступово зменшується і через 48 год після введення в плазмі крові реєстрували лише слідову кількість досліджуваної речовини. Індивідуальна варіабельність концентрацій анальбен-ретарду в крові складає 12-87%.

Аналіз фармакокінетичної кривої таблеток анальбен-ретарду показав, що анальбен-ретард вивільняється з лікарської форми повільно та поступово, а його рівень залишається значним до 24-ї години (рис. 1). Ці висновки підтверджуються значеннями розрахункових фармакокінетичних параметрів нового препарату (табл. 2). Про тривале всмоктування анальбен-ретарду зі шлуково-кишкового тракту (ШКТ) свідчить значення середнього часу всмоктування MAT = 7 год. На тривалий час циркуляції

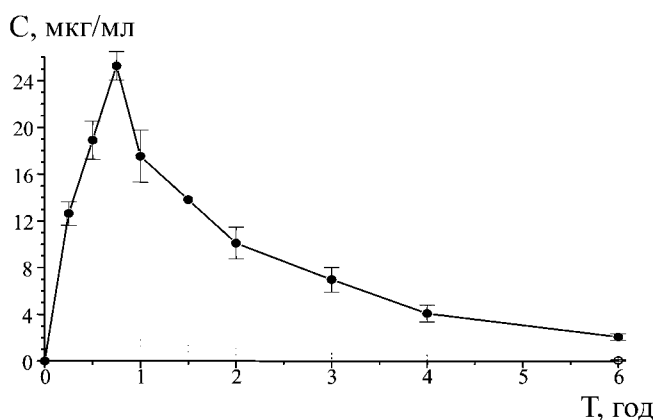


Рис. 2. Динаміка вмісту субстанції анальбену в плазмі крові кролів після внутрішньошлункового введення в дозі 6 мг/кг.

анальбен-ретарду в крові та його повільну елімінацію з організму тварин вказують значення часу напіввиведення  $T_{1/2} = 9,8$  г та середнього часу утримання MRT=8,7 г. Аналіз фармакокінетичних параметрів таблеток анальбен-ретарду свідчить про високий ступінь всмоктування діючої речовини в ШКТ при абсолютній біодоступності 61% та відносній біодоступності 99%.

У попередніх дослідженнях нами проведено вивчення фармакокінетики субстанції зирилону при одноразовому внутрішньошлунковому введенні кролям у дозі 6 мг/кг. Установлено, що субстанція зирилону швидко всмоктується із ШКТ в системний кровоток (визначається у плазмі крові кролів через 15 хв, середній час всмоктування MAT= 1,95 год); максимальної концентрації, яка складає  $C_{max}=25,26$  мкг/мл, досягає ( $T_{max}$ ) через 0,75 год, через годину знижується в 3 рази і через 6 год у плазмі крові кролів залишаються слідові кількості. Про нетривале знаходження субстанції зирилону в організмі тварин свідчать період напіввиведення  $T_{1/2}=1,6$  год та середній час утримання MRT=1,38 год.

Порівняння вищенаведених даних фармакокінетики таблеток пролонгованої дії анальбен-ретарду та результатів досліджень фармакокінетики субстанції анальбену (табл. 2) свідчать про те, що при створенні лікарської форми досягнуто ефект значної — у 6-9 разів пролонгації знаходження діючої речовини нового препарату в організмі. Наприклад, час напіввиведення субстанції анальбену складає 1,6 год, а час напіввиведення таблеток анальбен-ретарду — 9,8 год, середній час утримання речовини в організмі — 1,38 год та 8,7 год відповідно (табл. 2). Значна концентрація субстанції анальбену, яка здатна викликати терапевтичний фармакологічний ефект, тримається протягом 3-х годин (рис. 2), а таблеток анальбен-ретарду — протягом 24-х годин (рис. 1).

Таким чином, результати вивчення фармакокінетики таблеток пролонгованої дії анальбен-ретарду підтверджують висновки фармакологічних досліджень про тривалу та значиму терапевтичну ефективність нового препарату, його значну біодоступність та нешкідливість для організму, дають змогу рекомендувати під час застосування в клініці для лікування ревматичних захворювань призначення таблеток анальбен-ретарду з вмістом діючої речовини 0,02 г 1 раз на добу.

#### ВИСНОВКИ

1. Результати проведеного дослідження фармакокінетики таблеток пролонгованої дії анальбен-ретарду при одноразовому введенні кролям свідчать про те, що значима для проявлення фармакологічного ефекту концентрація діючої речовини в плазмі крові визначається протягом 24-х годин, що підтверджує значення періоду напіввиведення та середнього часу утримання препарату.

2. Визначені фармакокінетичні параметри свідчать про значну біодоступність та нешкідливість таблеток пролонгованої дії анальбен-ретарду для організму.

3. Одержані в цьому дослідженні дані дозволяють рекомендувати застосування таблеток анальбен-ретарду в процесі лікування ревматичних захворювань в дозі 0,02 г 1 раз на добу.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Агафонов А.А., Пиотровский В.К. // *Хим.-фарм. журн.* — 1991. — №10. — С. 16-19.
2. Головенко М.Я., Зінковецький В.Г., Жук О.В. та ін. Доклінічне вивчення фармакокінетики лікарських засобів. У кн.: *Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомен. / За ред. О.В. Стефанова.* — К., 2001. — С. 515-527.
3. Стыскин Е.Л., Ициксон Л.Б., Брауде Е. В. *Практическая высокоэффективная жидкостная хроматография.* — М.: Химия, 1986. — С. 20-156.
4. Чичасова Н.В. // *Рус. мед. журн.* — 2006. — Т. 14, №25. — С. 1790-1794.
5. Ahmed M., Khanna D., Furst D.E. // *Exp. Opin Drug Metab. Toxicol.* — 2005. — №1(4). — P. 739-751.
6. Feldman M., McMahon A.T. // *Ann. Intern. Med.* — 2000. — Vol. 132. — P. 134-143.
7. Katz W.A. *Pain management in rheumatologic disorders. A guide for Clinicians.* — *Drugsmart Publ.*, 2000. — Vol. 1.
8. Lapane K.I., Spooner J.J., Pettiti D. // *Am. J. Manag. Care.* — 2001. — Vol. 7. — P. 402-408.
9. Silverstein F.E., Fauch G., Goldstein J.L. et al. // *JAMA.* — 2000. — Vol. 284, №10. — P. 1247-1255.

УДК 615.276:615.015.154

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ НОВОГО НПВС АНАЛЬБЕН-РЕТАРДА

О.О.Герасимова, Л.В.Иванов, О.М.Шаповал, Риад Абдулрахман Алобид, П.Д.Пашнев

Приведены результаты фармакокинетического исследования таблеток пролонгированного действия нового НПВС анальбен-ретарда, созданных на основе субстанции анальбена, результаты которого позволяют сделать количественное описание процессов всасывания, распределения и элиминации (биотрансформации и экскреции), обоснованный выбор путей введения, начальной, поддерживающей и курсовой дозы, кратность приема препарата. Результаты проведенного исследования фармакокинетики таблеток пролонгированного действия анальбен-ретарда при однократном введении кролям в дозе 6 мг/кг свидетельствуют о том, что значимая для проявления фармакологического эффекта концентрация действующего вещества в плазме крови кроликов определяется в течение 24-х часов, что подтверждается значениями периода полувыведения и среднего времени удержания препарата. Определенные фармакокинетические параметры свидетельствуют о значительной биодоступности и безвредности таблеток пролонгированного действия анальбен-ретарда для организма. Полученные в этом исследовании данные позволяют рекомендовать применение таблеток анальбен-ретарда в процессе лечения ревматических заболеваний в дозе 0,02 г 1 раз в сутки.

UDC 615.276:615.015.154

#### THE RESULTS OF THE PHARMACOKINETIC INVESTIGATION OF A NEW NSAIDS ANALBEN-RETARD

O.O.Gerasimova, L.V.Ivanov, O.M.Shapoval, Riad Abdulrahman Alobid, P.D.Pashnev

This work gives the results of the pharmacokinetic investigation of tablets with the prolonged action of a new NSAIDs analben-retard created on the basis of analben substance. The results of this investigation described quantitatively the processes of absorption, distribution and elimination (biotransformation and excretion), the grounded choice of the ways of introduction, initial, supporting and course doses of the drug administered. The results of the pharmacokinetics research of the analben-retard tablets with the prolonged action a single dose of 6 mg/kg in rats testify that the concentration of the active substance in the rabbits' blood plasma, which is important for revealing the pharmacological effect determined during 24 hours and it is confirmed by the values of the semi-excretion period and the average time of the drug's retaining. The pharmacokinetic parameters of a new NSAIDs analben-retard testify the great bioavailability and safety of the prolonged action analben-retard tablets for the organism. The data obtained in the research allow recommending to use the analben-retard tablets in treating the rheumatic diseases in the dose of 0,02 g once a day.



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

УДК 615.451.014: 615.015.32: 616-009: 615.322: 549

## СИНДРОМ ХРОНІЧНОЇ ВТОМИ: ОГЛЯД ПРОБЛЕМИ ТА ПЕРСПЕКТИВНІ НАПРЯМКИ ЛІКУВАННЯ

С.О.Тихонова, Г.І.Квітчата, О.О.Гайдукова

Національний фармацевтичний університет  
Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації

**Представлено аналіз наукової інформації про синдром хронічної втоми (СХВ). Розглянуто найбільш поширені теорії, які пояснюють причини виникнення та розвитку даної патології. Наведені основні принципи діагностики та лікування СХВ. Розробка комплексного гомеопатичного препарату стане досить перспективним напрямком терапії даної патології.**

Останнім часом особливу увагу лікарів привертає синдром хронічної втоми (СХВ). Підвищена стомлюваність і загальна слабкість є частими скаргами хворих, які приходять на прийом до лікаря.

СХВ або фатиг-синдром (від франц. *fatigue* — слабкість, втома) — симптомокомплекс невиявленої етіології, що характеризується почуттям глибокої втоми в сполученні з численними системними і нейропсихічними проявами. Він триває не менше 6 місяців і суттєво порушує життєву активність [4, 9, 16].

Як самостійне захворювання СХВ вперше був виділений у 1988 р. Центром з контролю захворювань (The Centers for Disease Control — Атланта, США). Але ця хвороба не нова, подібні стани були описані лікарями ще в кінці XIX ст. під назвами “неврастенічний синдром”, “астенодепресивний синдром”, “нейроміастенія”, “міалгічний енцефаломієліт”, “хронічна Епштейн-Барр вірусна інфекція”, “неврастенія”, “нейроциркуляторна астенія” та інші [2, 4, 5, 13]. Довгий час трактування цього захворювання носило дискусійний характер.

За різними даними захворювання на хронічну втому складає 10-37 випадків на 100 тисяч населення [2, 4]. Встановлено, що жінки хворіють частіше, ніж чоловіки, а молоді частіше, ніж люди похилого віку. Найбільш вразливі до цього захворювання люди віком від 25 до 45 років [1, 9, 16].

СХВ був вперше виділений в Україні як самостійний симптомокомплекс при обстеженні жителів м. Києва та Київської області через 3 роки після аварії на Чорнобильській АЕС [3]. Пізніше було встановлено широке розповсюдження даного синдрому серед населення, яке проживає в

екологічно несприятливих регіонах, наприклад, такому як Донбас, Київська та Житомирська області, де мешканці піддаються негативному впливу ксенобіотиків або радіаційному фактору низької інтенсивності [2, 3].

**Етіологія.** На сьогодні не встановлено чітко визначеної причини СХВ. Існують різні гіпотези щодо природи захворювання, кожна з яких має право на існування.

Найбільш популярною є гіпотеза про вірусну природу захворювання. Причиною розвитку можуть стати наступні віруси: інфекційного мононуклеозу (Епштейн-Барр), герпесу, цитомегаловіруси, лайм-боррелій, віруси Коксаки, ентеровіруси, респіраторні, вітряної віспи, ретровіруси [4, 6, 9]. Сприятливими факторами служать депресія, порушення сну, неправильне харчування та інше. Серед причин також можуть бути перенесені хронічні інфекції (гепатит С, тяжкі форми грипу, вірусної пневмонії, менінгіт), деякі ТОРЧ-інфекції [1, 4, 9]. Дослідники однієї з клінік Каліфорнії висунули гіпотезу, що хворобу викликає токсин арабінол, який продукують дріжджові гриби роду *Candida*. Здоровій людині токсин не шкодить, але стає небезпечним для тих, у кого послаблений імунітет [4, 9, 10].

Існує гіпотеза, що СХВ є генетично детермінованим станом і йому властива сімейна схильність [4, 11, 13]. Японські дослідники називають СХВ аутоімунним синдромом втоми (*Autoimmune fatigue syndrome (AIFS)*). Вони встановили, що СХВ зв'язаний з антигенами HLA-B61 та HLA-DR9, що підтверджує генетичну детермінованість цього стану [13].

Викликати СХВ можуть різні психологічні фактори, які призводять до розладу психіки, порушення сну, фобій, ятрогеній, вегетативно-судинних дистоній [7, 10, 11, 15]. Пусковим механізмом служать різні психічні навантаження, особливо в період стихійних лих, військових дій, екологічних катастроф та інше. Деяке значення у виникненні СХВ має також дисфункція ендокринної системи, підвищений вміст та метаболізм серотоніну в ЦНС,

хронічні отруєння відомими і невідомими речовинами [7, 8, 11, 12].

Серед соціальних причин виникнення СХВ можна назвати такі: інтенсивна, довготривала праця без періодів відновлення (впродовж доби, тижнів, місяців, робота без відпусток), виробничі та побутові стреси, незбалансоване харчування, хронічна перестимуляція тонізуючими засобами (кавою, чаєм, алкоголем, тоніками) [1, 6, 9]. Забруднення навколишнього середовища також може відігравати певну роль в етіології СХВ, але ця гіпотеза потребує доказів [1, 4].

Таким чином, це захворювання є багатопричинним і пов'язаним з порушеннями діяльності внутрішнього середовища та шкідливим впливом зовнішнього середовища на організм людини.

**Патогенез.** Враховуючи поліетіологічність захворювання, виділяють декілька теорій патогенезу СХВ, які пояснюють його розвиток, але всі вони є гіпотетичними і потребують подальшого вивчення [7, 12].

Одна із теорій розглядає вплив різноманітних шкідливих факторів, що можуть призвести до активації чи дезінтеграції імунної системи. Тому СХВ часто називають синдромом хронічної втоми та імунної дисфункції [4, 11, 13]. Більшість дослідників вважає, що хвороба постійно впливає на імунну систему, змушуючи її виробляти велику кількість активних речовин — цитокінів. Ці речовини борються з інфекцією, викликаючи у хворого відчуття нездужання: лихоманку, підвищення температури, біль у м'язах [4, 7, 11, 13].

Провідні американські психонейроімунологи Д. Гольдштейн і Д. Соломон (1992) довели, що у хворих на СХВ відбувається розлад регуляції центральної нервової системи (ЦНС), головним чином її скронево-лімбічної області [11]. Лімбічна система здійснює зв'язок ЦНС з вегетативною, керуючи діяльністю внутрішніх органів. Від її роботи значно залежать наша пам'ять, працездатність, емоції, чергування сну та інше. Тобто ті ж функції, що порушені у хворих на СХВ [1, 7, 11].

Дослідження нейроендокринних порушень у пацієнтів із СХВ з домінуючими психічними причинами показали глибокі зміни в діяльності гіпоталамусу і шляхів обміну серотоніну [7, 8]. У більшості таких хворих виявляли прояви гіпокортизолемії або низьку здатність продукції глобулінів та есенціальних білків для транспорту кортизолу в кров [12]. Більш специфічними виявилися порушення серотонінового обміну, що підтверджено позитивними результатами використання агоністів серотоніну [8]. Окрім того, спостерігається церебральна дисфункція, що включає порушення центральної ендокринної регуляції, сенсорну, моторну, когнітивну та емоційну дисфункцію, пароксизмальні стани та порушення сну [4]. Можуть спостерігатися розлади діяльності ве-

гетативної нервової системи: схильність до гіпотензії з брадикардією чи гіпотензії з тахікардією, однак, ці зміни вважаються вторинними [7, 8, 12]. Численні дослідження довели, що при СХВ спостерігається значне підвищення рівня мелатоніну в першій половині ночі, що призводить до виникнення безсоння [12, 14]. Все це дає підстави розглядати СХВ як порушення гіпоталамічної та ендокринної системи і симпатичного відділу вегетативної нервової системи, які забезпечують реакцію організму на стрес [4].

Таким чином, в основі СХВ лежать порушення основних регулюючих систем організму — нервової, ендокринної та імунної.

**Клініка.** Клінічна картина СХВ досить різноманітна. Хвороба може розвиватися як поступово — у результаті дії постійного стресу, тривалих навантажень і “виснаження організму”, так і раптово — після перенесеної інфекції [5, 9]. Основним проявом захворювання є почуття неясної втоми, що не зникає після тривалого відпочинку. Типовими клінічними симптомами є слабкість, швидка втомлюваність, розлади уваги, підвищена дратівливість, лабільність психіки, головний біль, порушення сну. Хворі відмічають зниження ваги (незначне, але об'єктивне для них), а у пацієнтів, що ведуть фізично малоактивний спосіб життя — ожиріння I-II стадій. Все це супроводжується болями у суглобах, найчастіше великих і у хребті, апатією, безрадіним настроєм, емоційною пригніченістю та депресією [4, 15, 16]. Можуть спостерігатися світлобоязнь, кишкові розлади, фарингіт, запаморочення, сухість слизових оболонок очей та рота, припухлість і болючість лімфатичних вузлів. Проявів величезна кількість. Крім того, у пацієнтів із СХВ можна виявити коливання рівня артеріального тиску, прискорене серцебиття, ознаки урогенітальної інфекції та інше [1, 9, 11]. Досить важливим є те, що дана симптоматика перебігає прогресивно і не може бути пояснена ніякими соматичними захворюваннями [1, 5, 9].

**Діагностика.** Питання діагностики СХВ є досить актуальним, бо СХВ — це діагноз, що ставиться методом виключення. Для діагностики СХВ використовуються критерії, опубліковані в 1988, 1991, 1992 і 1994 роках Центром з контролю захворювань (США), які містять у собі комплекс великих, малих і об'єктивних критеріїв [9]. Показними діагностичними критеріями служать: неминаюча втома і зниження працездатності (не менше ніж на 50%) у раніше здорових людей протягом останніх шести місяців; виключення інших причин або хвороб, що можуть викликати хронічну втому.

До малих симптоматичних критеріїв захворювання відносять наступні критерії. Захворювання починається раптово, як і при грипі, з такими симптомами як підвищення температури до 38°C; біль у горлі; невелике збільшення (до 0,3-0,5 см)

і біль у шийних, потиличних і піхвових лімфатичних вузлах; м'язова слабкість; болі в окремих групах м'язів (міалгії); мігруючі болі у суглобах (артралгії); періодичні головні болі; швидка фізична стомлюваність з наступною тривалою (більше 24 годин) втомою; розлади сну (гіпо- або гіперсомнія); нейропсихічні розлади (фотофобія, зниження пам'яті, підвищена дратівливість, сплутаність свідомості, зниження інтелекту, неможливість концентрації уваги, депресія).

Об'єктивними (фізикальними) критеріями служать: субфебрильна лихоманка, неексудативний фарингіт, чітко пальповані шийні або піхвові лімфовузли.

Діагноз СХВ встановлюється при наявності:

- великих критеріїв, 6 (або більше) малих симптоматичних критеріїв і 2 (або більше) фізикальних критеріїв;
- великих критеріїв, 8 (або більше) малих симптоматичних критеріїв [9].

Для правильної діагностики СХВ необхідна диференційна діагностика з іншими захворюваннями, симптоми яких подібні до СХВ. Виключаються наступні патології: хронічні захворювання серця, психіатричні захворювання, захворювання щитоподібної залози, захворювання сполучної тканини, гематологічні та онкологічні захворювання, хронічні інфекції, ендокринні захворювання (наприклад, Аддісонова хвороба), запальні захворювання кишечника, ревматичні хвороби, неврологічні захворювання, отруєння важкими металами, наркотиками, алкоголем і наслідки опромінення, СНІД [5, 9]. Грунтуючись на визначенні Центру з контролю захворювань (The Centers for Disease Control — Атланта, США), не можна виділити жодного симптому, який би підтвердив діагноз СХВ. СХВ діагностується за симптомокомплексом, а не за окремими симптомами [9].

Загальновизнаним є те, що на сьогоднішній час немає досить чутливих або специфічних тестів для постановки діагнозу СХВ [3, 6]. Тільки комплекс клініко-лабораторних, біохімічних, імунологічних та інструментальних досліджень дає можливість підтвердити цей діагноз [1, 3, 9]. Клітинні дослідження є першим і дуже важливим кроком у трактуванні, диференційній діагностиці і побудові стратегії дослідження і лікування СХВ [3, 8, 11]. Але слід враховувати, що навіть при проведенні всіх тестів явні ознаки прояву даного захворювання можуть не спостерігатися [3, 9].

**Лікування.** Оскільки етіологія СХВ є неясною і повністю невизначеною, а діагностика СХВ нечітка, то немає раціональної схеми лікування. Відомі різні лікувальні підходи з різними результатами [1, 2]. Незаперечним є те, що лікування повинно включати дозовані фізичні навантаження і вправи, пішохідні прогулянки, психотерапію з поведінковою корекцією, імунореабілітацію, фармакологічні засоби, харчові добавки і т.п. [7].

Дотепер не існує лікарського препарату, призначеного спеціально для лікування СХВ, а існують лише терапевтичні методи, що іноді допомагають зменшити прояви хвороби. У лікувальний комплекс в обов'язковому порядку повинні включатися:

- нормалізація режиму відпочинку і фізичного навантаження;
- розвантажувально-дієтична терапія;
- загальний або хоча б сегментарний масаж разом з гідропроцедурами (кисневі ванни і душ Шарко) з лікувальною фізкультурою;
- аутогенне тренування або інші активні методи нормалізації психоемоційного фону у т.ч. група психотерапія;
- вітаміни та мінерали (В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, С, А, селен, германій, цинк, залізо або полівітамінні препарати з мінеральними добавками);
- імунокоректори загального плану з ясно вираженим загальним адаптогенним ефектом;
- при виявленні маркерів вірусної інфекції — противірусне лікування (інтерферони, імуноглобуліни, ацикловір, ампліген, амантадин);
- короткі курси введення малих доз антидепресантів, транквілізаторів та нейролептиків (флуоксетин, сертралін, пароксетин, алпразолам, лоразепам, азалептин);
- інші допоміжні засоби (ентеросорбенти, ноотропні засоби та інші симптоматичні лікарські препарати і впливи);
- симптоматична терапія — нестероїдні протизапальні засоби (диклофенак, мелоксикам, ібупрофен та ін.) або знеболюючі (зокрема парацетамол) [1, 4, 7, 16].

Є повідомлення про певну користь гомеопатичних лікарських препаратів у комплексному лікуванні СХВ, а низька ефективність синтетичних лікарських засобів із звуженим спектром дії (антидепресанти, антивірусні, знеболюючі тощо) і велика кількість побічних ефектів з їх боку наштовхує на пошук нових лікувальних комплексів у області гомеопатичної медицини. Перевагою гомеопатичних засобів є те, що вони не викликають звикання і фармакологічної залежності, не виявляють алергічної дії, відновлюють енергетичний баланс і активують природні захисні сили організму, їх можна застосовувати в будь-якому віці тривалий час без розвитку побічних ефектів. Арсенал препаратів для боротьби з СХВ досить великий: *Chininum arsenicosum*, *Acidum phosphoricum*, *Gelsemium*, *Arsenicum album*, *Phosphorus*, *Lycopodium* та ін. Тому перспективним напрямком у терапії цього захворювання буде розробка комплексного гомеопатичного препарату для лікування даної патології [1, 17].

#### ВИСНОВКИ

1. СХВ є серйозною медичною проблемою. Незважаючи на певні досягнення у вивченні даної

патології, багато що в генезі захворювання залишається незрозумілим і потребує подальшого вивчення.

2. Актуальність досліджень обумовлена несприятливою екологічною ситуацією на Україні та зростанням багатьох чинників, які спричиняють

розвиток СХВ. Лікувально-профілактичні програми вимагають подальшого вдосконалення, саме тому гомеопатичний метод лікування є альтернативним напрямком терапії даного захворювання.

3. Перспективним є створення комплексного гомеопатичного препарату для терапії СХВ.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Волошин О.І., Пішак О.В., Васюк В.Л. та ін. // *Фітотерапія*. — 2005. — №1. — С. 3-10.
2. Дзяк Л.А., Шultzга А.Н. // *Международ. мед. журн.* — 2002. — Т. 8, №1-2. — С. 53-57.
3. Драннік Г.М., Фролов В.М. // *Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: Зб. наук. праць*. — К.; Луганськ; Х., 2003. — Вип.1 (47). — С. 74-82.
4. Нягу А., Логановський К. // *Ліки України*. — 2001. — №2. — С. 45-49.
5. *Справочник-путеводитель практикующего врача. 2000 болезней от А до Я / Под ред. И.Н.Денисова, Э.Г.Улумбекова*. — М.: Геотар-Мед, 2001. — С. 846-847.
6. Buchwald D. *Post-viral Fatigue Sindrom* / Ed. by R.Jenkins and J.Mowbray. — 1991. — P. 117-136.
7. Cleare A.J. // *Endocrine rev.* — 2003. — Vol. 24 (2). — P. 236-252.
8. Dinan T.G., Majeed T., Lavelle E. et al. // *Psychoneuroendocrinol.* — 1997. — Vol. 22. — P. 261-267.
9. Fukuda K., Straus S.E., Hickie I. et al. // *Ann. Intern. Med.* — 1994. — Vol. 121. — P. 9-953.
10. Gerrity T.R., Bates J., Bell D.S., Chrousos G. et al. // *NeuroImmunoModulation*. — 2002. — Vol. 10. — P. 134-141.
11. Goldstein J.A. *CFS: limbic encephalopathy in a dysfunctional neuroimmune*. — Ottawa: The Nightingale Research Foundation, 1992. — P. 400-406.
12. Heim C., Ehlert U., Hellhammer D.N. // *Psychoneuroendocrinol.* 2000. — Vol. 25. — P. 1-35.
13. Ito Y., Igarasbi T., Tatsuma N. // *Autoimmunity*. — 2000. — Vol. 32(3). — P. 1492-1498.
14. Knook L., Kavelaars A., Sinnema G. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2000. — Vol. 85 (10). — P. 3690-3692.
15. Straus S.E. // *BMJ*. — 2002. — Vol. 324. — P. 124-125.
16. Whiting P., Bagnall A.M., Sowden A.J. et al. // *JAMA*. — 2001. — Vol. 286. — P. 520-527.
17. Weatherley-Jones E., Nicholl J.P., Thomas K.J. et al. // *J. Psychosomatic Res.* — 2004. — Vol. 56. — P. 97-189.

УДК 615.451.014: 615.015.32: 616-009: 615.322: 549  
 СИНДРОМ ХРОНИЧЕСКОЙ УСТАЛОСТИ: ОБЗОР ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ЛЕЧЕНИЯ  
 С.А.Тихонова, А.И.Квитчатая, Е.А.Гайдукова  
 Представлен анализ научной информации о синдроме хронической усталости (СХУ). Рассмотрены наиболее распространенные теории, которые объясняют причины возникновения и развития данной патологии. Приведены основные принципы диагностики и лечения СХУ. Разработка комплексного гомеопатического препарата станет достаточно перспективным направлением терапии данной патологии.

UDC 615.451.014: 615.015.32: 616-009: 615.322: 549  
 THE CHRONIC FATIGUE SYNDROME: REVIEW OF THE PROBLEM AND PERSPECTIVES OF ITS TREATMENT  
 S.A.Tikhonova, A.I.Kvitchataya, Ye.A.Gaydukova  
 The analysis of the scientific information about the chronic fatigue syndrome (CFS) has been presented. The most widespread theories, which explain the causes of the origin and development of this pathology, have been considered. The basic principles of diagnostics and treatment of the CFS have been given. The development of a complex homoeopathic drug will become a rather promising direction of this pathology's therapy.

## ЗМІСТ

<b>СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН</b> . . . . .	3
СИНТЕЗ НОВИХ ПОТЕНЦІЙНИХ АНТИКОНВУЛЬСАНТІВ У РЯДУ ПОХІДНИХ 1-АРИЛ-4-(П-БРОМФЕНІЛСУЛЬФОНІЛ)-5-МЕТИЛ-1,2,3-ТРИАЗОЛУ(1Н) В.А.Георгіянц, А.В.Глушенко, Л.О.Перехода . . . . .	3
РОЗРОБКА ТВЕРДОКОНТАКТНОГО ЕЛЕКТРОДУ, СЕЛЕКТИВНОГО ДО ДОНОРМІЛУ В.В.Бологов, І.М.Іванчук, Г.Л.Кобзар . . . . .	7
АНАТОМО-ГІСТОХІМІЧНИЙ, ЛЮМІНЕСЦЕНТНИЙ АНАЛІЗ ЛИСТЯ SYRINGA VULGARIS L. Т.М.Гонтова, В.С.Кисличенко, В.В.Король, А.І.Веретеннікова, А.І.Попик . . . . .	11
ВИВЧЕННЯ ЖИРНОКИСЛОТНОГО ТА АМІНОКИСЛОТНОГО СКЛАДУ ТРАВИ ТА ПЛОДІВ БОЛИГОЛОВУ ПЛЯМИСТОГО (CONIUM MACULATUM L.) В.С.Бондар, Ю.Ю.Малиновський . . . . .	15
ХРОМАТО-МАС-СПЕКТРОМЕТРИЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІПОФІЛЬНОЇ ФРАКЦІЇ КВІТОК CRATAEGUS ARNOLDIANA SARG. А.М.Ковальова, Н.В.Сидора, О.М.Александров, А.Л.Вількер . . . . .	19
<b>ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ</b> . . . . .	24
ПЕРСПЕКТИВИ СТВОРЕННЯ ГОМЕОПАТИЧНОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ У ФОРМІ МАЗІ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АЛЕРГІЧНИХ ДЕРМАТИТІВ О.І.Тихонов, Н.А.Чорна, О.А.Красільнікова . . . . .	24
РОЗРОБКА СКЛАДУ, ТЕХНОЛОГІЇ ТА БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ М'ЯКОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ З МЕЛОКСИКАМОМ В.І.Грищенко, В.О.Грудько, О.О.Коломієць . . . . .	29
РОЗРОБКА СКЛАДУ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНОГО КРЕМУ ДЛЯ СУХОЇ ШКІРИ О.М.Котенко, О.І.Тихонов, Н.В.Живора . . . . .	33
ВИВЧЕННЯ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ МЕДУ ЛІОФІЛІЗОВАНОГО О.І.Тихонов, А.Ю.Тимченко, В.П.Черненко . . . . .	39
<b>ОРГАНІЗАЦІЯ ТА ЕКОНОМІКА ФАРМАЦІЇ</b> . . . . .	45
ПРОБЛЕМИ ФОРМУВАННЯ РЕГУЛЯТОРНОЇ ПОЛІТИКИ У ФАРМАЦЕВТИЧНІЙ ГАЛУЗІ В.М.Хоменко . . . . .	45
УДОСКОНАЛЕННЯ МЕХАНІЗМУ МОТИВАЦІЇ НАУКОВОЇ ДІЯЛЬНОСТІ У ФАРМАЦЕВТИЧНІЙ ГАЛУЗІ НА ОСНОВІ ВПРОВАДЖЕННЯ СИСТЕМИ ЗБАЛАНСОВАНИХ ПОКАЗНИКІВ ЕФЕКТИВНОСТІ О.В.Посилкіна, В.М.Тіманюк, Д.В.Дегальцев . . . . .	49
АУДИТ РОЗДРІБНОЇ РЕАЛІЗАЦІЇ ГОРМОНАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ З.М.Мнушко, В.В.Преснякова . . . . .	54
<b>ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ</b> . . . . .	58
АНТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ ПОХІДНИХ N-(4-ОКСО-3,4-ДИГІДРОХІНАЗОЛІН-3-ІЛ)СУКЦИНАМІНОВОЇ КИСЛОТИ І.Л.Дикий, Н.І.Філімонова, П.С.Арзуманов, В.П.Черних, Л.А.Шемчук . . . . .	58
ВИВЧЕННЯ АНТИЕКСУДАТИВНОЇ АКТИВНОСТІ ЕКСТРАКТІВ З НАДЗЕМНОЇ ЧАСТИНИ БУРЯКА ЗВИЧАЙНОГО І.В.Сенюк . . . . .	62
ВПЛИВ МАЗІ "БІОФЛОРІН" НА МОРФОСТРУКТУРУ ШКІРИ В УМОВАХ АСЕПТИЧНОЇ ОПІКОВОЇ ТРАВМИ У ЩУРІВ Л.В.Яковлева, Ю.Б.Ларьяновська, О.В.Ткачова, Фаді Алі Саллуб . . . . .	66
РЕЗУЛЬТАТИ ФАРМАКОКІНЕТИЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ НОВОГО НПЗЗ АНАЛЬБЕН-РЕТАРДУ О.О.Герасимова, Л.В.Іванов, О.М.Шаповал, Ріад Абдулрахман Алобід, П.Д.Пашнев . . . . .	71
СИНДРОМ ХРОНІЧНОЇ ВТОМИ: ОГЛЯД ПРОБЛЕМИ ТА ПЕРСПЕКТИВНІ НАПРЯМКИ ЛІКУВАННЯ С.О.Тихонова, Г.І.Квітчатка, О.О.Гайдукова . . . . .	75

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 27.06.2007 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.Білинська;  
комп'ютерний набір та ілюстративний матеріал Т.В.Браницька.

Відповідальність за зміст реклами несе рекламодавець

## СОДЕРЖАНИЕ

СИНТЕЗ НОВЫХ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ АНТИКОНВУЛЬСАНТОВ В РЯДУ ПРОИЗВОДНЫХ 1-АРИЛ-4-(p-БРОМФЕНИЛСУЛЬФОНИЛ)-5-МЕТИЛ- 1,2,3-ТРИАЗОЛА(1H) В.А.Георгиянц, А.В.Глушенко, Л.О.Перехода . . . . .	3
РАЗРАБОТКА ТВЕРДОКОНТАКТНОГО ЭЛЕКТРОДА, СЕЛЕКТИВНОГО К ДОНОРМИЛУ В.В.Болотов, И.М.Иванчук, Г.Л.Кобзарь . . . . .	7
АНАТОМО-ГИСТОХИМИЧЕСКИЙ, ЛЮМИНЕСЦЕНТНЫЙ АНАЛИЗ ЛИСТЬЕВ SYRINGA VULGARIS L. Т.Н.Гонтовая, В.С.Кисличенко, В.В.Король, А.И.Веретенникова, А.И.Попик . . . . .	11
ИЗУЧЕНИЕ ЖИРНОКИСЛОТНОГО И АМИНОКИСЛОТНОГО СОСТАВА ТРАВЫ И ПЛОДОВ БОЛИГОЛОВА ПЯТНИСТОГО (CONIUM MACULATUM L.) В.С.Бондарь, Ю.Ю.Малиновский . . . . .	15
ХРОМАТО-МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЛИПОФИЛЬНОЙ ФРАКЦИИ ЦВЕТКОВ CRATAEGUS ARNOLDIANA SARG. А.М.Ковалева, Н.В.Сидора, А.Н.Александров, А.Л.Вилькер . . . . .	19
ПЕРСПЕКТИВЫ СОЗДАНИЯ ГОМЕОПАТИЧЕСКОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА В ФОРМЕ МАЗИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ДЕРМАТИТОВ А.И.Тихонов, Н.А.Черная, О.А.Красильникова . . . . .	24
РАЗРАБОТКА СОСТАВА, ТЕХНОЛОГИИ И БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ МЯГКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ С МЕЛОКСИКАМОМ В.И.Грищенко, В.А.Грудько, А.А.Коломиец . . . . .	29
РАЗРАБОТКА СОСТАВА ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО КРЕМА ДЛЯ СУХОЙ КОЖИ А.М.Котенко, А.И.Тихонов, Н.В.Живора . . . . .	33
ИЗУЧЕНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ МЕДА ЛИОФИЛИЗОВАННОГО А.И.Тихонов, А.Ю.Тимченко, В.П.Черненко . . . . .	39
ПРОБЛЕМЫ ФОРМИРОВАНИЯ РЕГУЛЯТОРНОЙ ПОЛИТИКИ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОТРАСЛИ В.М.Хоменко . . . . .	45
УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕХАНИЗМА МОТИВАЦИИ НАУЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОТРАСЛИ НА ОСНОВЕ ВНЕДРЕНИЯ СИСТЕМЫ СБАЛАНСИРОВАННЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ О.В.Посылкина, В.Н.Тиманюк, Д.В.Дегальцев . . . . .	49
АУДИТ РОЗНИЧНОЙ РЕАЛИЗАЦИИ ГОРМОНАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ З.Н.Мнушко, В.В.Преснякова . . . . .	54
АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ N-(4-ОКСО-3,4-ДИГИДРОКИНАЗОЛИН-3-ИЛ) СУКЦИНАМИНОВОЙ КИСЛОТЫ И.Л.Дикий, Н.И.Филимонова, П.С.Арзуманов, В.П.Черных, Л.А.Шемчук . . . . .	58
ИЗУЧЕНИЕ АНТИЭКСУДАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ ЭКСТРАКТОВ ИЗ НАДЗЕМНОЙ ЧАСТИ СВЕКЛЫ ОБЫКНОВЕННОЙ И.В.Сенюк . . . . .	62
ВЛИЯНИЕ МАЗИ "БИОФЛОРИН" НА МОРФОСТРУКТУРУ КОЖИ В УСЛОВИЯХ АСЕПТИЧЕСКОЙ ОЖОГОВОЙ ТРАВМЫ У КРЫС Л.В.Яковлева, Ю.Б.Ларьяновская, О.В.Ткачева, Фади Али Саллуб . . . . .	66
РЕЗУЛЬТАТЫ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ НОВОГО НПВС АНАЛБЕН-РЕТАРДА О.О.Герасимова, Л.В.Иванов, О.М.Шаповал, Риад Абдулрахман Алобид, П.Д.Пашнев . . . . .	71
СИНДРОМ ХРОНИЧЕСКОЙ УСТАЛОСТИ: ОБЗОР ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ЛЕЧЕНИЯ С.А.Тихонова, А.И.Квитчатая, Е.А.Гайдукова . . . . .	75

## CONTENTS

SYNTHESIS OF NEW POTENTIAL ANTICONVULSANTS AMONG THE DERIVATIVES OF 1-ARYL-4-(p-BROMPHENYLSULFONYL)-5-METHYL- 1,2,3-TRIAZOLE(1H) V.A.Georgiyants, A.V.Glushchenko, L.O.Perekhoda . . . . .	3
THE DEVELOPMENT OF A SOLID CONTACT DONORMIL-SELECTIVE ELECTRODE V.V.Bolotov, I.M.Ivanchuk, G.L.Kobzar . . . . .	7
THE ANATOMICAL, HISTOCHEMICAL AND LUMINESCENT ANALYSIS OF SYRINGA VULGARIS L.LEAVES T.N.Gontovaya, V.S.Kislichenko, V.V.Korol, A.I.Veretennikova, A.I.Popik . . . . .	11
THE STUDY OF THE FATTY ACIDS AND AMINO ACIDS COMPOSITION IN GRASS AND GREEN FRUITS OF POISON-HEMLOCK (CONIUM MACULATUM L.) V.S.Bondar, Yu.Yu.Malinovskiy . . . . .	15
THE CHROMATO-MASS-SPECTROMETRIC INVESTIGATION OF THE LIPOPHILIC FRACTION FROM CRATAEGUS ARNOLDIANA SARG. FLOWERS A.M.Kovalyova, N.V.Sidora, A.N.Alexandrov, A.L.Vilker . . . . .	19
THE PROSPECTS OF CREATING A HOMOEOPATHIC MEDICATION IN THE FORM OF THE OINTMENT FOR TREATING ALLERGIC DERMATITES A.I.Tikhonov, N.A.Chornaya, O.A.Krasilnikova . . . . .	24
DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION, FORMULATION AND BIOPHARMACEUTICAL INVESTIGATIONS OF THE SOFT MEDICINAL FORM WITH MELOXICAM V.I.Grytsenko, V.A.Grud'ko, O.O.Kolomiets . . . . .	29
ELABORATION OF THE COMPOSITION OF THE CURRATIVE AND PREVENTION CREAM FOR DRY SKIN A.M.Kotenko, A.I.Tikhonov, N.V.Zhivora . . . . .	33
THE STUDY OF THE PHYSICAL AND CHEMICAL PROPERTIES OF LIOPHILIZED HONEY A.I.Tikhonov, A.Yu.Timchenko, V.P.Chernenko . . . . .	39
THE PROBLEMS OF THE REGULATOR POLICY FORMATION IN THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY V.M.Khomenko . . . . .	45
THE IMPROVEMENT OF MECHANISM OF THE SCIENTIFIC ACTIVITY MOTIVATION IN THE PHARMACEUTICAL BRANCH ON THE BASIS OF INTRODUCING THE EFFICIENCY BALANCED PARAMETERS SYSTEM O.V.Posylkina, V.N.Timanyuk, D.V.Degaltsev . . . . .	49
AUDIT OF RETAIL REALIZATION OF HORMONAL MEDICATIONS Z.N.Mnushko, V.V.Presnyakova . . . . .	54
THE ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF N-(4-OXO-3,4-DIHYDROQUINAZOLIN-3-YL) SUCCINAMINIC ACID DERIVATIVES I.L.Dikiy, N.I.Filimonova, P.S.Arzmanov, V.P.Chernykh, L.A.Shemchuk . . . . .	58
THE STUDY OF ANTI-EXUDATIVE ACTIVITY OF THE EXTRACTS FROM BEET OVERGROUND PART I.V.Senyuk . . . . .	62
THE INFLUENCE OF THE OINTMENT "BIOFLORIN" ON THE SKIN'S MORPHOLOGICAL STRUCTURE IN THE CONDITIONS OF THE ASEPTIC BURN INJURY IN RATS L.V.Yakovleva, Yu.B.Laryanovskaya, O.V.Tkacheva, Fadi Ali Sallub . . . . .	66
THE RESULTS OF THE PHARMACOKINETIC INVESTIGATION OF A NEW NSAIDS ANALBEN-RETARD O.O.Gerasimova, L.V.Ivanov, O.M.Shapoval, Riad Abdulrahman Alobid, P.D.Pashnev . . . . .	71
THE CHRONIC FATIGUE SYNDROME: REVIEW OF THE PROBLEM AND PERSPECTIVES OF ITS TREATMENT S.A.Tikhonova, A.I.Kvitchataya, Ye.A.Gaydukova . . . . .	75