

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

---

---

# ВІСНИК ФАРМАЦІЇ



---

## NEWS OF PHARMACY

№3(51)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.Гриценко,  
Т.А.Грошовий, С.М.Дроговоз, Т.В.Жукова (*відповідальний секретар*),  
І.А.Зупанець, Б.С.Зіменковський, С.М.Коваленко, О.М.Котенко  
(*директор видавництва*), З.М.Мнушко, В.Д.Орлов, М.Ф.Пасічник,  
І.М.Перцев, Б.А.Самура, А.М.Сердюк, Ю.П.Спіженко,  
О.В.Стефанов, В.М.Толочко

Редакційна рада:

С.А.Андронаті (Одеса), 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.Прокопішин (Кишинів), Stefan Dimitrov Nikolov (Sofia), Ю.П.Теміров (Харків),  
М.М.Тимченко (Харків), Zoltan Vincze (Budapest), Л.В.Яковлєва (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, представ-  
лені роботи з експериментальної фармакології, висвітлені питання техно-  
логії лікарських препаратів.**

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

Рекомендовано Вчену радою Національного фармацевтичного університету  
(протокол №1 від 30.08.2007 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 електрон-  
них 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. Безуглім*

УДК 542.951.4:542.958.3:547.298.61:547.583.5

## РЕАКЦІЇ АМІДУВАННЯ ДІЕТОКСАЛІАНТРАНІЛОГІДРАЗИДУ

Л.А.Шемчук, В.П.Черних, П.С.Арзуманов, К.М.Ситнік

Національний фармацевтичний університет

**Амідуванням діетоксаліланtranілогідразиду в залежності від співвідношення реагентів та температури синтезовано бензиламонієві солі та бензиламід 2-(N'-етоксалілгідразинокарбоніл)оксанілової кислоти і бензиламід 2-(N'-бензиламінооксалілгідразинокарбоніл)оксанілової кислоти, кип'ятіння останнього в дифеніловому етері дає N-бензил-N'-(2-бензилкарбамоїл-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-3-іл)оксамід, а при збільшенні тривалості кип'ятіння — суміш продуктів. Проведене PASS-прогнозування активності синтезованих сполук і вивчена їх протизапальна активність.**

Похідні 4-оксо-3,4-дигідрохіназоліну викликають інтерес у дослідників своєю біологічною активністю [1, 2, 6, 12, 13], а також наявністю цих речовин у рослинному світі [10, 11, 14, 15]. На сьогодні відомі численні методи синтезу сполук цієї групи; одним з перспективних методів одержання 4-оксо-3,4-дигідрохіназолінів є синтез на основі анtranілогідразиду та дикарбонових кислот [7, 8], які дають вихід на структури, зручні для хімічної модифікації та перспективні з точки зору їх біологічної активності. Синтез діацильних похідних анtranілогідразиду, що містить залишки щавлевої кислоти, та подальша їх модифікація стали метою нашої роботи.

Анtranілогідразид (1) при обробці подвійною кількістю етоxсалілхлориду в присутності триетиламіну перетворюється на етиловий естер 2-(N'-етоксалілгідразинокарбоніл) оксанілової кислоти (2). Враховуючи те, що діестер (2) містить дві складноестерні групи, його амідування проводили подвійною кількістю бензиламіну у середовищі етанолу при кімнатній температурі. У результаті одержали бензиламоніеву сіль бензиламіду 2-(N'-етоксалілгідразинокарбоніл) оксанілової кислоти (3). При збільшенні кількості бензиламіну (1:3) результат реакції не змінився. Такий перебіг можна пояснити кислотними властивостями естерів N-ацилгідразидів щавлевої кислоти [5], здатних утворювати з аліфатичними амінами відповідні солі як NH-кислоти. Утворення таких солей призводить до зниження електрофільних властивостей складноестерної групи (схема 1).

Ключовим фактором перебігу реакції амідування можна вважати температуру. При взаємодії діестеру (2) з потрійною кількістю бензиламіну та незначним нагріванням реакційної суміші було одержано бензиламоніеву сіль бензиламіду N-бензил-N'-(2-бензиламінооксалілгідразинокарбоніл) оксанілової кислоти (4). При підкисленні бензиламонієвих солей (3, 4) хлоридною кислотою до pH=1 були одержані відповідний амідоестер (5) та діамід (6). ЯМР <sup>1</sup>Н-спектри солей (3, 4) характеризуються наявністю синглетного сигналу метиленової групи (3,96 м.ч. (3) та 3,93 м.ч. (4)), сигналів ароматичних протонів бензиламонію та відсутністю сигналів протонів <sup>15</sup>NH<sub>3</sub>-групи і гідразинового фрагменту внаслідок швидкого дейтерообміну. В ЯМР <sup>1</sup>Н-спектрі амідоестеру (5) та діаміду (6) з'являються відповідно синглетні сигнали протонів гідразидного фрагменту (10,85 і 11,03 м.ч. (5) та 10,75 і 10,83 м.ч. (6)) та зникають сигнали протонів бензиламонію.

Кип'ятіння діаміду (6) в дифеніловому етері протягом 30 хв приводить до утворення N-бензил-N'-(2-бензилкарбамоїл-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-3-іл)оксаміду (7). При збільшенні тривалості нагрівання до 6 год із реакційного середовища було виділено суміш двох продуктів, розділити яку нам не вдалося. Для встановлення структур цих сполук ми провели розрахунки зарядів на реакційних центрах молекули оксаміду (7) (AM1, ChemOffice 2005), згідно з якими можна передбачити, що замикання третього циклу може відбуватися за двома напрямками (схема 2).

Взаємодія N<sub>27</sub> та C<sub>12</sub> приводить до утворення структури (8), в той же час реакція між N<sub>16</sub> та C<sub>25</sub> веде до формування семичленного циклу — сполуки (9). Виходячи з величини зарядів, друге перетворення є більш імовірним, у той час як перше більш можливе з точки зору утворення меншого циклу — шестичленного. Наявність конкуренції між цими процесами, на нашу думку, є причиною утворення двох продуктів даної реакції.

З аналізу ЯМР <sup>1</sup>Н-спектрів одним із продуктів реакції є N-2,3-дібензил-4,10-діоксо-4,10-дигідро-3Н-[1,2,4]триазино[6,1-в]хіназолін-2-карбоксамід (8), на що вказує наявність триплетного сигналу

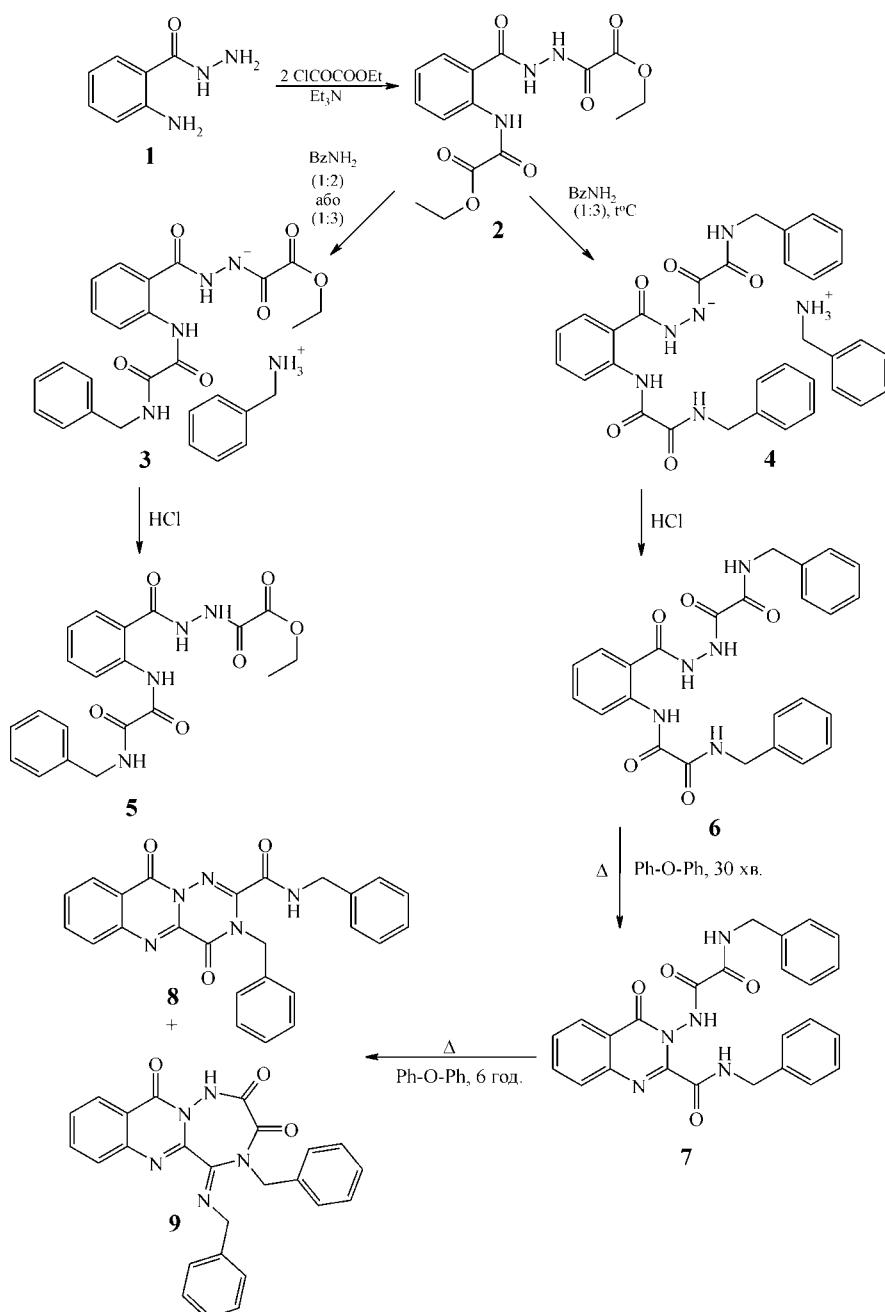


Схема 1

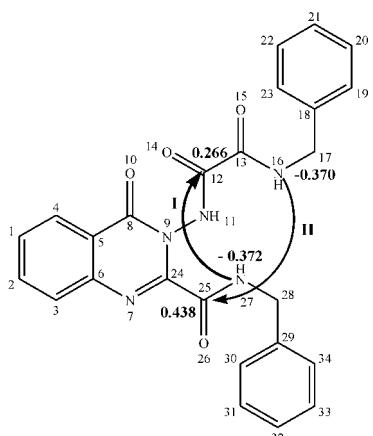


Схема 2

NH-протону при 9,35 м.ч. та дублетного сигналу CH<sub>2</sub>-групи бензиламідного фрагменту при 4,32 м.ч. На користь утворення структури (9) в ЯМР-спектрі суміші знайдено уширений синглетний сигнал NH-протону (12,67 м.ч.), а також присутні сигнали ABCD-системи хіназолонового фрагменту в області 7,60...8,23 м.ч. та протонів фенільних груп у вигляді складного мультиплету при 7,10...7,45 м.ч.

Про можливість термічної циклізації сполуки (6) у похідне (7) свідчать і дані термогравіметричного аналізу. На дериватограмі, наведений на рис., відмічається ендотермічний ефект при 256°C (крива ДТА), який супроводжується зміною маси сполуки (крива ТГ). Зменшення маси в інтервалі температур 240-285°C складає 3,8% від маси вихідної

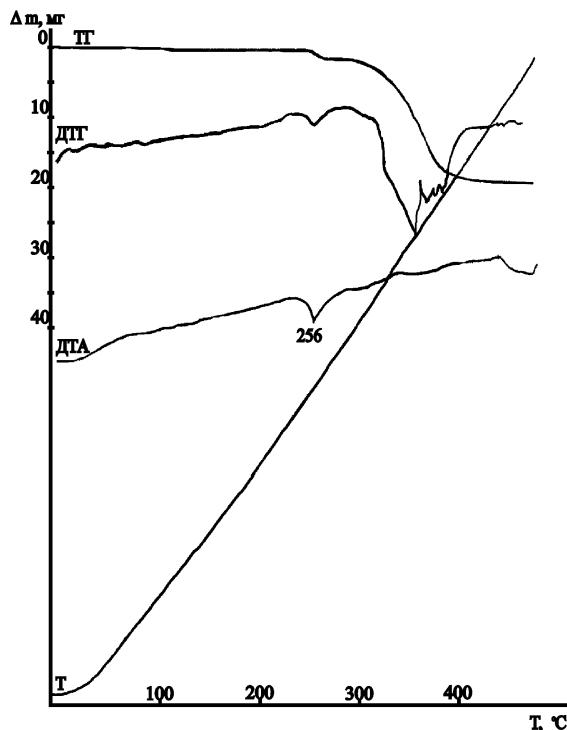


Рис. Дериватограма діаміду (6): Т — крива термічного аналізу; ДТА — крива диференціальнотермічного аналізу; ТГ — термогравіметрична крива; ДТГ — диференціальна термогравіметрична крива. Наважка — 26 мг.

сполуки, що становить 18 а.о.м. Таким чином, в умовах сухого нагрівання відбувається дегідратація, яка супроводжується утворенням циклічного продукту (7). При подальшому нагріванні сполуки (7) спостерігається різка зміна маси (крива ТГ), що пов’язано з її деструкцією.

З метою виявлення біологічно активних сполук серед синтезованих похідних діетоксалілантранілгідразиду нами було проведено попереднє прогнозування біологічної активності за допомогою програми PASS, яке показало, що найбільш вірогідною активністю цих сполук має бути протизапальна (антиексудативна). Для перевірки прогнозу досліди *in vivo* проводили на моделі карагенінового набряку [3,4,9]. Активність речовин визначали у % за здатністю зменшувати набряки в піддослідних тварин у порівнянні з контрольними. Виражену антиексудативну дію, яка все ж поступається дії вольтарену, показав бензиламід (5). Решта досліджених сполук виявила помірну антиексудативну дію.

#### Експериментальна частина

Температури плавлення визначали капілярним методом на приладі ПТП (М). Спектри ЯМР  $^1\text{H}$  вимірювали у  $\text{DMSO-d}_6$  на приладі Varian M 200 (200 МГц), внутрішній стандарт — ТМС. Термогравіметричний аналіз проводили на дериватографі Паул Ердей Q-1000. Наважка складала 26 мг, швидкість нагріву —  $5^\circ/\text{хв}$  від 25 до  $500^\circ\text{C}$ . Вимірювання проводили в повітряному середовищі в керамічних тиглях. Еталоном служив порошок оксиду

алюмінію  $\text{Al}_2\text{O}_3$ , отриманий з монокристалу. ДТА — 1 мВ/мм, ДТГ — 4 мВ/мм, Т —  $2^\circ/\text{мм}$ .

**Етиловий естер 2-(N'-етоксалілгідразинокарбоніл) оксанілової кислоти (2).** 1,51 г (0,01 Моль) гідразиду антранілової кислоти (2) розчиняли в 7 мл оцтової кислоти, при охолодженні додавали 3,04 мл (0,02 Моль) триетиламіну і по краплях 2,46 мл (0,02 Моль) етоксалілхлориду. Залишали на ніч, розбавляли водою, осад, що утворювався, відфільтровували, сушили, кристалізували з етанолу. Вихід — 2,2 г (63%), Т.пл. —  $156\text{--}158^\circ\text{C}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , δ, м.ч.: 1,36 м (6Н,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4,31 м (4Н,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 7,26 т ( $1\text{H}$ ,  $\text{H}^5$ ), 7,60 т ( $1\text{H}$ ,  $\text{H}^4$ ), 7,90 д ( $1\text{H}$ ,  $\text{H}^3$ ), 8,57 д ( $1\text{H}$ ,  $\text{H}^6$ ), 10,86 с ( $1\text{H}$ ,  $\text{NNHCOCO}$ ), 10,99 с ( $1\text{H}$ ,  $\text{CONHN}$ ), 12,41 с ( $1\text{H}$ ,  $\text{NHCO}$ ).

**Бензиламонієва сіль бензиламіду 2-(N'-етоксалілгідразинокарбоніл)-оксанілової кислоти (3).** 1,4 г (0,004 Моль) діестеру (2) розчиняли при нагріванні в 7 мл етилового спирту, охолоджували до кімнатної температури і додавали 0,84 мл (0,008 Моль) (1:2) або 1,26 мл (0,012 Моль) (1:3) бензиламіну відповідно, залишали на 12 год. Осад, який утворювався, відфільтровували, сушили, кристалізували з води. Виходи — 1,1 г (1:2) та 1,2 г (1:3) (68 та 72%), Т.пл. —  $104\text{--}106^\circ\text{C}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , δ, м.ч.: 1,32 т (3Н,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3,96 с (2Н,  $^+\text{NH}_3\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4,25 к (2Н,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4,37 д (2Н,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 7,18 т ( $1\text{H}$ ,  $\text{H}^5$ ), 7,20-7,43 м ( $11\text{H}$ ,  $\text{H}^4\text{+Bn+Bn}$ ), 7,93 д ( $1\text{H}$ ,  $\text{H}^3$ ), 8,57 д ( $1\text{H}$ ,  $\text{H}^6$ ), 9,51 т ( $1\text{H}$ ,  $\text{NHBn}$ ), 12,39 с ( $1\text{H}$ ,  $\text{NHCO}$ ).

**Бензиламонієва сіль бензиламіду 2-(N'-бензиламінооксалілгідразинокарбоніл)оксанілової кислоти (4).** 1,4 г (0,004 Моль) діестеру (2) розчиняли при нагріванні в 7 мл етилового спирту, охолоджували до кімнатної температури і додавали 1,26 мл (0,012 Моль) бензиламіну, нагрівали протягом 10 хв, залишали на 12 год. Осад, який утворювався, відфільтровували, сушили, кристалізували з води. Вихід — 1,05 г (69%), Т.пл. —  $243\text{--}245^\circ\text{C}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , δ, м.ч.: 3,93 с (2Н,  $\text{NH}_3\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4,38 д (4Н,  $2\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 7,11 т ( $1\text{H}$ ,  $\text{H}^5$ ), 7,19-7,46 м ( $16\text{H}$ ,  $\text{H}^4\text{+3Bn}$ ), 7,98 д ( $1\text{H}$ ,  $\text{H}^3$ ), 8,56 д ( $1\text{H}$ ,  $\text{H}^6$ ), 9,27 т ( $1\text{H}$ ,  $\text{NHBn}$ ), 9,47 т ( $1\text{H}$ ,  $\text{NHBn}$ ).

**Бензиламід 2-(N'-етоксалілгідразинокарбоніл)оксанілової кислоти (5).** Бензиламонієву сіль (3) розчиняли при нагріванні у воді, підкисляли хлоридною кислотою до  $\text{pH}=1$ , залишали на ніч. Осад, який утворювався, відфільтровували, сушили, кристалізували з етанолу. Т.пл. —  $174\text{--}176^\circ\text{C}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , δ, м.ч.: 1,34 т (3Н,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4,61 к + д (4Н,  $\text{CH}_2\text{Ph} + \text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 7,11-7,42 м (6Н,  $\text{Ph} + \text{H}^5$ ), 7,62 т ( $1\text{H}$ ,  $\text{H}^4$ ), 7,87 д ( $1\text{H}$ ,  $\text{H}^3$ ), 8,57 д ( $1\text{H}$ ,  $\text{H}^6$ ), 9,65 т ( $1\text{H}$ ,  $\text{NHBn}$ ), 10,85 с ( $1\text{H}$ ,  $\text{CONHN}$ ), 11,03 с ( $1\text{H}$ ,  $\text{NNHCOCO}$ ), 12,43 с ( $1\text{H}$ ,  $\text{NHCO}$ ).

**Бензиламід 2-(N'-бензиламінооксалілгідразинокарбоніл)оксанілової кислоти (6).** Отримували аналогічно (5). Т.пл. —  $184\text{--}186^\circ\text{C}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , δ, м.ч.: 4,37 д (4Н,  $2\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 7,09-7,48 м ( $11\text{H}$ ,  $2\text{Ph}$

$+ H^5)$ , 7,63 т (1H, H<sup>4</sup>), 7,82 д (1H, H<sup>3</sup>), 8,54 д (1H, H<sup>6</sup>), 9,45 т (1H, 1-NHBn) 9,61 т (1H, 2-NHBn), 10,75 с (1H, CONHN), 10,83 с (1H, NNHCO), 12,32 с (1H, NHCO).

**N-Бензил-N'-(2-бензилкарбамоїл-4-оксо-3,4-дигідрохіазолін-3-іл)-оксамід (7).** Діамід (6) розчиняли у дифеніловому етері, кип'ятили протягом 30 хв, залишали на ніч. Розбавляли діетиловим етером або бензеном, осад відфільтровували, сушили. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч.: 4,19-4,59 м (4H, 2CH<sub>2</sub>Ph), 7,09-7,48 м (10H, 2Ph), 7,65 т (1H, H<sup>6</sup>), 7,79 д (1H, H<sup>8</sup>), 7,94 т (1H, H<sup>7</sup>), 8,19 д (1H, H<sup>5</sup>), 9,43 т (1H, 1-NHBn) 9,57 т (1H, 2-NHBn), 10,92 с (1H, NNHCO).

## ВИСНОВКИ

1. Амідуванням діетоксаліланtranілогідразиду бензиламіном одержані бензиламіди 2-(N'-етоксаліл-гідразинокарбоніл) оксанілової кислоти і 2-(N'-етоксаліл(бензиламінооксаліл)гідразинокарбоніл) оксанілової кислоти.

2. Циклізація в дифеніловому естері при різній тривалості кип'ятіння дає N-бензил-N'-(2-бензилкарбамоїл-4-оксо-3,4-дигідрохіазолін-3-іл) оксамід або суміш продуктів, розділити яку не вдалося.

3. Попереднім прогнозуванням і подальшими дослідами *in vivo* виявлена помірна антиексудативна активність синтезованих сполук.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Воложена О.Н., Яхонтов Л.Н. // Хим.-фарм. журн. — 1987. — Т. 16. — С. 1175-1185.
2. Въяконов А.Л., Тележенецкая М.В. // Химия природ. соед. — 1997. — №3. — С. 297-301.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекоменд. / За ред. О.В.Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — 528 с.
4. Дроговоз С.М., Мохорт Н.А., Зупанец И.А. и др. Методические рекомендации по экспериментальному (доклиническому) изучению фармакологических веществ, применяемых в качестве нестериоидных противовоспалительных средств (издание официальное). — К.: ФКМЗ України, 1994. — 40 с.
5. Нажи Эль-Таїб Мустафа. Синтез и биологическая активность эфиров N-ацилгидразидов щавелевой кислоты и продуктов их превращения: Автореф. дис. ... канд. фармац. наук. — Х., 1988. — 21 с.
6. Саттарова О.Е., Кожевников Ю.В., Залесов В.С., Никулина С.Н. // Хим.-фарм. журн. — 1984. — Т. 18. — С. 1208-1211.
7. Шемчук Л.А. // ЖОрХ. — 1998. — Т. 34, вып. 4. — С. 568-571.
8. Шемчук Л.А., Черных В.П., Иванова И.Л. и др. // ЖОрХ. — 1999. — Т. 35, вып. 2. — С. 305-308.
9. Яковлева Л.В., Зупанец И.А. Использование модели каррагенинового отека у мышей при поиске противовоспалительных средств. — Х., 1987. — 6 с. — Деп. в УкрНИИНТИ 07.07.87, № 1908. — Ук — 87.
- 10 Chiou W.F., Liao J.F., Chen C.F. // J. Nat. Prod. — 1996. — Vol. 59, №4. — P. 374-378.
- 11 El-Brollosy N.R., Abdel-Megged M.F., Genedy A.R. // Monatsch. Chem. — 2001. — Vol. 132, №9. — P. 1063-1073.
- 12 El-Feky S.A.H., Abd El-Samii Z.K. // Arch. Pharm. — 1991. — Vol. 324. — P. 381.
- 13 Kottke K., Kuhmstedt H., Grafe I., Knoke D. // Pharmazie. — 1990. — Bd 45. — S. 528.
- 14 Michel J.P. // Nat. Prod. Rep. — 1992. — Vol. 9, №1. — P. 25-35.
- 15 Michel J.P. // Nat. Prod. Rep. — 1997. — Vol. 14, №1. — P. 11-20.

УДК 542.951.4:542.958.3:547.298.61:547.583.5

РЕАКЦИИ АМИДИРОВАНИЯ ДИЕТОКСАЛИЛАНТРАНИЛОГІДРАЗИДА

Л.А.Шемчук, В.П.Черных, П.С.Арзуманов, К.М.Ситник  
Амідированием діетоксаліланtranілогідразида в залежності від співвідношення реагентів і температури синтезировані бензиламмонієві солі і бензиламід 2-(N'-етоксалілгідразинокарбоніл) оксанілової і бензиламід 2-(N'-бензиламінооксалілгідразинокарбоніл) оксанілової кислоти, кипіяння последнього в дифеніловому ефіре дає N-бензил-N'-(2-бензилкарбамоїл-4-оксо-3,4-дигідрохіазолін-3-іл)оксамід, а при збільшенні тривалості кипіяння — смесь продуктів. Проведено PASS-прогнозування активності синтезованих соединений і зустрічена їх противовоспалительна активність.

UDC 542.951.4:542.958.3:547.298.61:547.583.5

THE REACTIONS OF DIETHOXYOXALYLANTHRANILIC ACID HYDRAZIDE AMIDATION

L.A.Shemchuk, V.P.Chernykh, P.S.Arzumanov, K.M.Sytnik  
The benzylammonium salts and 2-(N'-ethoxyoxalylhydrazinocarbonyl)oxanilic acid benzylamide and 2-(N'-benzylaminooxalylhydrazinocarbonyl)oxanilic acid benzylamide have been synthesized by the amidation reactions of diethoxyoxalylanthranilic acid hydrazide depending on the reagents and temperature ratio. Heating of the latter in biphenyl ester gives N-benzyl-N'-(2-benzyl-carbomoyl-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-3-yl)oxalamide, while increasing the heating time the mixture of the compounds forms. PASS-prediction of the activity of the compounds synthesized has been carried out and their anti-inflammatory activity has been studied.

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

УДК 547.461.2:547.466.3

## СИНТЕЗ ТА ДІУРЕТИЧНА АКТИВНІСТЬ $\gamma$ -(R-БЕНЗОЛОКСАМІДО)-БУТАНОВИХ КИСЛОТ

В.А.Георгіянць, Н.І.Банна, В.М.Савченко

Національний фармацевтичний університет  
Харківський національний університет ім. В.Н.Каразіна

**З метою пошуку речовин з діуретичною активністю здійснено синтез нової групи хімічних сполук  $\gamma$ -(R-бензолоксамідо)-бутанових кислот, одержаних за реакцією амідування етилових естерів заміщених оксанілових кислот  $\gamma$ -амінобутановою кислотою. Структуру синтезованих сполук доведено методами елементного аналізу, ІЧ- та ПМР-спектроскопії. Фармакологічні дослідження показали, що гостра токсичність нових сполук знаходиться в діапазоні 1145-1430 мг/кг. Вплив синтезованих сполук на видільну функцію нирок вивчений на білих щурах. Встановлено, що більшість сполук підвищує видільну функцію нирок. Дві речовини перевищують за діуретичною активністю гіпотіазид.**

Серед амідних та гідразидних похідних щавлевої кислоти знайдені сполуки з широким спектром фармакологічної активності, тому в зазначених рядах останнім часом ведеться інтенсивний пошук біологічно активних речовин [1-4, 9].

У медичній практиці також широко застосовуються препарати амінокислот, які характеризуються нешкідливістю, малою вираженістю побічних ефектів та відсутністю алергізуючої дії [7, 8, 10-20].

У сучасній медицині використовують велику кількість препаратів сечогінної дії, але всі вони

проявляють побічний ефект, що обумовлює пошук високоефективних та безпечних препаратів.

Метою даної роботи є синтез нової групи хімічних сполук, похідних  $\gamma$ -амінобутанової кислоти, які поєднують у своїй структурі залишок щавлевої кислоти та заміщене бензольне кільце, а також вивчення впливу нових речовин на видільну функцію нирок тварин.

Як вихідні продукти для синтезу  $\gamma$ -(R-бензолоксамідо)-бутанових кислот були використані заміщені аніліни (I). Етилові естери заміщених оксанілових кислот (II) одержані за реакцією ацилювання заміщених анілінів (I) етоксалілхлоридом у середовищі льодяної оцтової кислоти при зниженні температурі в присутності триетиламіну.

$\gamma$ -(R-бензолоксамідо)-бутанові кислоти (ІІІа-ж) одержані за реакцією амідування естерів II  $\gamma$ -амінобутановою кислотою в присутності калію гідроксиду при кімнатній температурі з подальшим підкисленням реакційної суміші хлористоводневою кислотою. Виходи цільових продуктів складають 69-83%.

$\gamma$ -(R-бензолоксамідо)-бутанові кислоти (ІІІа-ж) являють собою безбарвні кристалічні речовини, за винятком сполуки ІІІд, яка має жовте забарвлення і легко розчиняється у водних лугах, а при нагріванні — у спирті, діоксані, льодяній оцтовій кислоті (схема).

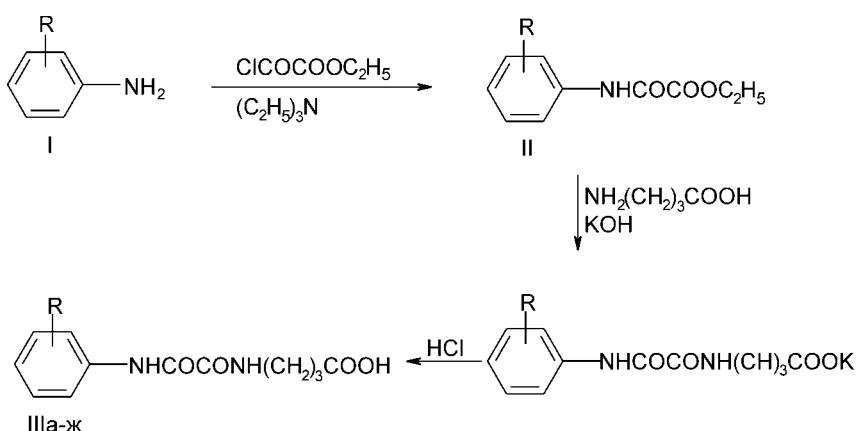


Схема.  
Значення R наведені в табл. 1.

Таблиця 1  
Характеристики  $\gamma$ -(R-бензолоксамідо)-бутанових кислот

Сполучка	R	Вихід, %	T. пл.* , °C	Знайдено, %			Брутто-формула	Вираховано, %			$R_f^{**}$
				C	H	N		C	H	N	
IIIa	H	76	178-9	57,68	5,59	11,26	$C_{12}H_{14}N_2O_4$	57,59	5,64	11,19	0,55
б	3-CH <sub>3</sub>	78	182-4	59,19	6,16	10,72	$C_{13}H_{16}N_2O_4$	59,08	6,10	10,60	0,64
в	2-OCH <sub>3</sub>	69	165-6	55,83	5,74	10,08	$C_{13}H_{16}N_2O_5$	55,71	5,76	9,99	0,47
г	2-COOH	83	188-90	53,18	4,83	9,61	$C_{13}H_{14}N_2O_6$	53,06	4,79	9,52	0,68
д	2-NO <sub>2</sub>	72	168-70	48,71	4,51	14,32	$C_{12}H_{13}N_3O_6$	48,82	4,44	14,23	0,72
е	4-COOCH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	81	181-3	56,08	5,71	8,62	$C_{15}H_{18}N_2O_6$	55,90	5,63	8,69	0,51
ж	4-Cl	75	177-9	50,84	4,54	9,92	$C_{12}H_{13}N_2O_4$	50,63	4,60	9,84	0,48

\* Кристалізують IIIa, б, д з води; IIIг — з метанолу водного; інші — з пропанолу-2.

\*\* Константи  $R_f$  визначені методом ТШХ у системі розчинників: хлороформ-етанол-акетон (1:9:10) на пластинах "Silufol UV-254", проявлення парами йоду.

Будова амідів IIIa-ж підтверджена даними елементного аналізу, ГЧ-, УФ- та ПМР-спектрів, а чистота та індивідуальність — методом тонкошарової хроматографії (ТШХ) (табл. 1, 2).

В ГЧ-спектрах отриманих амідів IIIa-ж виявлені смуги поглинання на ділянці 1714-1647  $\text{cm}^{-1}$ , які відповідають валентним коливанням карбонільної групи (I амідна полоса), а на ділянці 1736-1698  $\text{cm}^{-1}$  — валентним коливанням карбонільної групи карбоксилу. Смуги поглинання на ділянці 1552-1520  $\text{cm}^{-1}$  відносяться до деформаційних коливань (II амідна полоса), а при 3348-3314  $\text{cm}^{-1}$  та 3290-3268  $\text{cm}^{-1}$  — до валентних коливань NH-групи. Валентні коливання на ділянці 3065-2922  $\text{cm}^{-1}$  відповідають гідроксильній групі.

Нітрогрупа має поглинання при 1441  $\text{cm}^{-1}$  та 1344  $\text{cm}^{-1}$ , що відповідає асиметричним та симетричним валентним коливанням (сполука IIIд). Хлор обумовлює появу в спектрі смуги поглинання на ділянці 787  $\text{cm}^{-1}$  (сполука IIIж).

В ПМР-спектрах  $\gamma$ -(R-бензолоксамідо)-бутанових кислот (IIIa-ж, табл. 2) присутня група сигналів при  $d = 8,64-6,88$  м. ч., яка відповідає протонам ароматичної системи. Квартет сигналів  $\gamma$ -метиленової групи спостерігається при  $d = 3,22-3,10$  м. ч. Квінтетність сигналів при  $d = 1,72-1,38$  м. ч. обумовлена поглинанням протонів середньої метиленової групи. Тріплет сигналів  $\alpha$ -метиленової групи спостерігається при  $d = 2,22-2,18$  м. ч. У слабкому полі з хімічним зсувом

Таблиця 2

ГЧ-спектри,  $\text{cm}^{-1}$  та ПМР-спектри,  $\beta$ , м. ч.  $\gamma$ -(R-бензолоксамідо)-бутанових кислот

Сполучка	$\nu_{\text{C=O}}$ (амід I)	Ароматичні протони	NH	$\gamma\text{-CH}_2$	$-\text{CH}_2-$	$\alpha\text{-CH}_2$	Протони замісників
IIIa	1647	7,10 (т, 1H) 7,32 (т, 2H) 7,80 (д, 2H)	9,00 (т, 1H) 10,58 (с, 1H)	3,20 (к, 2H)	1,72 (кв, 2H)	2,20 (т, 2H)	12,02 (1H, ушир. COOH)
б	1680	6,88 (д, 1H) 7,16 (т, 1H) 7,52 (т, 2H)	8,99 (т, 1H) 10,26 (с, 1H)	3,19 (к, 2H)	1,72 (кв, 2H)	2,22 (т, 2H)	2,46 (C, 3H, CH <sub>3</sub> )
в	1665	6,97 (к, 2H) 7,13 (к, 1H) 8,15 (д, 1H)	9,18 (т, 1H) 9,78 (с, 1H)	3,18 (к, 2H)	1,72 (кв, 2H)	2,22 (т, 2H)	2,45 (C, 3H, OCH <sub>3</sub> ) 12,04 (1H, ушир. COOH)
г	1714	7,27 (т, 1H) 7,62 (т, 1H) 8,02 (д, 1H) 8,64 (т, 1H)	9,10 (т, 1H)	3,10 (к, 2H)	1,72 (кв, 2H)	2,22 (т, 2H)	12,55 (т, 1H, COOH)
д	1667	7,40 (т, 1H) 7,80 (т, 1H) 8,14 (д, 1H) 8,28 (д, 1H)	9,20 (т, 1H)	3,22 (к, 2H)	1,72 (кв, 2H)	2,22 (т, 2H)	
е	1664	7,92 (т, 4H)	9,05 (т, 1H) 10,90 (с, 1H)	3,20 (к, 2H)	1,72 (кв, 2H)	2,20 (т, 2H)	1,30 (т, 3H, COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) 4,28 (т, 2H, COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )
ж	1657	7,42 (д, 2H) 7,85 (д, 2H)	9,00 (т, 1H) 10,80 (с, 1H)	3,14 (к, 2H)	1,38 (кв, 2H)	2,18 (т, 2H)	11,95 (1H, ушир. COOH)

Таблиця 3  
Гостра токсичність  
 $\gamma$ -(R-бензолоксамідо)-бутанових кислот

Сполучка	Параметри гострої токсичності, мг/кг		
	ЛД <sub>16</sub>	ЛД <sub>50</sub> (M±m)	ЛД <sub>84</sub>
IIIa	998	1145±21,2	1218
б	1035	1270±18,2	1440
в	975	1185±19,2	1420
г	1015	1310±23,7	1510
д	985	1195±17,6	1425
е	1220	1430±25,5	1635
ж	1015	1210±22,3	1410

10,90-8,99 м. ч. знаходяться сигнали NH-груп, а у більш слабкому полі виявляються протони карбоксильної групи у вигляді широкого піку.

#### Експериментальна хімічна частина

ІЧ-спектри виміряні на спектрофотометрі TENSOR 27 (фірма “Bruker”) у таблетках калію броміду (концентрація речовин — 0,5%). Спектри ПМР записані у ДМСО-Д<sub>6</sub> на спектрометрі Varian Mercury VX-200, внутрішній стандарт — ТМС.

**$\gamma$ -(Бензолоксамідо)-бутанова кислота (Ша, табл. 1).** До розчину 0,56 г (0,01 Моль) калію гідроксиду в 5 мл метанолу додають 1,03 г (0,01 Моль)  $\gamma$ -амінобутанової кислоти. Отриманий розчин додають до розчину 1,93 г (0,01 Моль) етилового естера оксанілової кислоти у 10 мл діоксану та залишають стояти до зникнення лужного середовища. Осад, що випав, відфільтровують, розчиняють у 5 мл води. Розчин підкислюють HCl (1:1) до pH 3.

Осад, що випав, відфільтровують, сушать та кристалізують з води. Температура плавлення — 178-179°C. Вихід — 1,91 г.

Аналогічно отримують сполуки IIIб-ж.

#### Експериментальна біологічна частина

Вивчення гострої токсичності  $\gamma$ -(R-бензолоксамідо)-бутанових кислот проведено на інтактних безпородних білих миших різної статі масою 18-24 г. Сполучки, що вивчались, вводили внутрішньошлунково в об’ємі, не більше 1 мл. Кількість тварин, що вижила та загинула, відмічали через кожні 24 години. Середні смертельні дози (ЛД<sub>50</sub>) визначали за методом Кьюберса [6]. Результати отриманих даних наведені в табл. 3.

Вплив синтезованих сполук на видільну функцію нирок вивчений на білих шурах-самцях лінії Вістар масою 120-160 г за методом Є.Б.Берхіна [5]. Для дослідження сечогіної дії були використані серії тварин по сім щурів у кожній групі. Сполучки, що досліджували, вводили внутрішньошлунково в дозі 0,02 ЛД<sub>50</sub>.

При вивчені водного діурезу щурів утримували на постійному рационі при вільному доступі до води. До водного навантаження тварин витримували на протязі двох годин без їжі та води. Потім щурам вводили у шлунок за допомогою зонду сполучки, що досліджували, у вигляді водної суспензії одночасно з водним навантаженням у кількості 3 мл на 100 г маси тіла тварини. Сечу збиравали через кожну годину впродовж чотирьох годин. Кількість сечі, що виділилась у тварин контрольної групи, приймали за 100%. Аналіз отриманих експериментальних даних проводили у порівнянні з еталонними діуретиками гіпотіазидом

Таблиця 4

#### Діуретична активність $\gamma$ -(R-бензолоксамідо)-бутанових кислот

Сполучка	Доза, мг/кг	Діурез			
		через 2 години		через 4 години	
		(M±m), мл	у % до контролю	(M±m), мл	у % до контролю
IIIa	22,9	0,87±0,09	75,0	1,84±0,10	80,7
б	25,4	1,45±0,17	125,0	2,63±0,28	115,3
в	23,7	1,34±0,12	115,5	2,77±0,19	121,5
г	26,2	2,73±0,14**	235,3	5,51±0,21**	241,7
д	23,9	2,90±0,11**	250,0	5,44±0,16**	238,6
е	28,6	1,21±0,08	104,3	2,65±0,23	116,2
ж	24,2	1,86±0,13**	160,3	3,38±0,18*	148,2
Контроль		1,16±0,14	100	2,28±0,11	100
Гіпотіазид	50,0	1,98±0,07**	159,7	5,72±0,09**	232,5
Фуросемід	1,0	4,44±0,12**	358,1	11,23±0,17**	456,5
Адіурекрин	10,0	0,96±0,06**	77,4	1,37±0,08**	55,7
Контроль		1,24±0,11	100	2,46±0,13	100

Примітка \* , \*\* — достовірність результатів при  $p<0,05$  та  $p<0,01$ , відповідно, у порівнянні з контрольною групою

та фуросемідом. Результати досліджень наведені в табл. 4.

### Результати та їх обговорення

Результати досліджень показали, що гостра токсичність групи сполук, які вивчали, знаходиться в діапазоні 1145-1430 мг/кг. З даних табл. 3 видно, що з вивченого ряду сполук III<sub>a</sub>-ж найменш токсичною виявилась  $\gamma$ -(4-етокси-карбонілбензолоксамідо)-бутанова кислота (сполука III<sub>e</sub>), ЛД<sub>50</sub> якої складала 1430 мг/кг. Заміна в бензольному кільці сполуки III<sub>e</sub> 4-етокси-карбонільного радикалу на 2-карбоксигрупу (сполука III<sub>g</sub>) значно підвищує токсичні властивості сполуки (ЛД<sub>50</sub> — 1310 мг/кг). Введення в бензольне кільце сполук радикалів 3-метил (сполука III<sub>b</sub>), 4-хлор (сполука III<sub>j</sub>), 2-нітрот (сполука III<sub>d</sub>) та 2-метокси (сполука III<sub>v</sub>) спричиняє подальшому збільшенню токсичності (ЛД<sub>50</sub> — 1270, 1210, 1195 та 1185 мг/кг). Найбільш токсичною виявилась сполука з незаміщеним бензольним кільцем (сполука III<sub>a</sub>), ЛД<sub>50</sub> якої складає 1145 мг/кг.

Аналіз результатів фармакологічних досліджень показав, що більшість вивчених сполук в умовах водного навантаження викликає збільшення віддельної функції нирок в середньому на 15,3-141,7%. Виражену діуретичну активність проявляють спо-

луки, які містять у бензольному кільці молекули 2-карбокси та 2-нітро радикали (сполуки III<sub>g</sub>, III<sub>d</sub>). Ці сполуки в дозах 26,2 та 23,9 мг/кг за дві години збільшували діурез в середньому на 135,3 та 150,0%, а за 4 години — на 141,7 та 138,6% відповідно. Заміна вказаних радикалів у бензольному кільці молекул на 4-Cl (сполука III<sub>j</sub>) або 2-метокси (сполука III<sub>v</sub>) значно знижує діуретичний ефект. Сполуки III<sub>j</sub> та III<sub>v</sub> за дві години збільшували діурез на 60,3 та 15,5%, а за чотири години — на 48,2 та 21,5%. Подальша заміна радикалів у бензольному кільці приводить до різкого зниження сечогінного ефекту. Сполука III<sub>a</sub> проявляє зворотний фармакологічний ефект.

Таким чином, у результаті проведених досліджень знайдені нові хімічні речовини, які перевищують за діуретичною активністю гіпотазид, але поступаються препарату “Фуросемід”.

### ВИСНОВКИ

1. Здійснено синтез  $\gamma$ -(R-бензолоксамідо)-бутанових кислот, структуру яких підтверджено елементним аналізом, УФ-, ІЧ- та ПМР-спектрами.
2. У результаті фармакологічного скринінгу знайдені речовини з високою діуретичною активністю та низькою токсичностю.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Баний І.П., Черних В.П., Самура Б.А. та ін. // Вісник фармації. — 2001. — №4. — С. 9-12.
2. Баний І.П., Бондар В.Б., Самура Б.А. та ін. // Вісник фармації. — 2004. — №2. — С. 13-17.
3. Баний І.П., Георгіянц В.А., Банна Н.І. та ін. // Ліки України. — 2005. — №9. — С. 141-143.
4. Баний І.П., Самура Б.А., Банна Н.І. та ін. // Укр. вісник психоневрол. — 2006. — Т. 14, вип. 2. — С. 111-113.
5. Берхін Е.Б. // Хім.-фарм. журн. — 1977. — Т. 11, №5. — С. 3-11.
6. Гацура В.В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ. — М.: Медицина, 1977. — 131 с.
7. Машковский М.Д. Лекарственные средства. В 2-х ч. — 14-е изд. — М.: Новая волна, 2000. — Ч. 1. — 590 с. Ч. 2. — 612 с.
8. Пат. 47157 А Україна МКВ С 07 С 311/01, А 61 К 31/18 І.П.Баний, В.П.Черних, В.Д.Лук'янчук та ін. (Україна). — №2001085648. — Заявл.: 08.08.2001. Опубл.: 17.06.2002. — Бюл. №6.
9. Пат. 57908 Україна МКВ С 07 Д 285/12, А 61 К 31/41 І.П.Баний, В.П.Черних, Є.Л.Снітковський та ін. (Україна). — №3984548. — Заявл.: 04.12.1985. Опубл.: 15.07.2003. — Бюл. №7.
10. Awouters F., Megens A.A.H.P., Niemegeers C.J.E. et al. // Jap. Pharmacol. Therapy. — 1991. — Vol. 19. — P. 73-89.
11. Chena M., Betz W.J. // Biophys. J. — 1991. — Vol. 59, №6. — P. 1251- 1260.
12. Collins K.S., Franzblau S.G. // Antimicrob. Agents and Chemotherapy. — 1997. — Vol. 41. — P. 1004-1009.
13. Gentry C., Melarange R., Durie M. et al. // Clin. Drug. Invest. — 1996. — Vol. 11, №1. — P. 49-59.
14. Geerts W.H., Sayr M. // N. Engl. J. Med. — 1996. — №36. — P. 701-707.
15. Haykawa J., Ando S.H. // J. Jap. Dent. Mater. — 1997. — Vol. 7, №7. — P. 79-82.
16. Isayev S.G. Prospects of drug creation with cation-anion action // Drug for men: Internacionnal science collected articles 5 of science-practice conference in creating and approving new medicinal preparations. — Kaunas, 1997. — Vol. 5. — P. 382-383.
17. Janyian M. // J. of Pharmac. Care in Pain and Symptom Control. — 1999. — Vol. 7, №4. — P. 37-46.
18. Morgenstern O. // Ibid. — 2000. — Vol. 50, №12. — P. 871-891.

19. Negwer M. *Organic-chemical drugs and their synonyms (an international survey)*. — Berlin: Academie Verlag, 1994. — Vol. I. — 2855 p.
20. *The world book Encyclopedia*. — Vol. 2B. — Chicago; London; Sydney; Toronto; World Book Inc., 1994. — 770 p.

---

УДК 547.461.2:547.466.3

СИНТЕЗ И ДИУРЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ  $\gamma$ -(R-БЕНЗОЛОКСАМИДО)-БУТАНОВЫХ КИСЛОТ

В.А.Георгиянц, Н.И.Банная, В.Н.Савченко

С целью поиска веществ с диуретической активностью осуществлен синтез новой группы химических соединений  $\gamma$ -(R-бензолоксамидо)-бутиловых кислот, которые получены по реакции амидирования этиловых эстеров замещенных оксаниловых кислот  $\gamma$ -аминобутановой кислотой. Структура синтезированных соединений доказана методами элементного анализа, ИК- и ПМР-спектроскопии. Фармакологические исследования показали, что острая токсичность новых соединений находится в диапазоне 1145-1430 мг/кг. Влияние синтезированных соединений на выделительную функцию почек изучено на белых крысах. Установлено, что большинство соединений повышает выделительную функцию почек. Два вещества превышают по диуретической активности гипотиазид.

---

UDC 547.461.2:547.466.3

SYNTHESIS AND DIURETIC PROPERTIES OF THE  $\gamma$ -(R-PHENYLOXAMIDO)-BUTANOIC ACIDS

V.A.Georgiyants, N.I.Bannaya, V.N.Savchenko

The object of investigation is search of substances with diuretic properties among the derivatives of  $\gamma$ -(R-phenyloxamido)-butanoic acids. The synthesis was carried out. The new group of chemical compounds was synthesized by the amination reaction of ethyl esters of substituted oxanylic acids with  $\gamma$ -aminobutanoic acid. Structure of synthesized compounds was proved by methods of elemental analysis, IR- and NMR-spectroscopy. The pharmacologic reserches showed that acute toxicity of new compounds is in range of 1145-1430 mg/kg. The influence of synthesized compounds on isolate function of kidneys was learned on white rats. It was stated that majority of compounds synthesized increases isolate function of kidneys. Two from substances synthesized exceed the diuretic activity hypothiazide.

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

УДК 547.599.2:547.856.1:612.46

## СИНТЕЗ ТА ДІУРЕТИЧНА АКТИВНІСТЬ ПОХІДНИХ ( $\pm$ )1,2,2-ТРИМЕТИЛ-3-(2-R-4-ОКСО- 1,2,3,4-ТЕТРАГІДРОХІНАЗОЛІН-3-ІЛ-КАРБАМОЇЛ)- ЦИКЛОПЕНТАН-1-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ

Є.О.Цапко, І.С.Гриценко, О.А.Красильникова, Н.Е.Бушля

Національний фармацевтичний університет

**Синтезовані похідні 1,2,3,4-тетрагідрохіназолін-4-ону з фрагментом 1,2,2-триметилциклопентан-1,3-дикарбонової кислоти. Взаємодією N-заміщеною антраніламіду з ацетилацетоном отриманий 3-заміщений 2-метилхіназолін-4-он. Проведені скринінгові дослідження синтезованих речовин на екскреторну функцію нирок.**

В останні 50 років інтенсивно проводиться пошук біологічно активних речовин в ряду хіназолін-4-онів. Поштовхом до цього стало встановлення будови високоактивних алкалоїдів, що містять у своїй структурі хіназолін-4-онове ядро. За цей час у літературі з'явились повідомлення про різnobічну активність хіназоліонів-4 та досліджено ряд закономірностей зв'язку "будова — дія". Сполуки цього ряду проявляють противіспальну, бронхолітичну, седативну, аналгетичну, антигіпоксичну, жовчогінну, протисудомну та нейролептичну дії [7-9, 11-16]. Схожий спектр біологічної активності притаманний 1,2,3,4-тетрагідрохіназолін-4-онам, але для цього класу сполук у літературі зустрічається значно менше повідомлень [10, 17].

Поєднання в одній структурі фрагментів 1,2,3,4-тетрагідрохіназолін-4-ону і 1,2,2-триметилциклопентан-1,3-дикарбонової кислоти з метою пошуку БАР, на наш погляд, є перспективним з огляду на високу фармакологічну активність цього гетероциклічного фармакофора. 1,2,2-Триметилциклопентан-1,3-дикарбонова кислота є мало-токсичною речовиною. Останнім часом у її похідних виявлена цукрознижуюча та антиоксидантна активність [2, 5, 6].

Раніше нами були синтезовані 3-[N'-(2-аміно-бензоїл)гідразинокарбоніл]-1,2,2-триметилциклопентан-1-карбонова кислота (Іа) та 2-аміно-N-(1,8,8-триметил-2,4-діоксо-3-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл)бензамід (Іb, схема 1), на основі яких були одержані похідні 2-алкілхіназоліону-4 [4]. Сполуки Іа та Іb є також зручними синтонами для синтезу похідних 1,2,3,4-тетрагідрохіназолін-4-онів.

При взаємодії сполуки Іа з альдегідами та кетонами утворюються 1,2,2-триметил-3-(2-R<sub>1</sub>-2-R<sub>2</sub>-4-оксо-1,2,3,4-тетрагідрохіназолін-3-ілкарбамоїл)-циклопентан-1-карбонові кислоти (ІІ). Даною реакцією з високими выходами проходить для більшості альдегідів та аліфатичних кетонів, з ацетофенонами продукт реакції ІІ утворюється з дуже низьким выходом. При взаємодії Іа з циклічними кетонами були отримані спіро-структурі ІІІ.

За аналогічною схемою були здійснені перетворення зі сполукою Іb (схема 1). Отримані 3-(2-R<sub>1</sub>-2-R<sub>2</sub>-4-оксо-1,2,3,4-тетрагідро-3-хіназолініл)-1,8,8-триметил-3-азабіцикло[3.2.1]октан-2,4-діони (ІV) та спіро-структурі (V). Проведені нами дослідження свідчать, що 1,8,8-триметил-2,4-діоксо-3-аза-біцикло[3.2.1]окт-3-ільний фрагмент сполуки Іb суттєво не впливає на реакційну здатність у реакціях з карбонільними сполуками у порівнянні зі сполукою Іа. Одержані сполуки кристалічні речовини від білого до жовтого кольору з чіткими температурами плавлення (табл. 1), розчинні у спиртах, ДМФА, діоксані.

При замиканні 1,2,3,4-тетрагідрохіназолін-4-онового циклу альдегідами та несиметричними кетонами утворюється асиметричний центр — С<sup>2</sup>-атом тетрагідрохіназолін-4-онового циклу. У ПМР-спектрах сполук ІІ і ІV, отриманих з альдегідів, спостерігається розщеплення сигналу протону при С<sup>2</sup> атомі тетрагідрохіназолін-4-онового циклу (табл. 2).

В ІЧ-спектрах із замиканням імідного фрагменту 1,2,2-триметилциклопентан-1,3-дикарбонової кислоти спостерігається зсув валентних коливань С=О груп у короткохвильову ділянку спектра, і залишається лише один чіткий сигнал валентних коливань NH-звязку на ділянці 3400-3200 см<sup>-1</sup> (табл. 2).

Інакше перебігає реакція бензаміду Іb з ацетилацетоном (схема 2). Замість очікуваного 3-(2-ацетоніл-2-метил-4-оксо-1,2,3,4-тетрагідро-3-хіназолініл)-1,8,8-триметил-3-азабіцикло[3.2.1]октан-2,4-діону VI ми отримали 1,8,8-триметил-3-(4-оксо-2-метил-4Н-хіназолін-3-іл)-3-азабіцикло[3.2.1]ок-

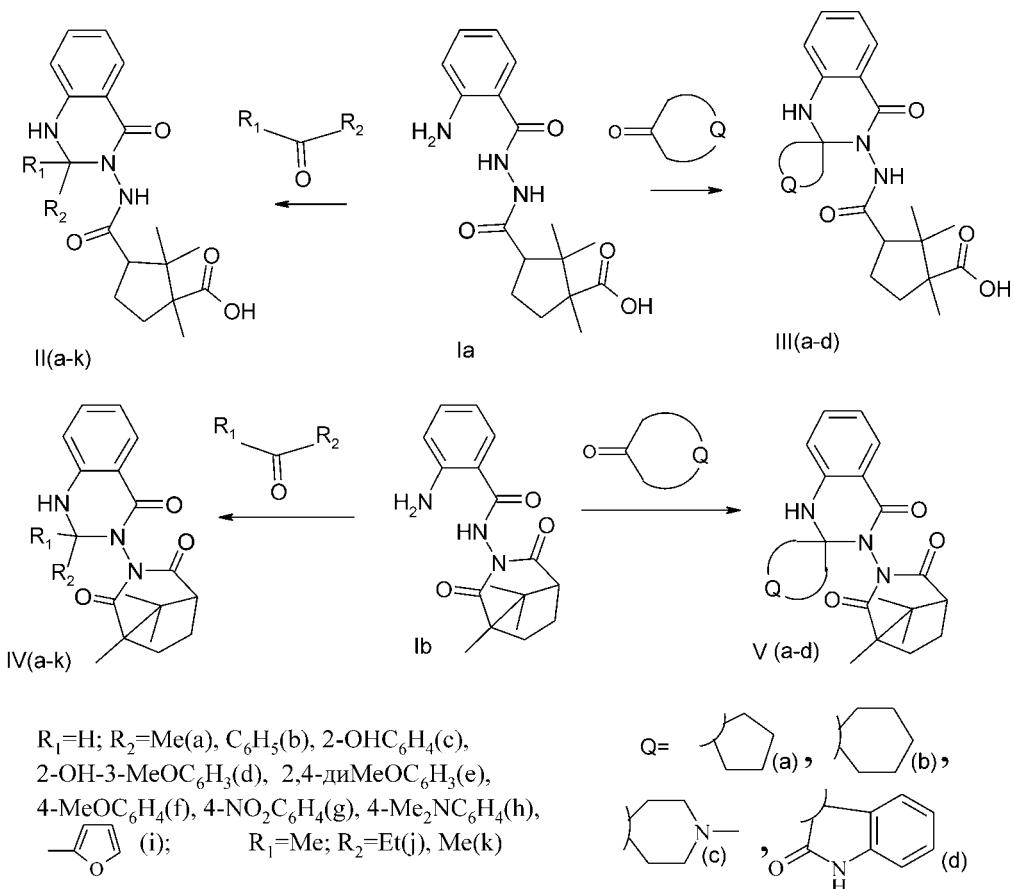


Схема 1

тан-2,4-діон VII. Хіназолін-4-он VII був синтезований нами зустрічним синтезом, взаємодією кислоти Ia з оцтовим ангідридом [4].

Можна припустити, що 1,2,3,4-тетрагідрокіназолін-4-он VI (схема 3) утворюється, але зазнає розщеплення С-С зв'язку, подібне розщепленню

Таблиця 1

Фізико-хімічні характеристики синтезованих сполук

Сполучка	Брутто-формула	$T_{\text{пл}}, ^\circ\text{C}$	Вихід %	Rf	Сполучка	Брутто-формула	$T_{\text{пл}}, ^\circ\text{C}$	Вихід, %	Rf
IIa	$\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$	264-266	70	6,6	IVa	$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$	184-185	72	3,8
IIb	$\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4$	267-268	83	4,7	IVb	$\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$	263-264	62	4,0
IIc	$\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_5$	218-210	84	8,7	IVc	$\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$	286-287	79	4,1
IId	$\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_6$	225-226	73	8,0	IVd	$\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_5$	218-219	73	4,2
IIe	$\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_6$	196-197	73	8,9	IVe	$\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5$	196-197	74	4,4
IIf	$\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5$	173-174	82	5,7	IVf	$\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4$	243-244	79	4,5
IIg	$\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_6$	212-213	86	5,0	IVg	$\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_5$	272-273	81	4,5
IIIh	$\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_4$	200-201	76	6,0	IVh	$\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3$	250-251	76	4,3
IIIi	$\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5$	262-263	85	4,4	IVi	$\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$	206-207	82	4,3
IIIj	$\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4$	272-273	80	5,1	IVj	$\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$	173-174	77	4,0
IIIk	$\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4$	275-276	84	4,6	IVk	$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$	216-217	78	3,7,
IIIla	$\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4$	213-214	82	6,0	Va	$\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$	210	77	4,1
IIIlb	$\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4$	298-299	86	5,5	Vb	$\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4$	216	81	4,7
IIIlc	$\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_4$	>300	86	4,9	Vc	$\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3$	215-216	82	4,4
IIIld	$\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_5$	>300	88	5,9	Vd	$\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4$	>300	86	5,6

Таблиця 2

## Спектральні характеристики синтезованих сполук

Сполука	Спектр ІЧ, см <sup>-1</sup>			Спектр ЯМР- <sup>1</sup> H, δ, м.д.
	νNH	νCH	νCO	
1	2	3	4	5
IIa	3316, 3252	2969, 2884	1700, 1647	0,80-1,36 м (9Н, 3CH <sub>3</sub> ), 1,44-2,44 м (4Н, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 2,77 τ (1Н, CH), 5,04 с (1Н, H <sub>2</sub> -qinaz), 6,91 с (1Н, NH <sub>qinaz</sub> ), 6,70-7,65 м (4Н, аром)
IIb	3497- 3261	2976, 2879	1688, 1636	0,56-1,04 м (9Н, 3CH <sub>3</sub> ), 1,32-2,40 м (4Н, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 2,63 τ (1Н, CH), 6,27, 6,38 2с (1Н, H <sub>2</sub> -qinaz), 6,87 с (1Н, NH <sub>qinaz</sub> ), 6,72-7,68 м (8Н, аром), 9,61, 9,52 2с (1Н, NH <sub>амід</sub> ), 12,02 уш.с (1Н, COOH)
IIc	3424- 3272	2968, 2880	1709, 1688	0,57-1,03 м (9Н, 3CH <sub>3</sub> ), 1,32-2,37 м (4Н, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 2,63 τ (1Н, CH), 6,28, 6,42 2с (1Н, H <sub>2</sub> -qinaz), 6,84 с (1Н, NH <sub>qinaz</sub> ), 6,72-7,68 м (8Н, аром), 9,61 с (1Н, NH <sub>амід</sub> ), 12,02 уш.с (1Н, COOH), 9,52 с (1Н, OH)
IId	3381- 3212	2968, 2880	1709, 1688	0,54-1,07 м (9Н, 3CH <sub>3</sub> ), 1,32-2,33 м (4Н, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 2,62 τ (1Н, CH), 6,31, 6,44 2с (1Н, H <sub>2</sub> -qinaz), 6,98 с (1Н, NH <sub>qinaz</sub> ), 6,72-7,67 м (7Н, аром), 9,53, 9,59 2с (1Н, NH <sub>амід</sub> ), 12,01 уш.с (1Н, COOH), 3,70 с (3Н, CH <sub>3</sub> O), 8,84, 8,89 2с (1Н, OH)
IIe	2968, 2865	3424-3228	1688, 1642	0,54-1,03 м (9Н, 3CH <sub>3</sub> ), 1,33-2,33 м (4Н, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 2,61 τ (1Н, CH), 6,25, 6,35 2с (1Н, H <sub>2</sub> -qinaz), 6,95 с (1Н, NH <sub>qinaz</sub> ), 6,56-7,67 м (7Н, аром), 9,46, 9,60 2с (1Н, NH <sub>амід</sub> ), 12,02 уш.с (1Н, COOH), 3,70, 3,76 с (6Н, 2CH <sub>3</sub> O)
IIf	3409- 3180	2961, 2931	1719, 1703, 1684	0,51-1,06 м (9Н, 3CH <sub>3</sub> ), 1,30-2,36 м (4Н, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 2,46 τ (1Н, CH), 5,97, 5,99 2с (1Н, H <sub>2</sub> -qinaz), 7,17, 7,20 2с (1Н, NH <sub>qinaz</sub> ), 6,72-7,41 м (8Н, аром), 9,47, 9,62 2с (1Н, NH <sub>амід</sub> ), 12,06 уш.с (1Н, COOH), 3,75 с (3Н, CH <sub>3</sub> O)
IIg	2445- 3264	2976, 2881	692, 1640	0,59, 1,05, 1,09 3с (9Н, 3CH <sub>3</sub> ), 1,31-2,35 м (4Н, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 2,47 τ (1Н, CH), 6,17 с (1Н, H <sub>2</sub> -qinaz), 7,42 с (1Н, NH <sub>qinaz</sub> ), 6,75-8,28 м (8Н, аром), 9,64, 9,80 2с (1Н, NH <sub>амід</sub> ), 12,08 уш.с (1Н, COOH)
IIh	3318, 3262	2968, 2885	1688, 1648	0,55-11,07 м (9Н, 3CH <sub>3</sub> ), 1,31-2,36 м (4Н, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 2,58 τ (1Н, CH), 5,91 2с (1Н, H <sub>2</sub> -qinaz), 7,07, 7,12 2с (1Н, NH <sub>qinaz</sub> ), 6,71-7,68 м (8Н, аром), 9,41, 9,56 2с (1Н, NH <sub>амід</sub> ), 12,01 уш.с (1Н, COOH), 2,88, 2,89 2с (6Н, (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N)
IIIi	3478- 3231	2983, 2881	1696, 1652	0,67-1,24 м (9Н, 3CH <sub>3</sub> ), 1,37-2,40 м (4Н, CH <sub>2</sub> CH), 2,72 τ (1Н, CH), 5,97, 6,00 2с (1Н, H <sub>2</sub> -qinaz), 7,36 с (1Н, NH <sub>qinaz</sub> ), 6,45-7,68 м (8Н, аром), 9,80, 9,90 2с (1Н, NH <sub>амід</sub> ), 12,11 уш.с (1Н, COOH)
IIj	2464- 3256	2972-2880	1703 1632	0,86-1,19 м (9Н, 3CH <sub>3</sub> ), 1,67-2,45 м (4Н, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 2,90 τ (1Н, CH), 6,90 с (1Н, NH <sub>qinaz</sub> ), 6,46-7,59 м (4Н, аром), 9,29, 9,50 2с (1Н, NH <sub>амід</sub> ), 12,15 уш.с (1Н, COOH), 0,71 τ (3Н, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ), 1,87 м (2Н, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ), 1,38 с (3Н, CH <sub>3</sub> )
IIk	3516, 3328, 3245	2980, 2880	1708, 1631	0,81-1,43 м (9Н, 3CH <sub>3</sub> ), 1,35-2,45 м (4Н, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 2,75, 2,85 2τ (1Н, CH), 6,92 с (1Н, NH <sub>qinaz</sub> ), 6,70-7,62 м (4Н, аром), 9,39, 9,58 2с (1Н, NH <sub>амід</sub> ), 12,09 уш.с (1Н, COOH), 1,17-1,41 м (6Н, 2CH <sub>3</sub> )
IIIa	3356, 3238	2965, 2880	1704, 1680, 1631	0,81-1,17 м (9Н, 3CH <sub>3</sub> ), 1,44-2,44 м (12Н, 6CH <sub>2</sub> ), 2,75, 2,85 2τ (1Н, CH), 7,03, 7,09 2с (1Н, NH <sub>qinaz</sub> ), 7,67-7,61 м (4Н, аром), 9,45, 9,60 2с (1Н, NH <sub>амід</sub> ), 12,14 уш.с (1Н, COOH)
IIIb	3376, 3260	2976, 2924	1708, 1676, 1630	0,79-1,17 м (9Н, 3CH <sub>3</sub> ), 1,23-2,42 м (14Н, 7CH <sub>2</sub> ), 2,76, 2,86 2τ (1Н, CH), 6,80 с (1Н, NH <sub>qinaz</sub> ), 6,71-7,61 м (4Н, аром), 9,37, 9,58 2с (1Н, NH <sub>амід</sub> ), 12,16 уш.с (1Н, COOH)
IIIc	3436- 3286	2966, 2884	1703, 1663	0,97, 1,12, 1,25 3с (9Н, 3CH <sub>3</sub> ), 1,75-2,60 м (12Н, 6CH <sub>2</sub> ), 2,79 τ (1Н, CH), 7,21 с (1Н, NH <sub>qinaz</sub> ), 6,78-7,59 м (4Н, аром), 9,39, 9,59 2с (1Н, NH <sub>амід</sub> ), 12,14 уш.с (1Н, COOH), 2,18 с (3Н, NCH <sub>3</sub> )
IIId	3449- 3247	2972, 2881	1726, 1710, 1664	0,12, 0,47, 1,00 3с (9Н, 3CH <sub>3</sub> ), 1,28-2,29 м (4Н, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 2,70 τ (1Н, CH), 7,58 с (1Н, NH <sub>qinaz</sub> ), 6,64-7,64 м (8Н, аром), 9,53, 9,59 2с (1Н, NH <sub>амід</sub> ), 11,99 уш.с (1Н, COOH), 10,47 с (1Н, NH <sub>інд</sub> )
IVa	3328	2975, 2879	1755, 1713, 1650	0,97-1,28 м (9Н, 3CH <sub>3</sub> ), 1,90-2,28 м (4Н, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 2,84 м (1Н, CH), 5,15, 5,22 2с (1Н, H <sub>2</sub> -qinaz), 6,77 с (1Н, NH <sub>qinaz</sub> ), 6,73-7,62 м (4Н, аром), 1,37, 1,43 2м (3Н, CH <sub>3</sub> )
IVb	3380	2969, 2885	1775, 1706, 1675	0,82-1,19 м (9Н, 3CH <sub>3</sub> ), 1,40-1,94 м (4Н, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 2,60 м (1Н, CH), 6,56 с (1Н, H <sub>2</sub> -qinaz), 7,41 с (1Н, NH <sub>qinaz</sub> ), 6,76-7,69 м (9Н, аром)
IVc	3404	2952, 2884	1749, 1706, 1641	0,79-1,17 м (9Н, 3CH <sub>3</sub> ), 1,40-2,16 м (4Н, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 2,46, 2,61 2м (1Н, CH), 6,60, 6,61 2с (1Н, H <sub>2</sub> -qinaz), 7,22 с (1Н, NH <sub>qinaz</sub> ), 6,74-7,64 м (8Н, аром), 9,68, 9,80 2с (1Н, OH)
IVd	3344	2968, 2880	1751, 1704, 1675	0,79-1,17 м (9Н, 3CH <sub>3</sub> ), 1,34-1,91 м (4Н, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 2,47-2,61 2м (1Н, CH), 6,64, 6,65 2с (1Н, H <sub>2</sub> -qinaz), 7,19 с (1Н, NH <sub>qinaz</sub> ), 6,79-7,68 м (7Н, аром), 3,74, 3,80 2с (3Н, CH <sub>3</sub> O), 9,00, 9,03 2с (1Н, OH)

Продовження табл. 2

1	2	3	4	5
IVe	3408	2969, 2885	1751, 1708, 1674	0,83-1,17 м (9Н, 3CH <sub>3</sub> ), 1,56-1,93 м (4Н, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 2,61 м (1Н, CH), 6,58 с (1Н, H <sub>2</sub> -quinaz), 7,14 с (1Н, NH <sub>quinaz</sub> ), 6,52-7,67 м (7Н, аром), 3,71, 3,78 с (6Н, 2CH <sub>3</sub> O)
IVf	3356	2969, 2887	1775, 1707, 1677	0,82-1,19 м (9Н, 3CH <sub>3</sub> ), 1,56-1,94 м (4Н, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 2,60 м (1Н, CH), 6,07 с (1Н, H <sub>2</sub> -quinaz), 7,35 с (1Н, NH <sub>quinaz</sub> ), 6,72-7,69 м (8Н, аром), 3,77 с (3Н, CH <sub>3</sub> O)
IVg	3280	2972, 2876	1752, 1704, 1655	0,77-1,20 м (9Н, 3CH <sub>3</sub> ), 1,56-2,18 м (4Н, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 2,56, 2,65 2м (1Н, CH), 6,29, 6,41 2д (1Н, H <sub>2</sub> -quinaz), 7,52, 7,56 2с (1Н, NH <sub>quinaz</sub> ), 7,39-8,33 м (8Н, аром)
IVh	3367	2970-2879	1717, 1703, 1679	0,77-1,19 м (9Н, 3CH <sub>3</sub> ), 1,51-1,92 м (4Н, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 2,59 м (1Н, CH), 6,00, 6,08 2м (1Н, H <sub>2</sub> -quinaz), 7,27 с (1Н, NH <sub>quinaz</sub> ), 6,67-7,68 м (8Н, аром), 2,86, 2,89 2с (6Н, (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )
IVi	3350	2975, 2880	1751, 1708, 1674	0,49-1,21 м (9Н, 3CH <sub>3</sub> ), 1,31-1,98 м (4Н, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 2,61, 2,72 2м (1Н, CH), 6,17, 6,23 2с (1Н, H <sub>2</sub> -quinaz), 6,8 с (1Н, NH <sub>quinaz</sub> ), 6,46-7,79 м (8Н, аром)
IVj	3328	2970-2879	1751, 1713, 1653	0,97-1,26 м (9Н, 3CH <sub>3</sub> ), 1,56-2,27 м (4Н, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 2,82 м (1Н, CH), 7,06 с (1Н, NH <sub>quinaz</sub> ), 6,64-7,56 м (4Н, аром), 0,79 т (3Н, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ), 1,95 м (2Н, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ), 1,31 с (3Н, CH <sub>3</sub> )
IVk	3332	2975, 2879	1753, 1717, 1650	0,97-1,25 м (9Н, 3CH <sub>3</sub> ), 1,79-2,29 м (4Н, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 2,84 м (1Н, CH), 7,03, 7,10 2с (1Н, NH <sub>quinaz</sub> ), 6,71-7,59 м (4Н, аром), 1,37, 1,43 2с (6Н, 2CH <sub>3</sub> )
Va	3431- 3253	2975, 2887	1679, 1631	0,97-1,27 м (9Н, 3CH <sub>3</sub> ), 1,55-2,28 м (12Н, 6CH <sub>2</sub> ), 2,85 т (1Н, CH), 7,08, 7,15 2с (1Н, NH <sub>quinaz</sub> ), 6,75-7,61 м (4Н, аром)
Vb	3398	2966, 2857	1752, 1709, 1675	0,97, 1,13, 1,26 3с (9Н, 3CH <sub>3</sub> ), 1,46-2,50 м (14Н, 7CH <sub>2</sub> ), 2,84 т (1Н, CH), 6,86, 6,93 2с (1Н, NH <sub>quinaz</sub> ), 6,75-7,60 м (4Н, аром)
Vc	3436- 3286	2987-2884	1703, 1663	0,97-1,16 м (9Н, 3CH <sub>3</sub> ), 1,75-2,60 м (12Н, 6CH <sub>2</sub> ), 2,86 т (1Н, CH), 6,96 с (1Н, NH <sub>quinaz</sub> ), 6,78-7,59 м (4Н, аром), 1,25 с (3Н, NCH <sub>3</sub> )
Vd	3344- 3218	2968, 2879	1745, 1706, 1659	0,79-1,18 м (9Н, 3CH <sub>3</sub> ), 1,61-2,16 м (4Н, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 2,61 т (1Н, CH), 7,72 с (1Н, NH <sub>quinaz</sub> ), 6,50-7,62 м (7Н, аром), 10,23, 10,20 2с (1Н, NH <sub>инд</sub> )

β-дикетонів у сильно лужному середовищі [3]. У нашому випадку реакція перебігає у льодяній оцтовій кислоті. Розщеплення може здійснюватися через циклічну структуру VIII. Проходженню даної реакції, на наш погляд, сприяє вигідність утворення хіназолін-4-онового циклу та більша електронегативність атома оксигену порівняно з нітрогеном, що полегшує відрив протону у структурі VIII.

Цікаво було провести подібне перетворення з циклічним β-дикетоном. Нами була проведена реакція бензаміду Іб з димедоном, в результаті якої був виділений 1,8,8-триметил-3-[2-(5,5-диметил-

3-оксо-1-циклогексеніламіно)фенілкарбоксамідо]-3-азабіцикл[3.2.1]октан-2,4-діон IX (схема 4).

Очевидно, що сполука IX є стабільною, а утворення спіро-структур X може ускладнюватись стеричними перешкодами. До того ж, у разі її утворення наступна реакція розщеплення ускладнюється неможливістю внутрішньомолекулярного відриву протону, який реалізується у структурі VIII у випадку з ацетилацетоном.

За даними віртуального скринінгу біологічної активності, проведеного за комп’ютерною програмою PASS C&T для кислот II і III, найбільш

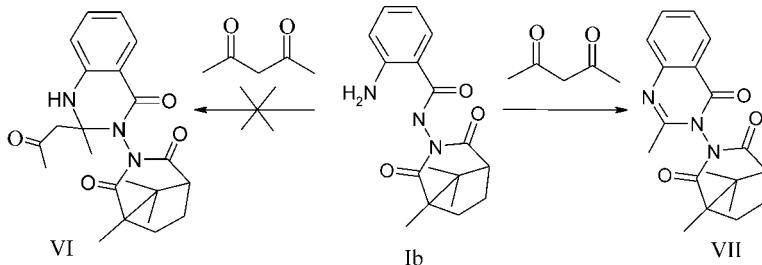


Схема 2

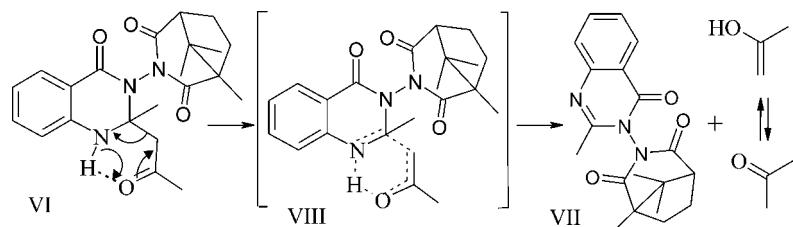


Схема 3

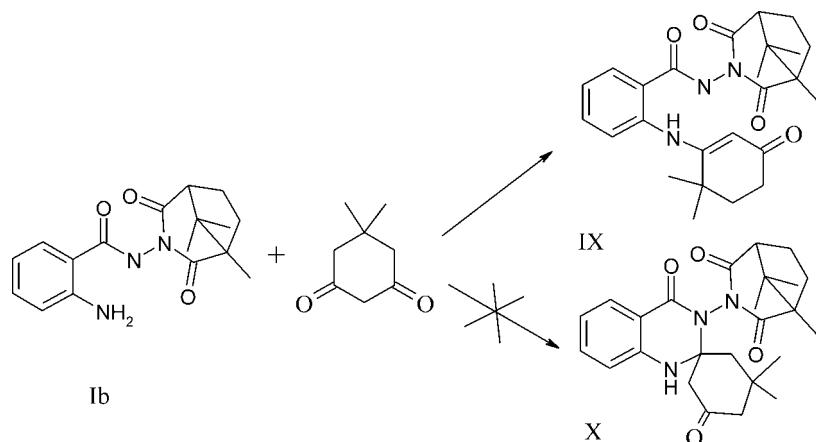


Схема 4

вірогідними є фібринолітична та діуретична активність, для октандіонів V та VI — антиепілептична, психотропна та анксиолітична.

Нами проведені скринінгові дослідження на діуретичну активність для речовин з ряду II і III, результати яких наведені в табл. 3. Як видно, досліджувані речовини у концентраціях 5, 10, 20 мг/кг маси тіла тварин виявляють різнонаправлену дію на екскреторну функцію нирок.

Слід відзначити діуретичну активність речовини IIIh, що збільшувала виділення сечі на 33,7% у

концентрації 5 мг/кг маси тіла тварин у порівнянні з контролем. У концентрації 10 мг/кг маси тіла тварин речовина IIIh виявляла помірний діуретичний ефект. Отримані результати свідчать про зворотний дозозалежний вплив на екскреторну активність нирок речовини IIIh (табл. 3).

Досліджувана речовина IIIa у всіх дозах виявляла слабко виражену діуретичну активність, збільшуючи діурез у експериментальних тварин. Найбільша активність спостерігалася при введені IIIa у дозі 10 мг/кг (табл. 3).

Таблиця 3

## Вплив деяких сполук на екскреторну функцію нирок

Сполука	Доза, мг/кг	Діурез за 4 год, мл/100 М±m	Довірчий інтервал при Р≤0,05	Активність у % до контролю	Прогнозована вірогідність діуретичної активності
IIb-6	5	1,77±1,20	0,57-2,97	72,8	0,59
	10	2,03±0,44	1,59-2,47	83,5	
	20	2,61±1,44	1,17-4,05	107,4	
IIc-2	5	2,48±0,82	1,66-3,30	102,1	<0,51
	10	1,95±0,67	1,28-2,62	80,2	
	20	1,71±0,22	1,49-1,93	70,4	
IIIh-1	5	3,25±0,74	2,51-3,99	133,7	<0,54
	10	2,66±0,69	1,97-3,35	109,5	
	20	1,72±0,272	1,45-1,99	70,8	
IIIa-3	5	2,73±0,78	1,95-3,51	112,3	<0,50
	10	3,16±1,14	2,02-4,30	130,0	
	20	3,53±0,82	2,71-4,35	104,1	
IIIc-5	5	1,57±0,66	0,91-2,23	64,6	<0,50
	10	2,11±0,38	1,73-2,49	86,8	
	20	1,90±1,18	1,72-2,08	78,2	
IVa-8	5	2,20±1,0	1,2-3,30	90,5	<0,53
	10	1,76±0,22	1,54-1,98	72,4	
	20	1,47±0,65	0,82-2,12	60,5	
IVb-7	5	1,97±1,03	0,94-3,00	81,1	<0,50
	10	2,42±0,45	1,97-2,87	99,6	
	20	2,25±0,53	1,72-2,78	92,6	
Va-4	5	2,07±0,20	1,87-2,27	85,2	<0,50
	10	1,91±0,67	1,24-2,57	78,6	
	20	0,99±0,19	0,99-0,19	40,7	
Контроль		2,43±0,69	1,74-3,12	100	
Гіпотазид	9	3,49±1,04	2,45-4,53	143,6,	

Октандіон Va, що відрізняється від кислоти IIIа замкненим імідним циклом, проявляючи слабкий пригнічуючий вплив на діурез піддослідних тварин. Сполуки IVa та IVb, які також містять у своїй структурі імідний фрагмент, виявилися неактивними. Сполуки IIb, IIc, IIIc проявили слабкий антидіуретичний ефект.

Можна зробити висновок, що сполуки ряду IV та V не впливають на екскреторну активність нирок, а активність кислот ряду II та III залежить від радикалу у другому положенні 1,2,3,4-тетрагідрохіназолін-4-онового циклу. Така ж закономірність спостерігається і для прогнозованих результатів (табл. 3).

#### Експериментальна хімічна частина

ІЧ-спектри вимірювали в таблетках КВг на спектрометрі "Specord M80". ПМР-спектри реєстрували на спектрометрі VXR-300 з робочою частотою 300 МГц в DMSO-d<sub>6</sub>. Внутрішній стандарт — ТМС. Перебіг реакцій та індивідуальність синтезованих сполук контролювалась методом ТШХ на пластинах Silufol UV-254, елюент — спирт — ДМФА-3:1, проявник — пари йоду.

#### Загальна методика синтезу сполук II та III.

0,01 Моль кислоти Ia та 0,011 Моль відповідної карбонільної сполуки нагрівають у льодяній оцтовій кислоті зі зворотним холодильником протягом 20-30 хв. Розчин охолоджують, залишають на добу. Осад відфільтровують, промивають етано-

лом, кристалізують із суміші етанол-ДМФА. Виходи див. у табл. 1.

#### Загальна методика синтезу сполук IV, V, VII та IX.

Методика аналогічна вищеописаній при використанні замість кислоти Ia бензаміду Iб. Виходи див. у табл. 1.

#### Методика вивчення діуретичної активності.

Вивчення діуретичної активності сполук проводили за методом Берхіна [1]. Дослідження проводили на самках щурів масою 160-260 г, які утримувалися в умовах віварію на стандартному раціоні. У кожній серії було використано по 5 тварин. Препарати вводили перорально у вигляді водних емульсій. Аналіз отриманих експериментальних даних проводили у порівнянні з гіпотіазидом.

#### ВИСНОВКИ

1. Синтезовано ряд 2-заміщених-1,2,3,4-тетрагідрохіназолін-4-онів з амідним та імідними фрагментами 1,2,2-триметилциклопентан-1,3-дикарбонової кислоти.

2. Установлено, що в реакції 2-аміно-N-(1,8,8-триметил-2,4-діоксо-3-азабіцикл[3.2.1]окт-3-іл-бензаміду з ацетилацетоном утворюється 1,8,8-триметил-3-(4-оксо-2-метил-4Н-хіназолін-3-іл)-3-азабіцикл[3.2.1]октан-2,4-діон.

3. За результатами скринінгових досліджень виявлено, що синтезовані речовини проявляють різнонаправлену дію на екскреторну функцію нирок.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Берхін Е.Б. // Хим.-фарм. журн. — 1977. — Т.11, №5. — С. 3-11.
2. Боднар П.М., Мерзлікін С.І., Кононенко Л.О. // Клінічна фармація. — 2001. — №3 (5). — С. 46-48.
3. Вейганд-Хильгетаг. Методы эксперимента в органической химии. — М.: Химия, 1968. — С. 843.
4. Гриценко І.С., Цапко Є.О. // ЖОФХ. — 2005. — Т. 2, вип. 1 (9). — С. 12-16.
5. Мерзлікін С.І., Сальникова С.І., Яременко Ф.Г. // Хим.-фарм. журн. — 2001. — №3 (35). — С. 19-21.
6. Мерзлікін С.І., Черных В.П., Болотов В.В. и др. // Фармаком. — 2001. — №3. — С. 32-36.
7. Almasi J., Takacs-Novak K., Kokosi J. et al. // Inter. J. of Pharmac. — 1999. — Vol. 180, №1. — P. 1-11.
8. Colotta V., Catarzi D., Varano F. et al. // Bioorg. & Med. Chem. Lett. — 2004. — Vol. 14, №9. — P. 2345-2349.
9. Giriene J., Apremont G., Tatibouet A. et al. // Tetrahedron. — 2004. — Vol. 60. — P. 2609-2619.
10. Gravier D., Dupin J.P., Casadebaig F. et al. // Pharmazie. — 1992. — Vol. 47. — P. 91-94.
11. Kobayashi S., Ueno M., Suzuki R. et al. // J. Org. Chem. — 1999. — Vol. 64. — P. 6833-6841.
12. Kobayashi S., Ueno M., Suzuki R. et al. // Tetrahedron Lett. — 1999. — Vol. 40. — P. 2175-2178.
13. Pathak V.S., Rathod I.S., Patel M.B. et al. // Ind. J. Chem. — 1995. — Vol. 34B. — P. 614.
14. Uesato S., Kuroda Y., Kato M. et al. // Chem. Pharm. Bull. — 1998. — Vol. 46. — P. 1-5.
15. Vishnu J.R., Farhanullah B.K., Arvind K.S. // Bioorg. & Med. Chem. — 2003. — Vol. 11. — P. 2439-2444.
16. Wataya Y., Miura M., Takeshita M. et al. // J. Med. Chem. — 1999. — Vol. 42. — P. 3163-3166.
17. Wolfe J.F., Rathman T.L., Sleevi M.C. et al. // J. Med. Chem. — 1990. — Vol. 33. — P. 161-164.

УДК 547.599.2:547.856.1:612.46

СИНТЕЗ И ДИУРЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ  $(\pm)$ 1,2,2-ТРИМЕТИЛ-3-(2-R-4-ОКСО-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОХИНАЗОЛИН-3-ИЛ-КАРБАМОИЛ)-ЦИКЛОПЕНТАН-1-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Е.А.Цапко, И.С.Гриценко, О.А.Красильникова, Н.Э.Бушля  
Синтезированы производные 1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-она с фрагментом 1,2,2-триметилцикlopентан-1,3-дикарбоновой кислоты. Взаимодействием N-замещенного антралиламида с ацетилацетоном получен 3-замещенный 2-метилхиназолин-4-он. Проведены скрининговые исследования синтезированных веществ на выделительную функцию почек.

UDC 547.599.2:547.856.1:612.46

THE SYNTHESIS AND DIURETIC ACTIVITY OF DERIVATIVES OF  $(\pm)$ 1,2,2-TRIMETHYL-3-(2-R-4-OXO-1,2,3,4-TETRAHYDROQUINAZOLIN-3-YL-CARBAMOYL)-CYCLOPENTAN-1-CARBOXYLIC ACID

Ye.A.Tsapko, I.S.Gritsenko, O.A.Krasilnikova, N.E.Bushlya  
The 1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-4-ones derivatives with the moiety of 1,2,2-trimethylcyclopentan-1,3-dicarboxylic acid have been synthesized. 3-Substituted-2-methylquinazolin-4-one has been obtained by the interaction of N-substituted anthranilamide with acetylacetone. The screening of the substances synthesized concerning their effect on the kidneys excretory function has been conducted.

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

УДК 615.322:547.913(571)

## МОНО- ТА БІЦИКЛІЧНІ МОНОТЕРПЕНОЇДИ ЕФІРНОЇ ОЛІЇ PTARMICA SPECIOSA DC

О.А.Кисличенко, А.М.Ковальова, А.М.Комісаренко, С.М.Комісаренко

Національний фармацевтичний університет

**Наведена морфологічна характеристика надземної частини *Ptarmica speciosa DC*. Вперше вивчено монотерпеноїдний склад ефірної олії виду *Ptarmica speciosa DC*, який відноситься до роду *Achillea*, секції *Ptarmica* (Mill.) W.Koch. Методом хроматомас-спектрометрії визначено ациклічний монотерпен — β-мірцен, моноцикличні монотерпеноїди: ізопулегол, 1,8-цинеол, 1,4-цинеол, 4-карвоментенол, α-терпінеол, β-терпінеол і біциклічні монотерпеноїди: туйон, ізоборнеол, ізборнілацетат і камфора.**

Рід деревію налічує більше 150 видів, поширених у Європі, Азії, Північній Африці і Північній Америці; на території України зустрічаються 19 видів деревію. В офіційній медицині використовується в основному деревій звичайний *Achillea millefolium L.* Дозволено також застосовувати в медицині як замінник деревій азіатський — *Achillea asiatica Serg.* і деревій щетинистий — *Achillea setacea Waldst. et. Kit.* [1, 2]. Древії проявляють кровоспинну, антидіарейну та протизапальну дію. Різноманітну біологічну активність деревіїв зумовлюють моно- та сесквітерпеноїди ефірної олії, флавоноїди, дубильні речовини тощо.

У Харківській області спорадично ростуть деякі види роду деревій *Achillea*, що належать до секції *Ptarmica* (Mill.) W.Koch.: *Achillea salicifolia Bess.* (*Ptarmica salicifolia* (Bess.) Serg.), *Achillea cartilaginea Lebed.* (*Ptarmica cartilaginea* (Lebed.) Lebed.), *Ptarmica speciosa DC* (*Achillea speciosa DC*). Деякі систематики виділяють секцію у самостійний рід *Ptarmica*. У народній медицині деревії секції *Ptarmica* використовують як протизапальні, кровоспинні засоби, для нормалізації обміну речовин, при головному болю, безсонні, істерії, малярії та туберкульозі легень, нирковокам'яній хворобі, нічних полюціях, нічному нетриманні сечі, як протиглисні засоби тощо.

Проте хімічний склад рослин секції *Ptarmica* практично не вивчений. У науковій літературі відсутні відомості про хімічне дослідження біо-

логічно активних речовин деревіїв цієї секції. У розрізі таксономічних проблем секції *Ptarmica* досліджувались флавоноїдні аглікони виду *A.moschata* [9]. Є повідомлення про виділення з коренів *Achillea ptarmica* 3-понтіакепоксид(+)-(4S,6'R)-β-сесквіфеландрену та з *A. lingulata* — τ-кадинолу [6, 7].

Тому доцільно було провести хімічне вивчення компонентів ефірної олії представників цієї секції.

### Матеріали та методи

Об'єктом дослідження було обрано деревій красивий *Ptarmica speciosa DC*, який заготовляли наприкінці серпня та на початку вересня 2006 року у Харківській області (околиця м. Куп'янська). Ботанічну ідентифікацію проводили сумісно з ботаніком кафедри фармакогнозії НФаУ О.В.Понаріною та за описом визначників рослин [3, 4]. У даній роботі представлені розширені морфологічні характеристики, яка відсутня у науковій літературі, та результати дослідження монотерпеноїдного складу ефірної олії виду деревію красивого.

Древій красивий *Ptarmica speciosa DC* (*Achillea speciosa*); російські назви: чихотник красивий — трав'яниста рослина до 150 см заввишки, переважно росте на вологих луках, по берегах річок, серед чагарників. Листки 2-6 см завдовжки, сидячі, чергові, цільні, ланцетні, майже голі, з гостро-пилчастим краєм; обгортки кошиків широко яйцеподібні 3-4 мм завдовжки, 3,5-5 мм завширшки з 3-4 рядів черепицеподібного розташування листочків 2,5-3 мм завдовжки, які розсіяно опушенні, біля кінчиків зубчиків тягнуться коричнева плівчаста кайма. Квітколоже злегка випукле з плівчастими приквітниками. Крайових квіток кошика 8, вони однорядні, маточкові, язичкові білі; трубочка вінчика — 2 мм, відгин — 2-4 мм широко оберненояйцеподібний з 3-4 тупими зубчиками. Серединні квітки — трубчасті, двостатеві жовті з 5 війчастими частками. Сім'янки 1,5-2 мм завдовжки, довгасто оберненояйцеподібні, сплюснуті, з усіченою верхівкою світло-сірі. Цвіте з червня по вересень. Росте на вологих луках, лісових гаяхинах, на вирубках, на берегах озер, річок, на торф'яних болотах, серед чагарників, уздовж до-

Таблиця

Моно- та біциклічні монотерпеноїди ефірної олії надземної частини *Ptarmica speciosa*

Сполучка	Час утримування, хв	Вміст, %
Камфора	12,19	0,82
1,8-Цінеол	7,95	0,19
1,4-Цінеол	7,94	0,20
Туйон	10,66	0,35
Ізоборнеол	13,07	0,22
4-Карвоментенол	13,56	1,20
Терпінен-4-ол	13,56	0,95
$\beta$ -Терпінеол	13,98	0,95
$\alpha$ -Терпінеол	14,13	0,95
Ізоборнілацетат	18,27	0,15
$\beta$ -Мірцен	18,54	0,24
Ізопулегол	11,08	0,56

ріг, у місцях з порушенням екологією, часто за- смічує посіви багаторічних трав та озимих культур.

Нами досліджено ефірну олію надземної частини *Ptarmica speciosa*, яку одержували методом гідродистиляції [10]. Після висушування ефірної олії над безводним натрієм сульфатом протягом 12 годин встановлено вміст її у перерахунку у вагові відсотки. Для дослідження компонентного складу ефірної олії використовувався газовий хромато- мас-спектрограф Hewlett-Packard 6890 GC [5]. Капілярна колонка 30 м довжиною з внутрішнім діаметром 0,25 мм заповнена 5% фенілметилсилоксаном та мас-селективним детектором 5973N. Застосовували програмування температури колонки: початкова температура — 60°, кінцева — 240°. Тривалість розгонки (від початкової до кінцевої ізотермічної ділянки температурної програми) складає 1 годину. Швидкість розгортки — 3 град/1 хв. Об'єм проби складав 0,3 мкл при коефіцієнті розділу потоку 1:15 та тиску на вході в колонку 40 кПа; газ-носій — гелій. Сканування проводилось у діапазоні 38-300 а.е.м. Час запису — 0,5 с. Ідентифікація компонентів проводилась хромато- мас-спектрометричним методом з використанням баз даних "Flavor2.L." та "NIST98 L.". Кількісний вміст розраховували за відношенням площі піків компонентів до суми площ усіх піків на хроматограмі (метод нормалізації).

## Результати та їх обговорення

У результаті хромато-мас-спектрометричної ідентифікації в ефірній олії *Achillea speciosa* виявлено 39 речовин, з яких встановлено 12 сполучок, що мають терпеноїдну природу. Серед них ациклічні та моноциклічні монотерпеноїди:  $\beta$ -мірцен (2,6-диметилокт-2,7-діен), ізопулегол (1-метил-4-ізопропенілциклогексан-3-ол; р-мент-8(9)-ен-3-ол; р-мент-8-ен-3-ол), 1,8 — цінеол (евкаліптол, 1,8-оксидор-ментан, 1,3,5-триметил-2-оксабіцикло[2,2,2]октан, 1,8-епокси-р-ментан), 1,4-цинеол (1,4-епокси-р-ментан), 4-карвоментенол (терпінен-4-ол, 1-метил-4-ізопропілциклогекс-1-ен-4-ол; 1-р-ментен-4-ол; р-мент-1-ен-4-ол),  $\alpha$ -терпінеол (1-метил-4-ізопропіл-1-циклогексен-8-ол, р-мент-1-ен-8-ол),  $\beta$ -терпінеол (1-метил-4-ізопропенілциклогексан-1-ол; 4-ізопропеніл-1-метил-1-циклогексанол; р-мент-8(10)-ен-1-ол) та біциклічні монотерпеноїди: туйон (туйян-3-он), ізоборнеол (1,7,7-триметилбіцикло[2.2.1]гептан-2-ол), ізоборнілацетат, камфора (1,7,7-триметилбіцикло [2.2.1]гептан-2-он). Якісний склад та кількісний вміст терпеноїдів у ефірній олії надземної частини деревію хрящуватого наведено у таблиці.

Серед інших сполучок знайдено  $\beta$ -аміномасляну кислоту, ацетальдегід, бутилацетат, ліналілбутират, біцикло[2.2.1]гептанон-2-ол, біцикло[2.2.1]гептан-2-он, 2,6-октадіен-1-ол, біцикло[3.1.0]гексан-3-он, масляну кислоту та ін.

Не ідентифікованими залишилась частина терпеноїдів, розчинних у воді, та тих, що залишились у водній витяжці після відгонки ефірної олії, тому потрібне подальше дослідження хімічного складу хлороформної витяжки з водного залишку. Продовжується робота зі встановлення сесквітерпеноїдів, які складають основний вміст ефірної олії *Ptarmica speciosa*.

## ВИСНОВКИ

1. Вивчено морфологічну характеристику надземної частини *Ptarmica speciosa* DC.

2. Вперше встановлено монотерпеноїдний склад ефірної олії виду *Ptarmica speciosa* DC, який відноситься до роду *Achillea*, секції *Ptarmica* (Mill.) W.Koch. За допомогою хроматомас-спектрометричного методу ідентифіковано ациклічні монотерпен —  $\beta$ -мірцен, моноциклічні монотерпеноїди: ізопулегол, 1,8-цинеол, 1,4-цинеол, 4-карвоментенол,  $\alpha$ -терпінеол,  $\beta$ -терпінеол та біциклічні монотерпеноїди: туйон, ізоборнеол, ізоборнілацетат та камфора, а також встановлено їх вміст.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Калинкина Г.І., Дембицкий А.Д., Березовська Т.П. // Хімія растит. сыр'я. — 2000. — Т. 4, №3. — С. 13-16.
2. Калинкина Г.І., Слипченко Н.М., Таран Д.Д., Хоружая Т.Г. // Растит. ресурси. — 1989. — Т. 25, вып. 1. — С. 74-78.
3. Определитель высших растений Украины — К.: Наук. думка, 1987. — 548 с.
4. Черепанов С.К. Сосудистые растения СССР. — Л.: Наука, 1981. — 510 с.

5. Davides N.W. // *J. Chromatogr.* — 1990. — Vol. 503. — P. 1-24.
6. Fykse H. *Untersuchungen ueber Achillea millefolium L. und Achillea ptarmica L.; Translokation von Assimilaten und MCPA, Metabolismus von MCPA und 2,4,5-T.* Meld. Norges Landbruksforsk. — 1980. — Vol. 59 (22). — P. 1-15.
7. Kuropka G., Neugebauer M., Glombitzka K.W. // *Planta Med.* — 1991. — Vol. 57. — P. 492-494.
8. Valant-Vetschera K.M. // *Biochem. Syst. Ecol.* — 1985. — Vol. 13. — P. 119-121.
9. Valan-Vetschera K., Wollenweber E. // *Biochem Syst Ecol.* — 2001. — Vol. 29. — P. 149-159.
10. *The British Pharmacopeia* — 1993. — Vol. 2, ah XVI B.A.P. — P. 184-190.

УДК 615.322:547.913(571)

МОНО- И БИЦИКЛИЧЕСКИЕ МОНОТЕРПЕНОИДЫ  
ЭФИРНОГО МАСЛА PTARMICA SPECIOSA DC  
А.А.Кисличенко, А.М.Ковалева, А.Н.Комиссаренко, С.Н.Ко-  
миссаренко

Приведена морфологическая характеристика надземной части *Ptarmica speciosa* DC. Впервые изучен монотерпеноидный состав эфирного масла вида *Ptarmica speciosa* DC, который относится к роду *Achillea*, секции *Ptarmica* (Mill.) W.Koch. Методом хромато-масс-спектрометрии определены ациклический монотерпен  $\beta$ -мирцен, моноциклические монотерпеноиды: изопулегол, 1,8-цинеол, 1,4-цинеол, 4-карвоментенол,  $\alpha$ -терpineол,  $\beta$ -терpineол и бициклические монотерпеноиды: туйон, изборнеол, изборнилацетат и камфора.

UDC 615.322:547.913(571)

MONO- AND BICYCLIC MONO-TERPENOIDES OF THE  
ESSENTIAL OIL OF PTARMICA SPECIOSA DC  
A.A.Kislichenko, A.M.Kovalyova, A.N.Komissarenko, S.N.Ko-  
missarenko

The morphological characteristic of the overground part is given to *Ptarmica speciosa* DC., which relates to the genus *Achillea*, the section *Ptarmica* (Mill.) W.Koch. The mono-terpenoid composition of the essential oil of the form is studied for the first time. By the method of chromat-mass-spectrometry were determined acyclic mono-terpene —  $\beta$ -myrcene, the monocyclic mono-terpenoides: isopulegol, 1,8-cineole, 1,4-cineole, 4-carvomenthenol,  $\alpha$ -terpineol,  $\beta$ -terpineol and the bicyclic mono-terpenoides: thujone, isoborneol, isobornylacetate and camphor.

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

УДК 543.42.062:535.24:615.214.24:547.82

## ВИЗНАЧЕННЯ КЕТАМИНУ МЕТОДОМ ХРОМАТОГРАФІЇ В ТОНКИХ ШАРАХ СОРБЕНТУ

Г.П.Петюнін, Н.В.Гузенко

Харківська медична академія післядипломної освіти

**Вивчена порівняльна хроматографічна рухливість і встановлені її параметри у 14 хроматографічних системах розчинників кетаміну, його структурних аналогів (фенциклідину, трамадолу) та похідних фенілалкіlamіну. Встановлена найбільш селективна з них — гексан-ацетон (2:1), у якій задовільно розділяються усі вищевказані препарати. Встановлено, що 1% розчин нінгідрину в ацетоні та аміачний розчин азотнокислого срібла дозволяють впевнено виявляти кетамін у присутності інших медикаментів.**

У теперішній час аналітична діагностика гострих отруєнь медикаментами стає все більш актуальною у зв'язку з їх немедичним споживанням [11]. Одним з таких препаратів є “Кетамін”, який є об'єктом нашого дослідження [1].

Кетамін (2-метиламіно-, 2-(2'-хлорфеніл)-циклогексанон) — засіб для неінгаляційного наркозу [8]. Крім того, цей препарат проявляє властивості “дисоціативного” галюциногену. Фізичні ефекти кетаміну подібні до ефектів фенциклідину, а візуальні — до ЛСД [6, 9]. Тому він контролюється в багатьох країнах світу [4]. Зловживання кетаміном на території України розповсюдилося з 90-х років минулого століття. Це один з популярних клубних наркотиків. Кетамін широко використовується і з кримінальною метою [10].

Схожість хімічної структури кетаміну з фенциклідином і трамадолом, а його метаболітів (норкетаміну та дегідроноркетаміну) з похідними фенілалкіlamіну створює певні труднощі його виявлення та визначення. Тому метою даної роботи є хроматографічне дослідження кетаміну, його структурних аналогів та розробка методики ТШХ-скринінгу.

### Експериментальна частина

Дослідження кетаміну, фенциклідину, трамадолу та похідних фенілалкіlamінів проводилося методом хроматографії в тонких шарах сорбенту на пластинах “Сорбфіл ПТСХ-П-А” у загаль-

новідомих системах скринінгу (№1-9) [2, 5, 7], а також у таких, що були запропоновані нами (№10-14):

1) ацетон — толуол — етанол — 25% розчин аміаку (4,5:4,5:0,75:0,15); 2) метанол — 25% розчин аміаку (10:0,15); 3) етилацетат — метанол — 25% розчин аміаку (8,5:1:0,5); 4) хлороформ — метанол (9:1); 5) метанол — н-бутанол (6:4); 6) метанол — 25% розчин аміаку (пластиноч імпрегнована 0,1Н KOH); 7) ацетон; 8) хлороформ — ацетон (4:1); 9) гексан — ацетон — 25% розчин аміаку (2:2:0,2); 10) гексан — ацетон (2:1); 11) гексан — ацетон (1:2); 12) гексан — ацетон (1:1); 13) гексан — ацетон (1:3); 14) гексан — ацетон (3:1).

Для проявлення аналізованих речовин було використано декілька відомих реактивів-проявників: розчин Драгендорфа за Мунье, 1% розчин нінгідрину в концентрованій сірчаній кислоті, 1% розчин нінгідрину в ацетоні, аміачний розчин азотнокислого срібла, а також послідовне нанесення 1% розчину нінгідрину в ацетоні та реактиву Маркі [3].

### Результати та їх обговорення

Отримані значення  $R_f$  речовин, що досліджувалися у наведених системах, представлені у табл. 1 та у табл. 3.

Як видно з даних табл. 1, практично у всіх стандартних системах ТШХ-скринінгу хроматографічна рухливість кетаміну майже співпадає з фенциклідином, трамадолом, тому ідентифікувати його в їх присутності неможливо. Однак система №10 дозволяє задовільно розділити усі компоненти, які було проаналізовано.

Забарвлення, одержані з 1% розчином нінгідрину в ацетоні і аміачним розчином азотнокислого срібла, дозволяють впевнено диференціювати кетамін від фенциклідину і трамадолу. Дані про результати візуалізації цих речовин на хроматограмах надані у табл. 2.

Нами була встановлена чутливість цих реагентів відносно кетаміну. Вона складає:

1) для 1% розчину нінгідрину в ацетоні — 1 мкг у плямі;

Таблиця 1  
Значення  $R_f$  кетаміну та його структурних аналогів

Система	Речовина		
	кетамін	фенциклідин	трамадол та його метаболіти
1	0,74	0,85	0,71 0,46 0,29
2	0,63	0,68	0,67
3	0,81	0,86	0,86 0,67 0,4
4	0,75	0,61	0,60 0,45 0,32 0,12
5	0,75	0,48	0,61 0,25
6	0,89	0,89	0,85
7	0,77	0,55	0,54 0,37 0,26 0,18
8	0,67	0,4	0,87
9	0,73	0,83	0,75 0,45 0,13
10	0,5	0,71	0,31 0,06
11	0,8	0,7	0,44 0,23
12	0,81	0,81	0,43 0,25 0,1
13	0,88	0,8	0,5 0,43 0,2
14	0,49	0,69	0,21 0,15

Таблиця 2  
Результати візуалізації препаратів

Препарат	Реактив (забарвлення)			
	1	2	3	4
Кетамін	Оранжеве	—	Жовто-зелене	Рожево-сіре
Фенциклідин	Оранжеве	Рожеве	—	—
Трамадол та його метаболіти	Оранжеве	Вишневе	Темно-блакитне	—

Примітка:

- 1 — розчин Драгендорфа за Мунье;
- 2 — 1% розчин нінгідрину в конц. сірчаній кислоті;
- 3 — 1% розчин нінгідрину в ацетоні;
- 4 — аміачний розчин азотнокислого срібла з наступною обробкою УФ-світла.

Таблиця 3  
Дані хроматографічного дослідження у системі №10

Речовина	$R_f$	Забарвлення, що виникало після послідовного нанесення 1% розчину нінгідрину (1) та реактиву Маркі (2)	
		1	2
Кетамін	0,5	Жовто-зелене	—
Фенциклідин	0,71	—	—
Трамадол	0,26	Темно-блакитне	Бурокоричневе
Суміш метаболітів метамфетаміну із сечі	0,15 0,1	Фіолетове	Бурокоричневе
Ефедрон	0	Рожеве	—
Ефедрин	0	Фіолетове	—
Псевдоєфедрин	0,8	Фіолетове	Рожеве
Метамфетамін	0	Темно-фіолетове	Коричневе
Амфетамін	0,19	Фіолетове	Жовто-гаряче
3,4-Метилендіоксіамфетамін	0	Фіолетове	Чорне
2,5-Диметоксіамфетамін	0	Синьо-фіолетове	Жовте
Декстропропоксифен	0,4	Темно-сіре	Чорне
Декстреметорфан	0,1	Темно-коричневе	Чорно-зелене
Фенілефрин	0,1	Коричневе	Рожеве
Фенілпропаноламін	0	Фіолетове	—

2) для аміачного розчину азотнокислого срібла — 8 мкг у плямі.

У процесі метаболізму кетамін та його структурні аналоги утворюють метаболіти, які можуть бути випадково прийняті за похідні фенілалкіламіну. Тому було проведено хроматографічне дослідження цих препаратів у системі №10. З даних табл. 3 видно, що система №10 найбільш придатна для відокремлення кетаміну, фенциклідину та трамадолу від групи амфетамінів, які залишалися у переважної більшості на лінії старту.

Таким чином, результати проведених досліджень дозволяють на стадії скринінгу ідентифікувати кетамін у присутності препаратів його структурних аналогів (фенциклідину та трамадолу) і групи амфетамінів, використовуючи метод хроматографії в тонких шарах сорбенту в поєднанні з наведеними реактивами-проявниками.

#### ВИСНОВКИ

Вивчено хроматографічну рухливість кетаміну, його структурних аналогів та розроблено методику ТШХ-скринінгу цих препаратів.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Маркова И.В., Афанасьев В.В., Цыбулькин Э.К., Неженцев М.В. Клиническая токсикология детей и подростков. — С.Пб.: Интермедика, 1998. — С. 124, 167, 174, 288.
2. Бушуев Е.С., Бабаян Р.В., Куклин В.Н. Химико-токсикологический анализ наркотиков: Учебно-метод. пособие. — С.Пб.: Интермедика, 2002. — 65 с.
3. Пєтюнін Г.П., Чубенко О.В., Дмитрієвська Ж.В. Спосіб визначення кустарно виготовлених заборонених похідних ефедрину у сечі людини. — Пат. України 62664 A. — Бюл. №2 від 15.12.2003.
4. Симонов Е.А., Найденов Л.Ф., Ворнаков С.А. Наркотические вещества, контролируемые на территории Российской Федерации / Под общ. ред. В.В.Рогозина. — М.: InterLab., 2003. — С. 116, 264, 289.
5. Симонов Е.А. Метод тонкослойной хроматографии в исследовании наркотиков. Новые лекарственные препараты. — М.: Медицина, 1990. — С. 12-40.
6. Baselt R.C. Drug effects on psychomotor performance. — Biomedical Publications, Forster City, CA, 2001. — P. 199-200.
7. Clarc's isolation and identification of drugs. — London: The Rhamaceutical Society of Great Britain. — 2005. — Vol. 2. — P. 95-96.
8. Edvards S.R., Minto C.F., Mather L.E. // Br. J. Anaestet. — 2002. — Vol. 88. — P. 94-100.
9. Hetem L., Danion J., Diemuijsch P., Brand C. // Psychopharm. — 2000. — Vol. 152 (Issue 3). — P. 283-288.
10. Moore K.A., Kilbane E.M., Jones R. et al.// J. Forensic Sci. — 1997. — Vol. 2. — P. 1183-1185.
11. Olaf H. Drummer. // J. Forensic Sci. — 2004. — Vol. 142 (Issues 2-3). — P. 101-113.

УДК 543.42.062:535.24:615.214.24:547.82

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КЕТАМИНА МЕТОДОМ ХРОМАТОГРАФИИ В ТОНКИХ СЛОЯХ СОРБЕНТА

Г.П.Петюнин, Н.В.Гузенко

Изучена сравнительная хроматографическая подвижность и установлены ее параметры в 14 хроматографических системах растворителей кетамина, его структурных аналогов (фенциклидина, трамадола) и производных фенилалкиламина. Установлена наиболее селективная из них тексан-акетон (2:1), в которой удовлетворительно разделяются все вышеуказанные препараты. Изучены реактивы для визуализации исследуемых веществ. Установлено, что 1% раствор нингидрина в ацетоне и аммиачный раствор азотнокислого серебра позволяют надежно обнаруживать кетамин в присутствии других медикаментов.

UDC 543.42.062:535.24:615.214.24:547.82

IDENTIFICATION OF KETAMINE OF METHOD OF THINK LAER CHROMATOGRAPHY

G.P.Petyunin, N.V.Guzenko

The conditions of ketamine determination by the TCL method in 14 mobile phases during simultaneous analysis with his structural analogues (phencyclidine, tramadol) and derivatives phenilalcilamine. New selective mobile phases (hexane-acetone (2:1) and reagents for visualization (1% solution ningidrine in acetone, solution silver nitrate ammoniac and successive sprinkling plates of 1% solution ningidrine and solution Marki have been offered for determination of ketamine.

## ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

*Рекомендована д.ф.н., професором П.Д.Пашнєвим*

УДК 615.454.2:615.014.22

### БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ ТА РЕОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ВАГІНАЛЬНИХ СУПОЗИТОРІЙВ “ФЕМІПРОЛЕН”

О.І.Тихонов, Ю.В.Черних

Національний фармацевтичний університет

**Проведені біофармацевтичні дослідження вагінальних супозиторійв “Феміпролен”. У результаті проведених досліджень обґрунтовано вибір ПАР для оптимізації складу супозиторної основи. Вивчені основні реологічні параметри супозиторійв “Феміпролен”. Встановлена залежність структурної в'язкості від градієнту швидкості зсуву та температури. Результати дослідження використані при розробці технології супозиторійв “Феміпролен”.**

Створення лікарських препаратів для місцевого лікування інфекційно-запальних захворювань в акушерстві та гінекології є актуальною проблемою сучасної фармації і медицини [1, 9, 11]. Запальні захворювання внутрішніх статевих органів є найчастішою гінекологічною патологією у жінок. Одноразово перенесений запальний процес придатків матки при невдосконалених методиках лікування і реабілітації призводить до безпліддя у 25-30% випадків, двічі — у 45-50%, тричі — у 70% [6, 7, 10].

Значне місце в терапії даної патології займають вагінальні супозиторії, які мають переваги в порівнянні з іншими лікарськими формами [3, 4].

Одним з головних завдань біофармації є вибір раціонального складу лікарської форми для гарантування високої фармакологічної дії.

Для одержання необхідного терапевтичного ефекту препарата у формі супозиторійв важливе значення має основа, що застосовується для їх виготовлення, її реологічні (пластичність, в'язкість, твердість) та фізико-хімічні показники, вибір ПАР, розмір часток лікарських речовин, технологічний процес та ін. [2, 8].

Результати раніше проведених досліджень свідчать, що для створення супозиторійв з фенольним гідрофобним препаратом прополісу (ФГПП) та олією обліпихи (ООБ) під умовною назвою “Феміпролен” у якості основи доцільно використовуву-

вати композицію ПЕО-1500 та ПЕО-400 у співвідношенні (9:1) [5].

#### Експериментальні методи та дослідження

Метою даної роботи при розробці складу і технології супозиторійв “Феміпролен” було вивчення впливу ПАР: твіну-80 та ПЕГ-40 на вивільнення ФГПП із супозиторної основи і дослідження їх реологічних властивостей.

Об'єктом досліджень були супозиторії “Феміпролен”, які відповідали вимогам ДФУ.

З метою оптимізації складу супозиторійв до поліетиленоксидної основи вводили твін-80 та ПЕГ-40 в кількості до 3%. Супозиторії готовили методом виливання за наступною технологією: розплавляли ПЕО-1500 та змішували з ПЕО-400, додавали ФГПП і розчиняли при перемішуванні. ООБ змішували з твіном-80 або ПЕГ-40. Масляну фазу додавали до приготовленого розчину та перемішували до однорідності. Отриману супозиторну масу розливали у підготовані форми об'ємом 3,0.

Для вивчення здатності супозиторної основи вивільняти ФГПП були проведені досліди *in vitro* методом дифузії в агаровий гель, заснований на утворенні забарвленої зони, яка з'являється в результаті взаємодії діючої речовини (флавоноїдів) з реактивом 1% розчином заліза (ІІІ) хлориду.

Як препарат порівняння використовували супозиторії з прополісом на поліетиленоксидній основі “Czhopki propolisowe” виробництва фірми “Aripol-Farma” (Польща).

Ступінь дифузії ФГПП із дослідних зразків визначали по діаметру забарвленої зони, який вимірювали щогодини протягом 6 год і через 24 години. Статистичну обробку отриманих результатів проводили за методом Монцевічуте — Ерінгене. Результати досліджень представлені на рис. 1.

Вимірювання реологічних параметрів супозиторної маси проводили на ротаційному віскозиметрі “Reotestz” (Німеччина) із коаксіальними циліндрами за методикою ДФУ.

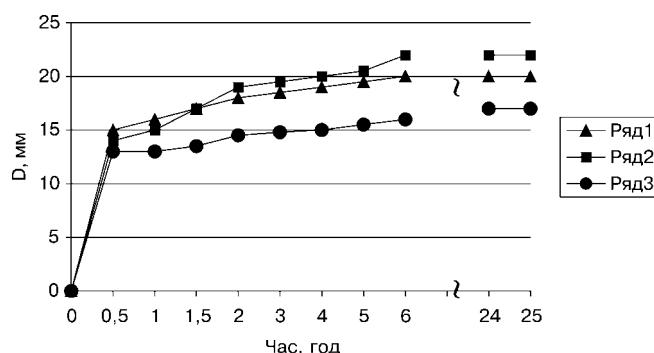


Рис. 1. Залежність діаметра забарвленої зони ( $D$ ) від часу ( $t$ ):  
Ряд 1 — препарат порівняння “Czopkі propolisowe”.  
Ряд 2 — супозиторій “Феміпролен” з додаванням твіну-80.  
Ряд 3 — супозиторій “Феміпролен” з додаванням ПЕГ-40.

### Результати та їх обговорення

Як видно з даних рис. 1, вивільнення фенольних сполук ФГПП з супозиторій на гідрофільній основі з твіном-80 в 1,3 рази перевищує вивільнення фенольних сполук з супозиторій на гідрофільній основі з ПЕГ-40.

Графіки вивільнення зі зразків з додаванням твіну-80 та ПЕГ-40 поступово зростають впродовж всього часу експерименту, що свідчить про пролонговане вивільнення ФГПП з супозиторій основи при наявності емульгатора.

Вивільнення фенольних сполук з препарату порівняння знаходиться практично на одному рівні. Це дає можливість зробити висновок, що спосіб введення олії обліпихи впливає на ступінь дифузії фенольних сполук ФГПП в агаровий гель.

Враховуючи те, що поліетиленоксидна основа виявляє високу осмотичну активність та має де-гідратуючу властивість, далі нами був вивчений вплив діючих та допоміжних речовин на осмотичну активність супозиторій “Феміпролен” (рис. 2).

Результати досліджень показали, що введення ФГПП, ООБ та твіну-80 до супозиторій маси знижує осмотичну активність поліетиленоксидної основи (9:1).

При запропонованому співвідношенні компонентів кількість абсорбованої води складає 360%

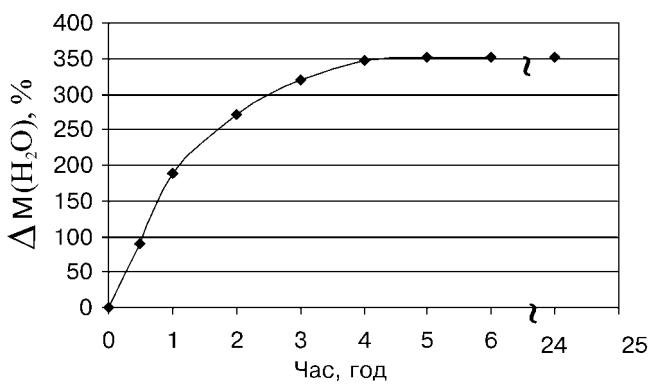


Рис. 2. Залежність кількості абсорбованої рідини від часу діалізу супозиторій “Феміпролен”.

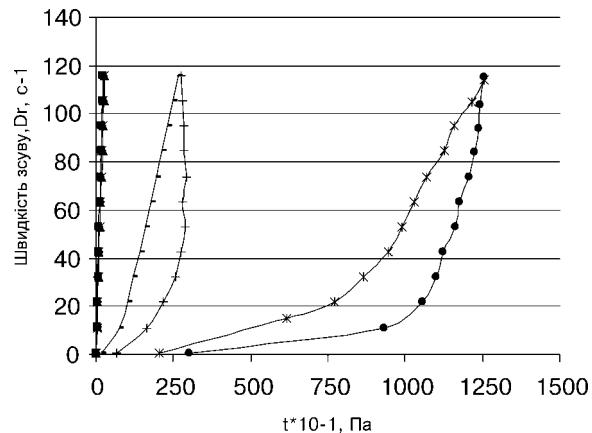


Рис. 3. Реограма супозиторій маси з ФГПП та ООБ.

від маси супозиторію, що дозволяє говорити про задовільну осмотичну активність, яка буде сприяти усуненню набряків та видіlenь, котрі супроводжують такі гінекологічні захворювання, як кольпіти, вульвовагініти, бактеріальні vagінози.

Враховуючи те, що реологічні властивості є найважливішою характеристикою, яка визначає стійкість зв'язно-дисперсних систем, нами було проведено їх дослідження з метою розробки раціональної технології супозиторій “Феміпролен”.

Реологічні властивості системи визначали при різних значеннях температур (рис. 3). Температура плавлення супозиторій складає 45°C, температура затвердіння — 43,5°C.

Як видно на рис. 3, супозиторна маса має псевдопластичний тип течії. Наявність петель гістерезису свідчить про те, що дисперсні системи, які досліджуються, мають тиксотропні властивості. Реограми, одержані для тих самих супозиторій мас при температурі 44°C та 45°C, показали, що чим вища температура, тим менша площа петель гістерезису.

Дослідження залежності структурної в'язкості від градієнта швидкості зсуву для супозиторій “Феміпролен” при різних значеннях температури показало, що при підвищенні температури від 44°C до 45°C значення структурної в'язкості супозиторій маси при градієнтах швидкості зсуву 14,5  $s^{-1}$  та 28  $s^{-1}$  зменшується більш ніж у 2 рази

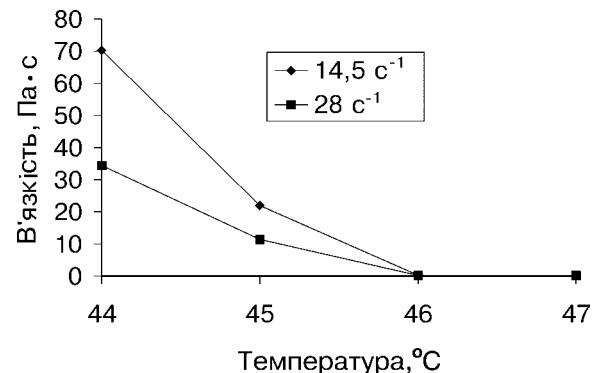


Рис. 4. Залежність структурної в'язкості супозиторій маси від температури.

(рис. 4). При температурі від 45°C до 46°C значення структурної в'язкості супозиторної маси при тих самих градієнтах швидкості зсуву зменшується у 7 разів, супозиторна маса стає рідиною, що пов'язано з остаточним розплавленням ПЕО-1500.

Враховуючи отримані результати, можна зробити висновок, що температура приготування супозиторної маси повинна бути 45-50°C. Процес розчинення діючих речовин в основі, гомогенізація та розлив супозиторіїв у форми повинен проводитися при температурі 50-55°C. Саме в даному діапазоні температур супозиторна маса має достатню текучість, здатну забезпечити однорідність дозування та рівномірний розподіл ФГПП та ООБ у препараті.

## ВИСНОВКИ

1. Біофармацевтичними дослідженнями доведено, що додавання твіну-80 до супозиторної маси значно покращує та підвищує швидкість вивільнення діючих речовин із супозиторіїв і впливає на їх осмотичну активність.

2. Вивчено реологічні властивості супозиторіїв з ФГПП та олією обліпихи. Досліджено залежність структурної в'язкості від градієнту швидкості зсуву та температури. Показано, що структурна в'язкість супозиторіїв з ФГПП та олією обліпихи при зростанні швидкості зсуву та температури зменшується.

3. Результати досліджень використані при розробці технології супозиторіїв "Феміпролен".

## ЛІТЕРАТУРА

1. Довга І.М. // Фармаком. — 2004. — №3. — С. 61-66.
2. Дем'яненко В.Г., Жехжах Самер, Дем'яненко Д.В. // Вісник фармації. — 2006. — №3 (47). — С. 18-21.
3. Постольник В.В., Перцев І.М. // Вісник фармації. — 2002. — №2(30). — С. 84-86.
4. Столпер Ю.М., Ляпунов Н.А., Безуглая Е.П. и др. // Фармаком. — 2001. — №3. — С. 84-90.
5. Черних Ю.В., Тихонов О.І., Щебликіна Л.І. Амітерапія: досягнення та перспективи розвитку: Матер. III з'їзду амітерапевтів України (28-30 вересня 2006р.). — Х.: Вид-во НФаУ; Золоті сторінки, 2006. — С. 38-43.
6. Alderate J.F. Biology of the Trichomonas vag.-host interrelationship // Intern. Congress of sexually transmitted diseases. — Spain 19-22 oct., 1997. — P. 100.
7. Colli E., Landoni M., Parazzini F. // Genitourin Med. — 1997. — Vol. 73. — P. 267-270.
8. European Pharmacopoeia, 4th ed. — Strasbourg: Council of Europe, 2002. — 2416 p.
9. Hillier S.L. The role administration and pH on microbiologic response to metronidazole therapy in women with bacterial vaginosis // Intern. Congress of sexually transmitted diseases. — Spain 19-22 oct., 1997. — P. 107.
10. Novikova N. // Int. J. of Obstet.Gynaecol. — 2003. — Vol. 110. — P. 934-937.
11. Smart S., Singal A., Mindel A. // Sex Transm. Infect. — 2004. — Vol. 80. — P. 58-62.

УДК 615.454.2:615.014.22

БІОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ И РЕОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ВАГИНАЛЬНЫХ СУПОЗИТОРИЕВ "ФЕМИПРОЛЕН"

А.И.Тихонов, Ю.В.Черных

Проведены биофармацевтические исследования вагинальных суппозиториев "Фемипролен". В результате проведенных исследований обосновано выбор ПАВ для оптимизации состава суппозиторной основы. Изучены основные реологические параметры суппозиториев "Фемипролен". Установлена зависимость структурной вязкости от градиента скорости сдвига и температуры. Результаты исследований использованы при разработке технологии суппозиториев "Фемипролен".

UDC 615.454.2:615.014.22

BIOPHARMACEUTICAL AND RHEOLOGICAL STUDIES OF VAGINAL SUPPOSITORIES "FEMIPROLEN"

A.I.Tikhonov, Yu.V.Chernykh

Biopharmaceutical investigations of vaginal suppositories "Femiprolen" have been carried out. The choice of superficial active substances for the improvement of suppository base has been stipulated. The main rheological parameters of suppositories "Femiprolen" have been studied. Dependence of the structural viscosity from gradient shift rate and temperature has been determined. The results of studies have been used for the development of the technology of suppositories "Femiprolen".

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

УДК 615.454.16.014.24:582.632.2:581.821.2

## ВИБІР ОПТИМАЛЬНИХ ТЕХНОЛОГІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ ОТРИМАННЯ ГУСТОГО ЕКСТРАКТУ З КОРИ ДУБА

Т.Г.Ярних, Н.В.Хохленкова, В.М.Чушенко

Національний фармацевтичний університет

**Експериментально обґрунтовано оптимальні технологічні параметри отримання густого екстракту з кори дуба: вид екстрагенту, співвідношення сировина-екстрагент, час і температуру екстракції.** Проведені фізико-хімічні дослідження густого екстракту з кори дуба. Встановлено кількісний вміст дубильних речовин — 13,30%. Фізико-хімічні та фармакологічні властивості одержаного густого екстракту з кори дуба забезпечують широкі можливості його застосування в якості діючої речовини в різноманітних лікарських формах.

Недивлячись на успіхи в області застосування синтетичних ліків, препарати природного походження займають все більше місце у практичній медицині. Препарати з лікарських рослин відрізняються від ліків, що є індивідуальними хімічними сполуками, перш за все наявністю багатьох біологічно активних сполук, органічно зв'язаних в єдине ціле. Фітопрепарати широко використовують у комплексному лікуванні різних захворювань. Вони мають ряд переваг: низьку токсичність, легке засвоєння організмом людини, можливість їх довготривалого застосування без ризику виникнення побічних явищ, м'якість та надійність дії [6, 10].

Фармакологічно активні речовини рослин володіють більшою біологічною доступністю і, як правило, не проявляють побічної дії на організм, а також менш токсичні. Лікарські рослини містять комплекс діючих речовин. Не зважаючи на виражений фармакологічний ефект діючих речовин, терапевтичні результати зрештою складаються з дії всіх речовин.

У більшості країн світу рівень розвитку сучасної медицини достатньо високий. Проте за останні десятиріччя і в розвинутих країнах спостерігається інтерес до лікування препаратами рослинного походження, що призводить до підвищення попиту на лікарські рослини. Тому разом з пошуком нових лікарських рослин проводиться поглиблене вивчення сировини, що традиційно використовується в медицині. Ці дослідження направлені, перш за все, на визначення будови біо-

логічно активних речовин і розробку сучасних методик стандартизації рослинної сировини [6, 7, 13]. Однією з таких рослин є дуб широколистний (*Quercus robur*), який широко і традиційно використовується в медицині. Згідно з даними British herbal pharmacopoeia, 1995 та [3, 4, 8, 11] кора дуба містить від 8 до 20% дубильних речовин, що складаються з суміші конденсуючих танінів і галотанінів; галову та елагову кислоти; пектинові речовини (до 6%); 13-14% пентозанів; сахари тощо. Кора, листя і жолуді дуба надають протизапальну, в'яжучотерпку, кровоспинну, антисептичну дію. Відвар кори використовують при запальних захворюваннях слизової оболонки порожнини рота, зіву, глотки, при стоматитах і кровоточивості ясен. Всередину його приймають при поносах, хронічних запаленнях кишечника, сечовивідніх шляхів і сечового міхура [4, 9, 12].

Дія кори відзначена при лікуванні хронічних гнійних виразок, незаживаючих ран, пролежнів, мокнучої екземи, геморою, 20%-ї відвар використовують у вигляді компресів і обмивань при лікуванні опіків.

Жолуді містять до 40% крохмалю; 5-8% дубильних речовин; білки, цукри, до 5% жирної олії. У листі знайдені дубильні речовини, флавоноїди, кверцитрин і кверцетин, а також пентозани [4, 13].

Дубильні речовини — одна з найпоширеніших серед нижчих і вищих рослин група природних сполук. Вони присутні в папоротях, мохах, голонасінних, однодольних рослинах.

В'яжуча дія пов'язана зі здатністю дубильних речовин викликати скріплення білків з утворенням шільних альбумінатів. При нанесенні на слизові оболонки або ранову поверхню вони викликають часткове зсідання білків слизу або ранового ексудату, що приводить до утворення плівки, яка захищає від подразнення чутливі нервові закінчення належних тканин. Зменшення болювих відчуттів, обмеження секреторної функції, ущільнення клітинних мембрани приводить до зменшення запальної реакції.

Дубильні речовини відносяться до класу фенольних сполук, а серед них до підкласу полімерних поліфенольних сполук. Дубильні речовини — це,

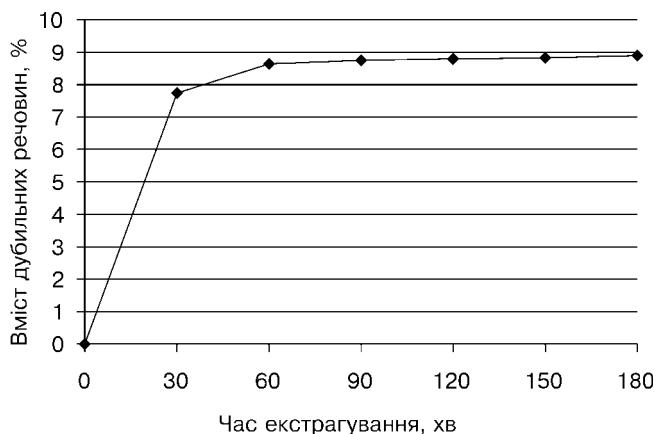


Рис. Кінетика виходу дубильних речовин з кори дуба при температурі 100°C.

як правило, аморфні речовини. Виняток становлять низькомолекулярні сполуки: катехіни, галова кислота та їх найпростіші ефіри [3, 15].

Дубильні речовини розчинні у воді. Низькомолекулярні розчиняються з утворенням істинних розчинів, а високомолекулярні утворюють колоїдні розчини. Конденсуючі дубильні речовини розчинні у воді тільки при нагріванні, а при охолоджуванні розчинів випадають в осад. Водні розчини, як правило, мають pH нижче 7,0.

Метою нашої роботи було одержання густого екстракту з кори дуба. Істотні переваги екстрактів перед настоями і відварами (наявність чітких критеріїв якості, стабільність при зберіганні тощо), що широко використовуються, роблять необхідним поглиблення наукових досліджень при їх розробці і стандартизації з метою збільшення асортименту на ринку фармацевтичних препаратів.

#### Експериментальна частина

Нами було експериментально обґрунтовано оптимальні технологічні параметри отримання густого екстракту з кори дуба: вид екстрагенту, співвідношення сировина-екстрагент, час і температуру екстракції, кратність екстракції.

Видлення індивідуальних речовин з рослин складається з наступних стадій: екстракція, очищення від баластних речовин, видлення суми

біологічно активних речовин, видлення індивідуальної речовини. При виробництві екстрактів основною технологічною операцією є екстрагування рослинної сировини. Вдосконалення та інтенсифікація виробництва з метою підвищення виходу цільового продукту вимагають детального аналізу різних чинників, що впливають на процес екстрагування [5, 7]. Тому при виборі оптимального екстрагенту враховувались наступні чинники: здатність екстрагенту максимально вилучати весь комплекс біологічно активних сполук; відсутність токсичних властивостей та подразнюючої дії на шкіру. Тому для подальших досліджень в якості екстрагенту було обрано воду очищенну.

#### Результати та їх обговорення

При визначенні оптимальних режимів процесу екстрагування необхідно враховувати як розмір сировини і температуру екстрагенту, так і тривалість екстракції. Для цього необхідно визначити залежність виходу екстрактних речовин від тривалості екстракції. Процес екстрагування здійснювався протягом 30, 60, 90, 120, 150 і 180 хв. Для визначення вмісту дубильних речовин у водних витяжках використовували загальновідомий перманганатометричний метод — метод Левенталя [1]. Кінетика витяжки дубильних речовин водою при температурі 100°C з кори дуба наведена на рис.

Дослідження показали, що при тривалості екстракції 60 хв спостерігається найбільший вихід екстрактивних речовин. Збільшення тривалості процесу екстрагування від 20 до 60 хв веде спочатку до збільшення виходу дубильних речовин, а потім стабілізується на показнику  $8,30 \pm 0,24\%$ . Подальше збільшення тривалості екстракції на вихід дубильних речовин істотного впливу не надає і знаходиться в межах похибки.

У результаті проведених досліджень було підібрано оптимальні умови для отримання густого екстракту. Видлення дубильних речовин проводили таким чином: подрібнену сировину заливали водою, настоювали протягом 60 хв при температурі 100°C, отриману витяжку зливали. Настоювання повторювали тричі. Витяжки упарювали до

Таблиця

Фізико-хімічні показники густого екстракту кори дуба

Показник	Характеристика
Описання	Густа непрозора маса, що має консистенцію меду, темно-коричневого кольору зі специфічним запахом
Розчинність	Легко розчинний у воді, 40-60% — у спирті
Ідентифікація	<b>A</b> Реакція з 5% розчином заліза (III) хлориду; з'являється буро-зелене забарвлення <b>B</b> Реакція з 1% розчином желатину, утворюється каламуть жовтого кольору <b>C</b> Реакція з розчином хініну гідрохлориду, утворюється аморфний осад <b>D</b> Реакція з розчином заліза (III) амонію сульфату, утворюється чорно-синє забарвлення
pH	Від 6,0 до 7,0 (потенціометрично; [2], 2.2.3 )
Кількісний вміст дубильних речовин	$13,30 \pm 0,24\%$ (перманганатометричний метод [1])

залишкової вологості не більше 25%. У результаті екстракції отримали витяжку, суму водорозчинних фенольних сполук, що підтверджували якісними реакціями на дубильні речовини.

Отриманий готовий продукт — густий екстракт кори дуба представляє собою густу непрозору масу, що має консистенцію меду, темно-коричневого кольору зі специфічним запахом, легко розчинний у воді, 40–60%-у спирті, але не розчинний у хлороформі та етилацетаті.

Ідентифікацію одержаного густого екстракту кори дуба проводили загальновідомими реакціями [1]. Фізико-хімічні показники отриманого екстракту наведено у табл.

У зв'язку з тим, що фармакологічна активність аналізованого об'єкту обумовлена комплексом фенольних сполук [3, 7], стандартизацію густого екстракту пропонується проводити за вмістом дубильних речовин відповідно до експериментально розробленої методики. Встановлено, що вміст дубильних речовин в отриманому екстракті становить  $13,3\% \pm 0,26$ .

## ЛІТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея СССР. Общие методы анализа. 11-е изд-е. — М., 1987. — Вып. 1. — 194 с.
2. Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
3. Исламбеков Ш.Ю., Каримджанов А.К., Мавлянов С.М. // Химия природных соединений. — 1990. — №3. — С. 293–307.
4. Лікарські рослини. Енциклопедичний довідник / За ред. А.М.Гродзінського. — К.: Укр. енцикл., 1992. — 544 с.
5. Литвинов В.Л., Ветров П.П. // Хим.-фарм. журн. — 1982. — Т. 16, №4. — С. 456.
6. Технология и стандартизация лекарств. Сб. науч. трудов ГНЦЛС. — Т. 2. — Х.: ИГ "Ріреґ", 2000. — 784 с.
7. Ушанова В.М., Воронин В.М., Репях С.М. // Химия растительного сырья. — 2001. — №3. — С. 105–110.
8. Arramon G., Saucier S., Colombani D. et al. // Phytochem. Anal. — 2002. — №13. — P. 305–310.
9. Gulluce M., Adiguzel A., Ogutcu H. et al. // Phytother. Res. — 2004. — Vol. 18. — P. 208–211.
10. Herbal medicine. Expanded commission e monographs. 1<sup>st</sup> ed. — 2000. — P. 752.
11. Konig M., Scholz E., Hartmann R. et al. // J. Nat. Prod. — 1994. — №57. — P. 1411–1415.
12. Mandana Rodriguez A., Gausa Rull P. //Arch. Esp. Urol. — 1980. — №33. — P. 205–226.
13. Oak acorn, polyphenols and antioxidant activity in functional food // J. of Food Engineering. — 2006. — №74. — P. 416–423.
14. Voravuthikunchai S.P., Kitpithit L. // Clin. Microbiol. Infect. — 2005. — №11. — P. 510–512.
15. Vovk I., Simonovska B., Andreek S. et al. // J. Chromatography. — 2003. — A 991. — P. 267–274.

УДК 615.454.16.014.24:582.632.2:581.821.2

ВЫБОР ОПТИМАЛЬНЫХ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ПОЛУЧЕНИЯ ГУСТОГО ЭКСТРАКТА ИЗ КОРЫ ДУБА

Т.Г.Ярных, Н.В.Хохленкова, В.Н.Чушенко

Экспериментально обоснованы оптимальные технологические параметры получения густого экстракта из коры дуба: вид экстрагента, соотношение сырье-экстрагент, время и температура экстракции. Проведены физико-химические исследования густого экстракта коры дуба. Установлено количественное содержание дубильных веществ — 13,30%. Физико-химические и фармакологические свойства полученного густого экстракта коры дуба обеспечивают широкие возможности его применения в качестве действующих веществ в различных лекарственных формах.

За допомогою фармакологічних досліджень встановлено, що густий екстракт кори дуба володіє вираженою протизапальною, репаративною та антимікробною дією. Отриманий густий екстракт кори дуба передбачається використовувати при розробці лікарських форм, особливо в мазях, гелях, супозиторіях.

## ВИСНОВКИ

1. У результаті проведених досліджень було підібрано оптимальні умови для отримання густого екстракту з кори дуба. Встановлено, що оптимальне співвідношення сировини та екстрагенту (води очищеної) становить 1:10, температура екстракції — 100°C.

2. Проведені фізико-хімічні дослідження густого екстракту з кори дуба. Встановлено кількісний вміст дубильних речовин — 13,30%.

3. Фізико-хімічні та фармакологічні властивості одержаного густого екстракту з кори дуба забезпечують широкі можливості його застосування в якості діючої речовини в різноманітних лікарських формах.

UDC 615.454.16.014.24:582.632.2:581.821.2

CHOICE OF OPTIMUM TECHNOLOGICAL PARAMETERS OF DENSE EXTRACT OBTAINING FROM THE OAK BARK

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

The optimum technological parameters of receipt of dense extract from the oak bark are experimentally grounded: type of extragent, correlation of sirc-extragent, time and temperature of extraction. Physical and chemical researches of dense extract from the oak bark are conducted. Quantitative maintenance of tannic matters is set — 13,30%. Physical, pharmacological and chemical properties of dense extract of oak bark provide the wide possibilities of its application as substance in different medicinal forms.

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

УДК 615.453.6

## ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ КІЛЬКІСНИХ ФАКТОРІВ НА ДЕЯКІ ВЛАСТИВОСТІ ТАБЛЕТОК КАЛЬЦІЮ ЦИТРАТУ З ЛЕЦИТИНОМ

Н.М.Белей, Т.А.Грошовий

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я.Горбачевського

**Вивчені кількісні фармацевтичні фактори та їх вплив на плинність маси для таблетування, що містить кальцію цитрат і лецитин, на стійкість таблеток достирання, роздавлювання, розпадання і дію вологи за допомогою математичного планування експерименту, а саме — методу випадкового балансу. Одержані результати дозволили визначити оптимальні межі кількостей допоміжних речовин у складі таблеток кальцію цитрату з лецитином. Встановлено, що збільшення кількості магнію карбонату основного покращує більшість показників досліджених таблеток. Доведено погіршення якості таблеток кальцію цитрату з лецитином при зростанні кількості Metolosa SM 100 і Pharmacoat 603 в їх складі. Тому ці речовини не включили у подальші дослідження з оптимізації складу таблеток. Збільшення кількості МКЦ — 102 викликає зменшення стійкості таблеток кальцію цитрату з лецитином достирання, але при цьому спостерігається покращення стійкості таблеток до роздавлювання, дії вологи, а також процесу розпадання. Результати дослідження таблеток кальцію цитрату з лецитином були близькими при використанні Kollidon 30 і 17 PF, тому необхідно додатково дослідити їх. Доцільно реалізувати ряд експериментів для встановлення впливу зміни кількості аеросилу в таблетках на технологічні властивості маси для таблетування, а також на основні показники таблеток у більш вузькому діапазоні.**

Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я на другому місці серед найбільш розповсюджених хвороб людства після серцево-судинних захворювань стоїть остеопороз [7]. Остеопороз — це системне захворювання скелету, що характеризується низькою кістковою масою та мікроструктурними пошкодженнями кісткової тканини, які призводять до підвищення крихкості кісток і, відповідно, до збільшення ризику переломів [12, 13].

Найважливішими факторами в патогенезі остеопорозу є зменшення надходження кальцію з

їжею, зміна гормонального фону (клімакс), супутні захворювання [5]. Базовими для лікування і профілактики будь-якого виду остеопорозу вважаються препарати кальцію [11, 14, 15]. При цьому їх можна поєднувати з іншими препаратами: бісфосфонатами, кальцитоніном, біофлавоноїдами. Джерелом іонів кальцію є різні солі даного іона: кальцію карбонат, хлорид, лактат і ін. При виборі солі кальцію необхідно враховувати багато факторів, таких як біодоступність, кількість елементарного кальцію, схильність до утворення конкрементів [8].

Згідно з даними наукових джерел найбільше значення абсорбції кальцію мають препарати кальцію цитрату, який крім того інгібує утворення каменів у нирках і має високу біодоступність [3, 6]. Фосфоліпіди покращують всмоктування кальцію, опосередковано інтенсифікують процеси мінералізації, тому до складу таблетованої лікарської форми поряд із кальцію цитратом був введений лецитин як джерело фосфоліпідів.

Серед відомих методів одержання таблеток перевагу надають методу прямого пресування через велику кількість переваг [15, 16]. При цьому суміші для таблетування повинні володіти певними технологічними і фізико-хімічними властивостями [9].

З метою одержання таблетованої лікарської форми методом прямого пресування до її складу поряд із активними компонентами вводять різні допоміжні речовини, призначенні для надання таблетованій масі необхідних технологічних властивостей [2, 10].

Одним із найбільш відповідальних етапів дослідження при створенні лікарських засобів, уdosконалення технології їх виробництва є відбір якісних фармацевтичних факторів. У процесі створення таблеток кальцію цитрату з лецитином ми стикнулися з певними проблемами, пов'язаними із реологічними властивостями лецитину, що викликають адгезію маси до прес-інструменту при таблетуванні, а також погіршують її плинність. При розробці складу і технології таблеток кальцію

Таблиця 1

Фактори та їх рівні, які вивчалися при створенні таблеток кальцію цитрату з лецитином

№ п/п	Кількісні фактори	—	+
		Нижній рівень	Верхній рівень
x <sub>1</sub>	Кількість магнію карбонату основного, г/табл.	0,025	0,032
x <sub>2</sub>	Кількість лактози, г/табл.	0,025	0,032
x <sub>3</sub>	Кількість МКЦ 102, г/табл.	0,015	0,2
x <sub>4</sub>	Кількість Prosolv, г/табл.	0,016	0,023
x <sub>5</sub>	Кількість Kollidon 30, г/табл.	0,015	0,2
x <sub>6</sub>	Кількість Kollidon 17 PF, г/табл.	0,015	0,2
x <sub>7</sub>	Кількість Metolosae SM 100, г/табл.	0,015	0,2
x <sub>8</sub>	Кількість Pharmacoat 603, г/табл.	0,015	0,2
x <sub>9</sub>	Кількість кальцію стеарату, г/табл.	0	0,0065
x <sub>10</sub>	Кількість аеросилу, г/табл.	0	0,0065

цитрату з лецитином вивчалося 25 допоміжних речовин, які були згруповані у 5 груп фармацевтичних факторів. Із речовин, які проявили найбільш позитивний вплив на технологічні властивості маси, що піддавалася таблетуванню, і на основні показники таблеток кальцію цитрату з лецитином необхідно було визначити "лідерів", які будуть включені в кінцевий склад даної лікарської форми [1]. Використання відсіюючого експерименту, а саме методу випадкового балансу, дає можливість суттєво обмежити кількість факторів, що будуть відібраними, скласти план дослідження по оптимізації процесів, що вивчаються [4]. З попереднього експерименту, в якому вивчалося 5 факторів на п'яти рівнях кожен, для подальшого вивчення було відібрано 10 допоміжних речовин — по дві із кожної групи факторів [1].

Метою даної роботи є дослідження впливу зміни кількості кожного із вивчених факторів для вибору тих речовин, які дозволяють отримати таблетки кальцію цитрату з лецитином з необхідними показниками якості. Для цього використовували метод випадкового балансу для виділення суттєвих факторів, кожен з яких вивчався на двох рівнях, які представлені в табл. 1.

Реалізовували 16 дослідів, для проведення яких будували матрицю планування експерименту, наведену в табл. 2.

До складу маси для таблетування вводили кальцій цитрат в кількості 0,25 г і лецитин — 0,20 г, а також для доведення до середньої маси таблетки 0,65 г вводили крім досліджуваних допоміжних речовин крохмаль картопляний у ті серії, де це було необхідно. Перед таблетуванням вивчали плинність маси, оскільки в попередніх експериментах ця властивість не мала необхідного значення і потребувала корегування [1], і силу виштовхування таблеток з матричного каналу. Отримані таблетки кальцію цитрату з лецитином досліджували

на такі показники, як стираність, стійкість до роздавлювання, розпадання та однорідність маси, результати яких наведені в табл. 2.

Для вивчення суттєвих факторів, а також їх впливу на властивості порошкових мас для таблетування та основні показники таблеток будували медіани, довжина яких вказує на величину впливу, а напрямок орієнтування медіан показує, в який бік спрямований цей вплив.

Встановлено, що на процес пресування мають вплив кальцію стеарат і Metolosa SM 100, величина медіан яких є однаковою. Але їх вплив є абсолютно протилежним: кальцію стеарат покращує процес, Metolosa SM 100 — погіршує.

При вивченні плинності маси для таблетування встановлено, що єдиним фактором, який покращує здатність маси рівномірно висипатися під дією власної ваги, є магнію карбонат основний. Найбільш негативно на плинність маси для таблетування впливає збільшення кількості лактози. Однакові довжини і напрямки отримали медіани, що описують вплив кальцію стеарату, аеросилу і Pharmacoat 603, кількість яких доцільно зменшити в складі таблеток кальцію цитрату з лецитином. Всі інші досліджувані речовини за негативним впливом можна розмістити в такій послідовності: Metolosa SM 100 > Kollidon 17 PF > Prosolv > МКЦ 102 > Kollidon 30.

На здатність маси до таблетування шляхом рівномірного заповнення матричного каналу в умовах роботи однопуансонної таблеткової машини ударного типу найбільш позитивний вплив має збільшення кількості аеросилу в складі таблеток кальцію цитрату з лецитином, якому поступається магнію карбонат основний. Наступним за величиною позитивного впливу стойть збільшення кількості МКЦ 102 у складі таблеток, але ця властивість погіршується при збільшенні кількості Prosolv. Позитивний вплив на процес засипки мат-

Таблиця 2

Матриця планування експерименту за методом випадкового балансу  
і результати дослідження таблеток кальцію цитрату з лецитином

$x_1$	$x_2$	$x_3$	$x_4$	$x_5$	$x_6$	$x_7$	$x_8$	$x_9$	$x_{10}$	$y_1$	$y_2$	$y_3$	$y_4$	$y_5$	$y_6$
+	-	-	+	-	-	+	+	-	-	1,95	70	99,58	65	3,64	0,70
+	-	+	-	-	+	-	-	+	-	2,00	80	99,80	52	1,89	0,65
-	+	-	-	-	+	+	-	-	+	1,77	83	99,64	50	2,37	1,19
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	1,51	88	99,75	48	1,85	1,25
+	+	-	-	+	-	-	-	-	+	1,78	61	99,55	45	2,15	0,73
-	+	+	+	-	-	-	+	+	+	1,57	61	99,53	65	1,65	0,80
+	-	+	+	+	-	-	-	-	+	1,90	67	99,44	52	1,91	1,01
-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	1,45	53	99,57	60	2,40	0,61
-	-	+	-	+	-	+	-	+	-	1,99	71	99,51	55	1,75	0,48
-	-	-	+	+	+	-	+	-	-	2,14	68	99,54	58	3,10	0,30
-	+	+	-	-	-	+	+	-	-	1,75	43	99,47	55	2,24	0,65
-	-	+	+	-	+	+	-	-	+	1,52	48	99,44	59	1,04	0,56
+	-	-	-	-	-	-	+	+	+	1,45	60	99,43	62	2,50	0,76
+	+	+	-	+	+	-	-	-	-	1,62	68	99,56	40	2,25	0,53
+	+	-	+	-	+	-	+	+	-	1,70	58	99,42	50	2,55	0,60
-	+	-	+	+	-	+	+	+	+	1,40	68	99,41	55	2,40	0,29

$y_1$  — плинність, г/с;

$y_2$  — стійкість до роздавлювання, Н;

$y_3$  —стираність, %;

$y_4$  — розпадання, хв;

$y_5$  — однорідність маси таблеток, ±%;

$y_6$  — сила виштовхування таблеток, Н.

риці має збільшення кількості Kollidon 17 PF; у свою чергу, при зростанні кількості Metolosa SM 100 і Pharmacoat 603 у складі таблеток кальцію цитрату з лецитином ця властивість погіршується. Незначний але позитивний вплив на плинність маси має збільшення кількості лактози, Kollidon 30 та кальцію стеарату, довжина медіан для яких співпадає.

При вивченні процесу розпадання таблеток кальцію цитрату з лецитином встановлено, що найбільш позитивний вплив на цей показник має збільшення кількості лактози. Магнію карбонат основний у складі таблеток зменшує час розпадання, а при збільшенні кількості Pharmacoat 603 час розпадання збільшується. Процес розпадання таблеток кальцію цитрату з лецитином покращується при збільшенні кількості Kollidon 17 PF і Kollidon 30 у складі таблеток, але цей процес погіршується при зростанні кількості Metolosa SM 100. Позитивний вплив на розпадання таблеток кальцію цитрату з лецитином має збільшення кількості МКЦ 102, негативний — збільшення кількості Prosolv, а також кальцію стеарату, який має менший негативний вплив на вивчений показник. Незначний але позитивний вплив на процес розпадання таблеток має збільшення кількості

аеросилу в складі таблеток, що містять кальцію цитрат і лецитин. За здатністю таблеток кальцію цитрату з лецитином до розпадання їх необхідно віднести до таблеток для розжування.

Із результатів вивчення стійкості таблеток до роздавлювання випливає, що найбільш позитивно на цю властивість впливає збільшення кількості Kollidon 17 PF у складі таблеток кальцію цитрату і лецитину. Покращується міцність таблеток при збільшенні кількості Prosolv і погіршується при збільшенні кількості кальцію стеарату. Збільшується стійкість таблеток до роздавлювання при зростанні кількості магнію карбонату основного, а також Kollidon 30 і зменшується при збільшенні кількості аеросилу в їх складі. МКЦ 102 покращує стійкість таблеток до роздавлювання, а при зростанні кількості лактози в складі таблеток кальцію цитрату з лецитином цей показник погіршується. Позитивно на міцність таблеток впливає збільшення кількості Pharmacoat 603, негативно — Metolosa SM 100.

Встановлено, що при збільшенні кількості Kollidon 17 PF у складі таблеток, що містять кальцію цитрат з лецитином, стійкість до стирання покращується. Менший, але теж позитивний вплив на цей показник має Kollidon 30, проте негативний

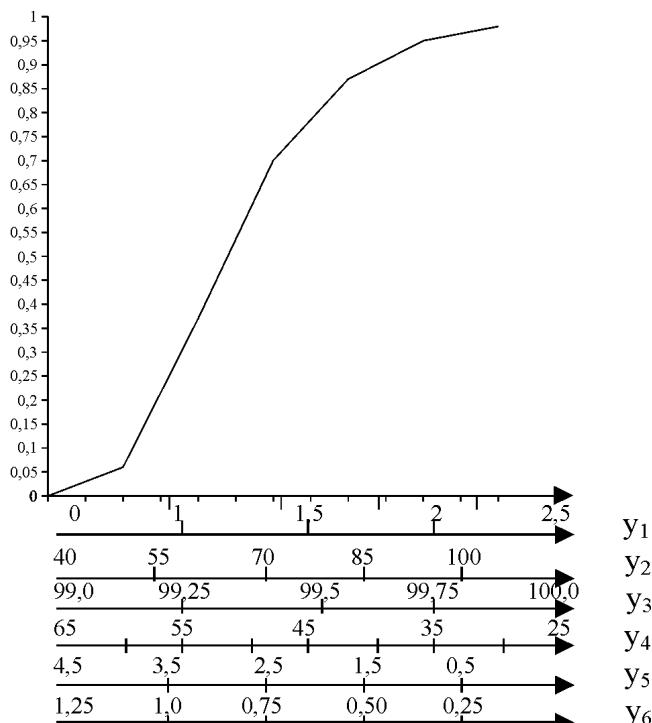


Рис. Функція бажаності.

вплив на стираність даних таблеток чинить збільшення кількості Prosolv. Покращується вивчений показник при зростанні в складі таблеток кальцію цитрату з лецитином кількості магнію карбонату основного, але погіршується при збільшенні кількості лактози. Однаковий за величиною позитивний вплив на стійкість таблеток до стирання мають збільшення кількості Metolosa SM 100 і Pharmacoat 603, рівний негативний вплив на цей показник чинить зростання кількостей МКЦ 102 і кальцію стеарату. Незначно погіршується стираність таблеток кальцію цитрату з лецитином при збільшенні кількості аеросилу в їх складі.

З отриманих результатів видно, що немає фактора, який би позитивно впливав на всі вивчені показники, тому для узагальнення отримані результати переводили в безрозмірні величини за

допомогою функції бажаності (рис.) і на їх основі будували медіані.

При вивчені довжини і орієнтування медіан встановлено, що позитивний вплив на більшість вивчених показників таблеток, які містять кальцію цитрат і лецитин, має лактоза, який поступається магнію карбонатом основним. Відповідна за величиною медіана характерна для Pharmacoat 603, який погіршує властивості таблеток. При збільшенні кількості Kollidon 17 PF показники таблеток покращуються, але введення до їх складу Metolosa SM 100 виникає протилежний ефект. При використанні на верхньому рівні Kollidon 30 і аеросилу таблетки мають кращі властивості, негативний вплив на основні показники таблеток кальцію цитрату з лецитином чинить збільшення кількості Prosolv. Позитивний вплив спостерігається при зростанні кількості МКЦ 102 у складі таблеток; також незначний позитивний вплив на основні показники таблеток кальцію цитрату з лецитином має аеросил. При збільшенні кальцію стеарату в складі таблеток спостерігається погіршення якості таблетованої лікарської форми.

У результаті проведеного експерименту суттєвими факторами виявилися магнію карбонат основний, лактоза, аеросил, Kollidon 30 і МКЦ 102, які були вибрані для проведення подальших досліджень з метою підбору оптимальних кількісних співвідношень допоміжних речовин у складі таблеток кальцію цитрату з лецитином.

#### ВИСНОВКИ

1. Вдалося значно покращити значення плинності маси для таблетування та показники отриманих таблеток шляхом підбору кращих допоміжних речовин при розробці складу таблеток кальцію цитрату з лецитином.

2. Виявлені найбільш суттєві кількісні фактори з тих допоміжних речовин, які були вибрані в попередніх дослідженнях.

3. За допомогою математичного планування експерименту, а саме методу випадкового балансу були відсіяні неперспективні комбінації для створення таблеток кальцію цитрату з лецитином.

#### ЛІТЕРАТУРА

- Белей Н.М., Грошовий Т.А. Розробка складу і технології таблеток кальцію цитрату з лецитином // Актуальні пит. фармац. та мед. науки та практики: Зб. наук. статей. Вип. XV. — Запоріжжя: ЗДМУ, 2006. — Т. 2. — С. 336-341.
- Борзунов Е.Е. Исследования в области физико-химической механики таблетирования лекарственных порошкообразных веществ: Автореф. дис. ... докт. фарм. наук. 15.00.01. Львовский гос. мед. ин-т. — Львов, 1992. — 41 с.
- Корпачов В.В., Корпачова Т.І., Ховака В.В. // Фармакол. вісник. — 2000. — №4. — С. 7-10.
- Тенцова А.И., Грошовий Т.А., Головкін В.А. Оптимизация фармацевтической технологии методами планирования эксперимента. Применение метода случайного баланса для выбора фармацевтических факторов: Метод. рекоменд. — Запорожье, 1982. — 28 с.
- Фармацевтическая опека: Атлас / И.А. Зупанец, В.П. Черных, В.Ф. Москаленко и др.; Под ред. И.А. Зупанца, В.П. Черных. — К.: “Фармацевт Практик”, 2004. — 192 с.
- Чекман І. // Ваше здоров'я. — 2003. — №17. — С. 5.

7. Eisman J.A. // *Curr Ther.* — 1992. — №2. — 25 p.
8. Eyjolfsson R. // *Pharmazie.* — 2004. — Vol. 59, №9. — P. 725-726.
9. Highly loaded interactive mixtures. Prediction of the adhesion capacities: 5 Central Eur. Symp. on Pharmac. Technol. and Biotechnol., Ljubljana, Sept. 25-27, 2003 / K.G.Wagner, U.Dowe // *Farm. vestn.* — 2003. — 54, Spec. Issue. — P. 361-362.
10. Nystrom Ch., Glarer M. // *Int. J. Pharm.* — 1995. — Vol. 23, №3. — P. 255-263.
11. Reid I.R., Ames R.W., Evans M.C. et al. // *Am. J. Med.* — 1995. — Vol. 98. — P. 331-334.
12. Riggs B.L. Melton L.J. *Osteoporosis: etiology, diagnosis and management.* 2 Ed. — Lippincott raven publishers. — Philadelphia, New York, 1995. — 524 p.
13. Robert Lindsay // *Consultant.* — 1996. — P. 1387-1396.
14. Toss G. // *J. Int. Med.* — 1992. — Vol. 231. — P. 181-218.
15. Urrows S.T. // *Am. J. Nurs.* — 1991. — Vol. 32. — P. 33.
16. Zhang Jin-ping, Wang He-yao, Liu Hua // *Zhongguo xinyao zazhi — Chin. J. New Drugs.* — 2003. — Vol. 12, №1. — P. 45-46.

УДК 615.453.6

**ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ КОЛИЧЕСТВЕННЫХ ФАКТОРОВ НА НЕКОТОРЫЕ СВОЙСТВА ТАБЛЕТОК КАЛЬЦИЯ ЦИТРАТА С ЛЕЦИТИНОМ**

Н.Н.Белый, Т.А.Грошовий

Изучены количественные фармацевтические факторы и их влияние на текучесть массы для прессования, которая содержит кальция цитрата и лецитин, на стойкость таблеток к стиранию, раздавливанию, распадаемости и действию влаги с помощью математического планирования эксперимента, а именно — метода случайного баланса. Полученные результаты позволили определить оптимальные границы количеств вспомогательных веществ в составе таблеток кальция цитрата с лецитином. Установлено, что увеличение количества магния карбоната основного улучшает большинство показателей исследованных таблеток. Доказано ухудшение качества таблеток кальция цитрата с лецитином при росте количества Metolosa SM 100 и Pharmacoat 603 в их составе. Поэтому данные вспомогательные вещества не включили в последующие исследования по оптимизации состава. Увеличение количества МКЦ 102 вызывает уменьшение стойкости таблеток кальция цитрата с лецитином к стиранию, но при этом наблюдается улучшение стойкости таблеток к раздавливанию, действию влаги, а также процессам распадаемости. Результаты исследования таблеток кальция цитрата с лецитином были близкими при использовании Kollidon 30 и 17 PF, поэтому необходимо дополнительно исследовать их. Целесообразно реализовать ряд экспериментов для установления влияния изменения количества аэросила на технологические свойства массы для таблетирования, а также на основные показатели таблеток в более узком диапазоне.

UDC 615.453.6

**THE STUDY OF THE QUANTITATIVE FACTORS EFFECT ON SOME PROPERTIES OF TABLETS WITH CALCIUM CITRATES AND LECITHIN**

N.N.Belyi, T.A.Groshoviy

The quantitative pharmaceutical factors and their effect on the mass fluidity for direct pressing, which contains calcium citrates and lecithin, on the tablet stability to the abrasion, squashing, disintegration and moisture have been studied by the mathematical planning of the experiment, namely by the casual balance method. The data obtained allowed to determine the optimum amount of auxiliary substances in the composition of tablets with calcium citrates and lecithin. It has been shown that increasing the amount of the basic magnesium carbonate improves the most indexes of the tablets studied. The decrease in the tablet quality is observed with the growth of the amount of Metolosa SM 100 and Pharmacoat 603 in their composition. That's why we did not include these auxiliary substances in further research in optimization of the composition of tablets with calcium citrates and lecithin. The increase in the amount of MCC 102 causes decreasing of the stability of tablets with calcium citrates and lecithin to the abrasion, but it improves the stability of tablets to the squashing, disintegration and moisture. The research results of tablets with calcium citrates and lecithin were similar when using Kollidon 30 and 17 PF, that's why it is necessary to study them additionally. It is expedient to carry out a number of the experiments for proving the influence of the quantitative change of silicon oxide on the technological properties of the mass for tablet forming, as well as on the main tablet indexes in a narrower range.

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

УДК 54-732

## ЗАСТОСУВАННЯ МІКРОХВИЛЬОВИХ ТЕХНОЛОГІЙ У ХІМІЇ ТА ФАРМАЦІЇ

В.І.Чуєшов, О.Ю.Волошко, О.В.Шишкін, Д.С.Софронов

Національний фармацевтичний університет  
ДНУ НТК “Інститут монокристалів”

**Розглянута можливість застосування вакуумних мікрохвильових технологій для зневоднення (сушіння) різних сполук та матеріалів, а також чищення і стерилізації у плазмі НВЧ-розряду.**

Останнім часом значна увага приділяється до слідженню процесів, що перебігають під впливом мікрохвильової енергії, і розробці на її базі промислових технологій [2, 10, 13, 19]. У хімічній технології, крім одержання нових матеріалів, необхідне удосконалення наявних технологічних способів та прийомів при реалізації синтезу сполук. Основними методами впливу на фізико-хімічні процеси є використання акустичних, електричних, магнітних полів, а також підвищенні температури, що досягаються при проведенні процесів у замкнутих системах під високим тиском (автоклави) [13, 19]. Це привело у другій половині 20 століття до виникнення нових областей хімії — лазерної хімії, плазмохімії, фотохімії, хімії високих тисків.

Проте, незважаючи на різномайданчикові способи впливу на перебіг фізико-хімічних процесів, нагрівання залишається практично основним способом прискорення хімічних реакцій у хімічній технології. При традиційних способах нагрівання, таких як конвективний, радіаційний та контактний нагрів матеріалу здійснюється від його поверхні в більш глибокі шари. Якщо його теплопровідність невисока (що характерно для більшості речовин), то термообробка відбувається повільно з локальним перегрівом поверхні [19].

Для інтенсифікації нагрівання різних матеріалів з низькою теплопровідністю застосовується електричний струм високої частоти, коли об'єкт, що нагрівається, розміщується між пластинами конденсатора. Струми, що виникають в об'єкти при накладенні електромагнітного поля, приводять до його нагрівання [2].

Завдяки резонансному поглинанню НВЧ-енергії більшістю органічних сполук спостерігається не тільки прискорення взаємодії між органічними сполуками, але і змінюється механізм взаємодії

[19]. Нерідко перебіг реакції між органічними сполуками з метою одержання того чи іншого продукту можливий тільки в умовах мікрохвильового поля. Ще один напрямок мікрохвильової хімії — плазмова хімія, а точніше проведення хімічних реакцій в умовах “холодної” плазми [12-15, 17-20]. Проведення таких процесів характеризується дуже високими швидкостями.

Область застосування мікрохвильової енергії в хімії та фармації багатогранна. Основну увагу в роботі буде приділено зневодненню (сушінню) різних сполук та матеріалів у мікрохвильовому полі, а також очищенню і стерилізації під дією плазми НВЧ-розряду медичного скляного посуду.

### Взаємодія мікрохвильової енергії з діелектриком

Мікрохвильова енергія — електромагнітне випромінювання в частотному діапазоні від 0,3 до 300 гГц. На практиці в основному використовується пристрій, що працює з частотою 2,45 гГц, яка обрана з технічних причин, щоб не перекривати інші телекомунікаційні пристрої, які використовуються у техніці. Принцип застосування НВЧ-енергії базується на ефективному нагріванні матеріалу за рахунок ефекту діелектричного нагрівання, що, у свою чергу, залежить від здатності речовини поглинати НВЧ-енергію, обумовлену її діелектричними характеристиками. НВЧ-випромінювання взаємодіє з речовинами незалежно від їхнього агрегатного стану.

Здатність речовини конвертувати електромагнітне випромінювання в тепло при визначеній частоті і температурі визначається параметром  $\operatorname{tg}\delta$  [1]:

$$\operatorname{tg}\delta = \frac{\epsilon''}{\epsilon},$$

де:  $\epsilon''$  — діелектричні втрати, пов'язані з переходом електромагнітного випромінювання в тепло-ву енергію;

$\epsilon'$  — діелектрична постійна, обумовлена здатністю молекули поляризуватися в електромагнітному полі і є мірою того, скільки енергії матеріал може розсіяти у формі теплоти.

Відповідно, чим вище у сполуки значення  $\operatorname{tg}\delta$ , тим інтенсивніше буде поглинання, а, отже, швид-

ше нагрівається речовина. Глибина проникнення НВЧ-випромінювання у матеріал характеризується параметром  $\delta$  (глибина скін-шару) [21]:

$$\delta = \frac{\lambda \sqrt{\epsilon}}{\pi \epsilon},$$

де  $\lambda$  — довжина хвилі у вільному просторі, м.

Однак варто розуміти, що величина  $\delta$  характеризує глибину проникнення лише в першому наближенні, тому що електромагнітне поле присутнє і на більшій відстані від поверхні об'єкта, а його енергія може виявитися достатньою для здійснення необхідного теплового впливу. Крім того,  $\epsilon'$  і  $\operatorname{tg}\delta$  є функціями температури, при яких під впливом НВЧ-випромінювання величина скін-шару може змінюватися.

Найбільш широко НВЧ-енергія використовується для видалення води з різних матеріалів (сушіння). Одним із способів здійснення зневоднення — сушіння при зниженному тиску. Цей метод відкриває широкі можливості для використання мікрохвильової енергії. Важливою особливістю роботи вакуумних НВЧ-камер є те, що потужність, яка вводиться, обмежена пробивною надчастотною напругою у вакуумі. При зменшенні тиску пробивна напруга різко знижується. Коли електричне поле перевищить деяку критичну величину, тоді виникає дуговий розряд (холодна плазма). Щоб уникнути цього, необхідно вибирати робочий тиск у камері подалі від області, що відповідає мінімальному значенню пробивної напруженості електричного поля.

#### **Зневоднення (сушіння) у мікрохвильовому полі**

Зневоднення (сушіння) різних сполук та матеріалів у мікрохвильовому полі відоме ще з середини минулого століття. Загалом цю термінологію можна відносити як до кристалогідратів, так і до сполук та матеріалів, в яких вода знаходитьться в адсорбованому стані або в міжкристалічному просторі. Особливістю проведення процесу зневоднення є те, що обробці в мікрохвильовому полі можуть піддаватися високодисперсні матеріали (порошки). Причому основний матеріал, що піддається сушінню, сам по собі мікрохвильове випромінювання практично може не поглинати, так що розігрів зразка і видалення з нього води буде пов'язано тільки зі здатністю молекул води поглинати НВЧ-енергію. Як тільки води в зразку не залишається, його нагрів може значно зменшуватися або взагалі припинятися.

Якщо раніше НВЧ-енергію використовували для сушіння різних сполук і матеріалів, в яких вода знаходилася в адсорбованому стані на поверхні часток, то останнім часом значна увага приділяється розкладанню різних гідратів, в яких молекула води є структурним елементом, а її видалення приводить до зміни початкової структури сполук [3, 5, 6, 8, 11, 12].

Як встановлено [12], поглинання мікрохвильової енергії відбувається на дефектах, що, з одного боку, сприяє локалізації енергії в зоні перебігу процесу розкладання гідрату. З іншого боку, під дією НВЧ відбувається утворення більшої кількості центрів зародкоутворення, а також значно прискорюється їхній ріст у порівнянні з традиційними методами сушіння при всіх інших рівних умовах, що, власне, і сприяє більш швидкому проведенню процесу зневоднення під дією мікрохвильового випромінювання.

У ЗАТ “Технологічний парк “Інститут монокристалів” (м. Харків) проводяться дослідження процесів, що відбуваються під дією мікрохвильового випромінювання (зневоднення, концентрування розчинів, синтез органічних та неорганічних сполук, процеси, що перебігають у плазмі НВЧ-розряду та ін.). Об'єкти дослідження — органічні і неорганічні кристалогідрати, вихідні солі, а також різні фармацевтичні препарати, лікарська рослинна сировина.

Сполучення вакуумних та мікрохвильових технологій реалізовано у вакуумно-мікрохвильовій установці “ФАРМА-МІКРО” з автоматичною системою контролю та керування технологічним процесом, призначений для зневоднення різних сполук та матеріалів хімічного і фармацевтичного застосування. Процес зневоднення проводиться в умовах знижених тисків (20–50 мм рт. ст.) у температурному діапазоні від 25 до 100°C. Встановлено, що зневоднення різних сполук (йодидів натрію та цезію, амінокапронової кислоти, дифосфорного ефіру тіаміну, глуконату кальцію та ін.) і різних матеріалів у мікрохвильовому полі дозволяє в кілька разів прискорити реалізацію процесу зневоднення.

Останнім часом особливо актуальне сушіння різних фітопрепаратів. Особливість їхнього сушіння полягає в необхідності висушування великих об'ємів рослинного матеріалу, що містить до 85% води.

#### **Обробка діелектриків у плазмі НВЧ-розряду**

НВЧ-енергію можна використовувати не тільки як джерело нагрівання для різних процесів, але і для одержання плазми НВЧ-розряду, на основі якої можлива розробка принципово нових енергозберігаючих технологій обробки матеріалів. Одним з таких напрямків є очищення поверхонь діелектриків від забруднень, у тому числі виробів зі скла [9]. Застосування плазми для очищення і травлення матеріалів дозволяє замінити дорогі рідинні реагенти на більш дешеві гази, збільшити продуктивність процесів, підвищити їхню роздільну здатність, а також автоматизувати процес обробки. Варто враховувати, що у випадку можливості хімічної взаємодії між іонами, що бомбардують, і поверхнею матеріалу, що обробляється, можливе збільшення швидкості травлення за рахунок утворення летких сполук.

В області низьких тисків (5-15 мм рт.ст.) під дією мікрохвильового випромінювання відбувається "запалювання" НВЧ-розряду або холодної плазми. Енергія заряджених часток НВЧ-розряду складає близько 8-10 еВ (1 еВ відповідає 11000°C) [4, 9].

Відомо [4, 7, 9], що між плазмою та контактуючою поверхнею встановлюється різниця потенціалів  $U$  близько  $3T_i$ . Енергія прискорених іонів у такому електричному полі досягає  $E = eC'U$ , де:  $e$  — заряд електрона;  $Z$  — заряд іона. У такій плазмі з параметрами  $n_e$  близько  $10^{11} \text{ см}^{-3}$  та  $T_i$  близько 10 еВ енергії достатньо для розпилення моношарів з поверхні, що обробляється. Обробка поверхні іонізованими частками дозволяє не тільки очистити поверхню від забруднень, але і провести її повну стерилізацію, що особливо актуально для медицини та фармацевтичної промисловості.

## ВИСНОВКИ

Таким чином, мікрохвильові технології можуть бути впроваджені в хімічну та фармацевтичну промисловості для застосування на різних технологічних етапах виробництва. Їх впровадження допоможе прискорити технологічні процеси отримання різних хімічних сполук та фармацевтичних субстанцій.

Безсумнівно, у найближчому майбутньому мікрохвильові технології будуть широко застосовуватися як у лабораторних, так і в промислових масштабах. Швидкість і відносна простота реалізації, енергозбереження та економічність мікрохвильових технологій дозволять оптимізувати багато технологічних процесів одержання та обробки речовин і матеріалів.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Архангельский Ю.С., Девяткин И.И. Сверхвысокочастотные нагревательные установки для интенсификации технологических процессов. — Саратов: Изд-во Саратовского университета, 1983. — 140 с.
2. Бердоносов С.С. // Сороссовский образовательный журн. — 2001. — Т. 7, №1. — С. 32-38.
3. Бердоносов С.С. // Журн. физ. химии. — 1995. — Т. 69, №4. — С. 731-734.
4. Бершица Р. Распыление твердых тел ионной бомбардировкой. — М.: Мир, 1984. — 335 с.
5. Билобродов В.М. Водородная связь: внутримолекулярное взаимодействие. — М., 1991. — 520 с.
6. Билобродов В.М. Водородная связь: межмолекулярное взаимодействие. — М., 1995. — 515 с.
7. Браун С. Элементарные процессы в плазме газового разряда. — М.: Гос. изд-во литературы в области атомной науки и техники, 1961. — 240 с.
8. Грагеров И.П. Водородная связь и быстрый протонный обмен. — М., 1978. — 215 с.
9. Данилин Б.С., Киреев В.Ю. Применение низкотемпературной плазмы для травления и очистки материалов. — М.: Энергоатомиздат, 1987. — 263 с.
10. Диценко А.Н., Зверев Б.В. СВЧ-энергетика. — М.: Наука, 2000. — 265 с.
11. Ляхов Н.З., Болдырев В.В. // Успехи химии. — 1972. — Т. 41, №10. — С. 1961-1977.
12. Макатун В.Н. Химия неорганических гидратов. — Мн: Наука и техника, 1985. — 246 с.
13. Применение низкотемпературной плазмы в химии: Сб. статей // Под ред. Л.С.Полака. — М.: Наука, 1981. — 170 с.
14. Kang Seun-Youn. // J. Electrochem. Soc. — 2001. — Vol. 148, №5. — P. 337-340.
15. Kim San Hoon, Ju Sup-Youl, Hwang Jae Hee et al. // Jap. J. Appl. Phys. — Pt. 1. — 2003. — Vol. 42, №4A. — P. 1581-1585.
16. Li Xi, Ling Li, Hua Xuefeng et al. // J. Vac. Sci. and Technol. A. — 2003. — Vol. 21, №1. — P. 284-293.
17. Li Xi, Hua Xuefeng, Ling Li et al. // J. Vac. Sci. and Technol. A. — 2002. — Vol. 20, №6. — P. 2052-2061.
18. Okress C. Microwave power engineering. — New York and London, 1968. — Vol. 2. — P. 240.
19. Okress C. Microwave power engineering. — New York and London, 1968. — Vol. 3. — P. 159-182.
20. Rutberg Ph. G. // Plasma Phys. and Contr. Fusion. — 2003. — Vol. 45, №66. — P. 957-969.
21. Voloshko A. Yr., Grinev B.V., Goriletski V.I. et al. // Functional Materials. — 2004. — Vol. 11, №3. — P. 571-574.

УДК 54-732

ПРИМЕНЕНИЕ МИКРОВОЛНОВЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В ХИМИИ И ФАРМАЦИИ

В.И.Чуєшов, А.Ю.Волошко, О.В.Шишкін, Д.С.Софронов  
Рассмотрена возможность применения вакуумных микроволновых технологий для обезвоживания (сушки) разных веществ и материалов, а также очистки и стерилизации в плазме СВЧ-разряда.

UDC 54-732

THE APPLICATION OF THE MICROWAVE TECHNOLOGY IN CHEMISTRY AND PHARMACY

V.I.Chuyeshov, A.Yu.Voloshko, O.V.Shishkin, D.S.Sofronov  
The possibility of applying of the vacuum microwave technologies for dewatering (drying) of different substances and materials, as well as the purification and sterilization under the exposure of SHF-discharge plasma have been considered.

## ОРГАНІЗАЦІЯ ТА ЕКОНОМІКА ФАРМАЦІЇ

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

УДК 615.1 (075.8)

### ДОСЛІДЖЕННЯ СУЧASNIX MЕХАНІЗMІВ ДЕРЖАВНОГО ТА СУСПІЛЬНОГО РЕГУЛЮВАННЯ У ФАРМАЦІЇ

В.М.Хоменко

Національний фармацевтичний університет

**На основі аналізу зарубіжного досвіду та вітчизняного стану охорони здоров'я та фармації обґрунтovanий основний принцип сучасної регуляторної політики в галузі — поєднання державного та суспільного регулювання господарської діяльності організацій. Розроблена нова система регуляторних механізмів державного регулювання галузі на засадах обов'язкової участі професійних асоціацій, громадських організацій та об'єднань. Встановлено, що узгодження паспорта аптечного закладу, як й інші регуляторні процедури (атестація, реєстрація, сертифікація, акредитація) в галузі повинні визначатися в рамках дозвільної системи на основі єдиних принципів та вимог.**

У зв'язку з глобалізацією економіки та інтеграційними процесами і з врахуванням вимог щодо посилення безпеки суспільства в розвинутих країнах спостерігається тенденція до розширення державного регулювання, що в повній мірі відноситься й до України та таких соціально важливих галузей економіки як фармація [3]. З другого боку, виходячи із сучасних тенденцій демократизації влади актуальним є поєднання державного та суспільного регулювання у фармацевтичній галузі.

Метою дослідження стало визначення ефективних механізмів державного регулювання обігу лікарських засобів (ЛЗ) за участю громадських організацій. До основних завдань входить: аналіз зарубіжного та сучасного регулювання в охороні здоров'я та фармації; визначення сучасної системи регуляторних механізмів у галузі, а також вирішення конкретних протиріч щодо паспортизації аптечних закладів.

Ідея поєднання державного і суспільного регулювання господарської діяльності у сфері охорони здоров'я і фармації є досить розповсюдженою та популярною у світовій практиці, що природно пов'язано з поширенням демократизації в уп-

равлінні на державному рівні. У США ще в 60-ті роки почалось формування подібних підходів до даної проблеми перш за все в процесах ліцензування. Схожі моделі використовуються в Австралії та Канаді, а також у країнах ЄС, наприклад, Великобританії, Нідерландах та ін. у Данії неурядові громадські організації — Асоціації фармацевтів, Профспілки аптекарів дають дозвіл на видачу ліцензій, відкриття чи придбання аптек, визначають потребу галузі у фахівцях, проводять їх атестацію, виконують інші регуляторні функції [2, 4]. Власні підходи до ліцензування використовуються в Іспанії, Китаї, інших країнах [6, 7, 8, 9, 10]. Слід зазначити, що в жодній країні не сформувалася єдина, "у чистому вигляді" державна або суспільна система регулювання діяльності в галузі. Тому на теперішній час доцільне використання лише окремих фрагментів зарубіжного або національного досвіду.

Достатньо складною є проблема участі фармацевтичної громадськості, професійних організацій, об'єднань і асоціацій в ліцензуванні господарської діяльності у фармації. І тут питання слід розглядати в ширшій площині — участь професійних асоціацій як інститутів громадянського суспільства в реалізації регуляторної політики держави у сфері охорони здоров'я і фармації. Необхідність такої участі не викликає сумнівів і обумовлена цілим комплексом чинників — і позитивним зарубіжним досвідом, і станом діючої в Україні системи державного регулювання, для якої корупція розглядається як норма, і станом вітчизняної охорони здоров'я в цілому. Проте не викликає сумнівів і те, що проголосивши необхідність участі громадськості у всіх регуляторних процедурах у сфері охорони здоров'я і фармації (йдеться не тільки про ліцензування, але й сертифікацію, атестацію і акредитацію), державні органи, в першу чергу, Міністерство охорони здоров'я України (далі МОЗ) чинять усілякий опір практичному втіленню цієї ідеї в життя. Загаль-

новідомі у середовищі медичної та фармацевтичної громадськості проблеми атестації лікарів, проповізорів і фармацевтів. Такі заходи з підвищення кваліфікації, контролю за ефективністю та якістю роботи інколи перетворюються на збір коштів за право здійснення професійної діяльності, які сплачуються або керівництвом (в кращому разі), або самими працівниками (у гіршому). З метою усунення наявних недоліків МОЗ вирішило в режимі експерименту ввести з 1 вересня 2005 р. систему атестації лікарів-стоматологів Всеукраїнською громадською організацією “Асоціація стоматологів України”. Наказом МОЗ України від 25 квітня 2005 р. №192 було затверджено Положення про проведення атестації стоматологів, відповідно до якого атестація повинна проводитися під керівництвом і за безпосередньою участю Асоціації стоматологів України або її територіальних відділень. Проте таке “торжество демократії” тривало недовго і вже 22 вересня 2006 р. наказом №639 МОЗ відмінило проведення атестації стоматологів. Достатньо цікаві й підстави відміни загаданого документа: наказ МОЗ №192 був відмінений на вимогу Міністерства юстиції України, оскільки не був представлений на державну реєстрацію. І тут виникає закономірне питання — з яких причин наказ №192, який повинен був стати першим кроком до залучення професійних об'єднань, організацій і асоціацій медико-фармацевтичних працівників до участі в регуляторних механізмах, не був поданий на державну реєстрацію в Міністерство юстиції України всупереч встановленим вимогам? Відповідь напрошується сама собою, ма-бути МОЗ не зацікавлене в залученні медичної і фармацевтичної громадськості до участі в регуляторних механізмах, тому всі його кроки в цьому напрямку носять декларативний характер і робляться виключно “про людське око”.

Представляється, що залучення професійних об'єднань, асоціацій до участі в здійсненні регуляторної політики повинно починатися не з проведення експериментів, правомірність яких вельми сумнівна, а з внесення відповідних змін у законодавство, включаючи Основи законодавства України про охорону здоров'я, Закони України “Про лікарські засоби”, “Про ліцензування певних видів господарської діяльності”, а також нормативні акти МОЗ України та інших відомств, що визначають порядок проведення ліцензування, атестації, сертифікації і акредитації в охороні здоров'я і фармації. Такий законопроект повинен бути розроблений самими професійними об'єднаннями та асоціаціями в режимі максимальної гласності і прозорості з урахуванням зарубіжного досвіду, наукових розробок вітчизняних учених, пропозицій медичної і фармацевтичної громадськості.

Тим більше недопустима розробка законопроекту кулуарно, в надрах апарату відповідних ві-

домств — при такому підході до “реформування” сама ідея зацікавлення громадськості до участі в дозвільніх механізмах може знівелюватися. Слід мати на увазі, що побудова нової системи регуляторних механізмів на засадах обов'язкової участі професійних асоціацій, організацій і громадських об'єднань повинна вироблятись поетапно. Попонуємо виділити наступні чотири етапи (рисунок).

Представники деяких професійних об'єднань та асоціацій і зараз входять до складу ліцензійних чи атестаційних комісій Міністерства охорони здоров'я України та Державної служби, проте їх роль у цих колегіальних органах носить формальний характер, а вплив на прийняття рішень мінімальний. Проте навіть при виборі, законодавчому закріпленні та практичній реалізації доцільного варіанту участі професійних об'єднань і асоціацій в регуляторному механізмі чекати ефективної віддачі як від існуючої, так і від запропонованої моделі передчасно без вирішення проблеми взаємодії різних складових регуляторного механізму.

Відповідно до Правил торгівлі лікарськими засобами в аптечних закладах, які затверджені постановою КМУ від 17 листопада 2004 р. №1570, суб'єкт господарювання, що здійснює діяльність в галузі оптової і роздрібної торгівлі лікарськими засобами, зобов'язаний мати паспорт аптеки (структурного підрозділу), аптечної бази (складу) [5]. Правила торгівлі лікарськими засобами підтверджуються паспортом аптечного закладу, складеного суб'єктом господарювання при створенні або реконструкції аптечного закладу та узгоджений з територіальними органами державної санітарно-епідеміологічної служби, державної інспекції з контролю якості лікарських засобів і місцевими органами виконавчої влади. Це основний документ, який засвідчує відповідність наявних приміщень і обладнання аптечного закладу (його структурних підрозділів) встановленим вимогам і можливістю їх використання для оптової і роздрібної реалізації лікарських засобів. Цим же документом визначена форма паспорта аптечного закладу. Разом з тим законодавством України, зокрема нормативно-правовими актами МОЗ, на теперішній час не визначений порядок узгодження паспорта аптечного закладу, терміни його розгляду на предмет узгодження і підстави відмови в узгодженні [1]. Державною службою внесені пропозиції щодо розробки МОЗ відповідного нормативного акту. окремими авторами вносилися пропозиції про встановлення порядку узгодження паспортів аптечних закладів (їх структурних підрозділів) самостійно територіальними підрозділами Державної інспекції у вигляді стандартної операційної процедури [1]. Такі пропозиції хоча й відповідають потребам практичної фармації і в деякій мірі виглядають організаційно обґрунтованими, проте в цілому неприйнятні з ряду причин. По-

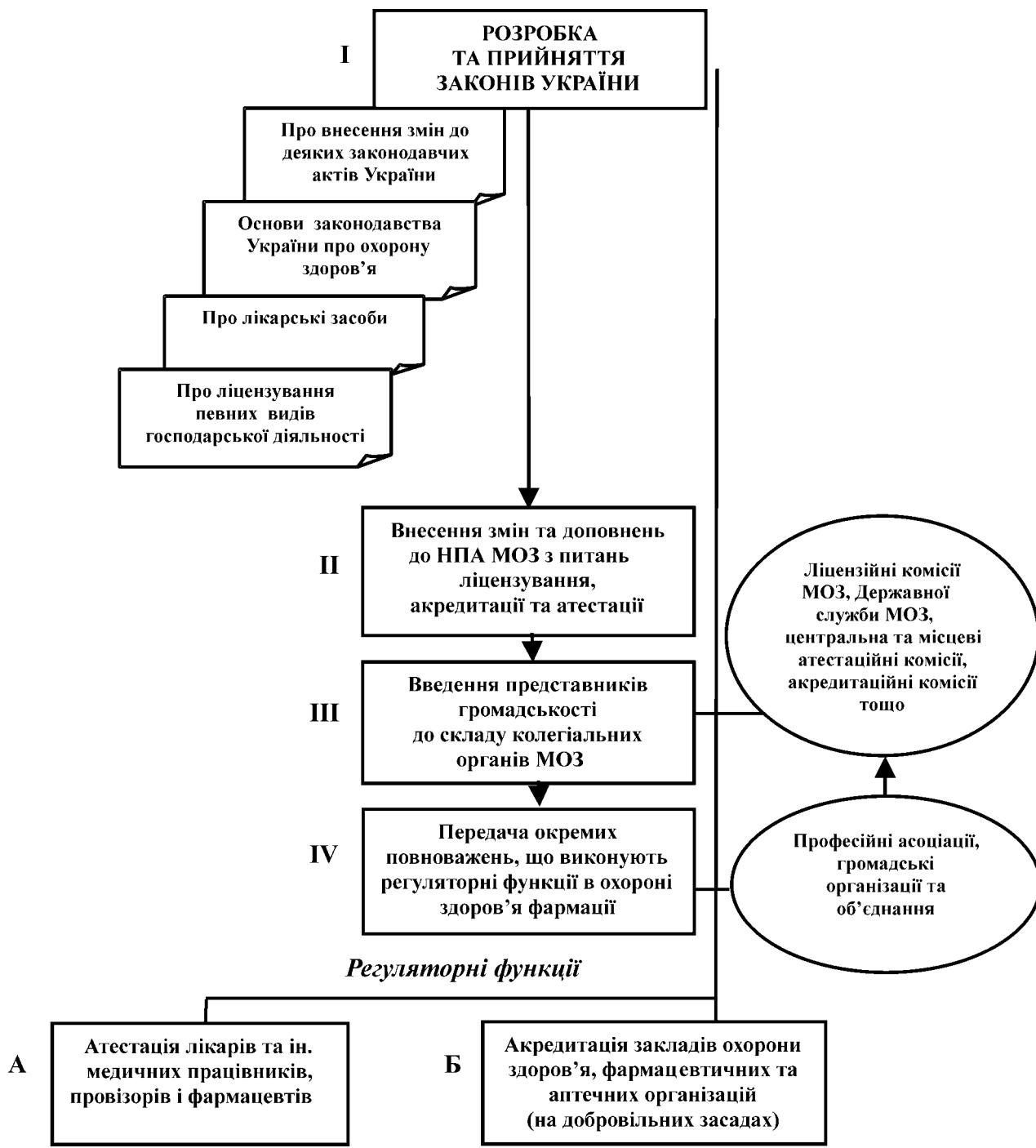


Рис. Етапи побудови нової системи регуляторних механізмів на засадах обов'язкової участі професійних асоціацій, організацій і громадських об'єднань

перше, якщо вже паспортизація аптечних закладів (іх структурних підрозділів) вибрана як інструмент регуляторної політики у фармацевтичній галузі [5], то необхідно забезпечити його відповідність загальним вимогам і принципам регулювання, вживаним як у даній галузі, так і для регулювання господарської діяльності в цілому. Це торкається єдності державного регулювання, тобто порядок узгодження паспорта аптечного закладу (його структурного підрозділу) повинен бути єдиним для всіх суб'єктів фармацевтичного ринку, діючих

на території України, як наприклад, порядок ліцензування. При визначені порядку узгодження паспорта територіальними органами Державної інспекції досягти єдиних підходів і вимог неможливо за визначенням, кожен територіальний орган визначатиме порядок узгодження з урахуванням власної “регіональної специфіки”. По-друге, паспорт аптечного закладу підлягає узгодженню трьома органами, компетенція яких різна, тому вимоги, що пред'являються до суб'єкта при узгодженні паспорта цими органами однаковими бути

не можуть, на чому ми й не наполягаємо. Проте підходи та принципи повинні бути єдиними. Разом з тим дане правило нівелюється при передачі рішення даного питання, тобто визначення порядку узгодження паспорта, "на відкуп" окрім територіальним органам — Державним інспекціям, органам державної санітарно-епідеміологічної служби (СЕС), місцевим органам виконавчої влади. По-третє, процедура узгодження паспорта не повинна дублювати інші процедури механізму ліцензування. Зокрема, запропонований порядок узгодження паспорта передбачає проведення фахівцями Державної інспекції на підставі договору про надання методичної (консультивативної) допомоги з попередньою оплатою огляду приміщень та обладнання суб'єкта на предмет відповідності встановленим вимогам, що по суті означає проведення комплексної перевірки суб'єкта на предмет можливості дотримання ним Ліцензійних умов і вимог законодавства про обіг лікарських засобів. Проведення "договірного огляду" не позбавляє суб'єкта проведення перевірки його органом ліцензування — Державною службою з метою визначення можливості суб'єкта господарювання виконувати Ліцензійні умови відповідно до поданих документів. Це вже підпадає під дублювання регуляторних механізмів органами державного та регіонального управління. Крім того, значний перелік документів, що подаються суб'єктом для узгодження паспорта, інколи перевищує перелік документів, які подаються органу ліцензування для отримання ліцензії, що навряд відповідає цілям і задачам державної підтримки підприємницької діяльності на сучасному етапі розвитку галузі. І нарешті, з формально-юридичної точки зору, чинне законодавство не наділяє територіальні органи державної інспекції правом визначати порядок узгодження паспорта аптечної установи (його структурного підрозділу).

У 2005 р. Державною інспекцією був розроблений проект наказу МОЗ "Про затвердження Порядку узгодження паспорта на відповідність аптечного закладу (структурного підрозділу) встановленим вимогам....". Проектом пропонувалося встановити єдину послідовність здійснення територіальними СЕС і державними інспекціями заходів за визначенням відповідності вимогам законодавства приміщень суб'єкта, обладнання аптечного закладу. Проте розроблений проект, хоча й пропонував вироблення єдиного порядку узгодження паспорта, координацію дій територіальних

органів СЕС і державних інспекцій за погодженням, зокрема проведення сумісної перевірки приміщень суб'єкта вказаними органами, мав ряд недоліків. Зокрема, "за бортом" правової регламентації залишився порядок узгодження паспорта аптеки місцевими органами виконавчої влади і місцевого самоврядування, хоча, на нашу думку, була б доцільною норма суспільного регулювання — узгодження паспорта професійними асоціаціями. Крім того, була б доцільною норма суспільного регулювання — узгодження паспорта аптечного закладу професійними асоціаціями. Чи треба говорити, що відсутність процедури узгодження паспорта аптечного закладу не тільки ускладнює діяльність суб'єктів, але і створює додаткові можливості для корупції і зловживань з боку відповідних органів.

На стадії складання і узгодження паспорта аптечного закладу відповідними державними органами і органами місцевого самоврядування реалізується контролюча функція в різних формах. Відповідне роз'яснення міститься в листі Державної служби від 14 квітня 2005 р. №18.3227/16-05. Нам представляється, що узгодження паспорта аптечного закладу, будучи результатом реалізації державними органами контрольних повноважень, що передбачені різними законодавчими актами, виступає елементом дозвільної системи у сфері господарської діяльності. Тому очевидно, що узгодження паспорта аптечного закладу, інші регуляторні процедури у фармації (державна акредитація, сертифікація та атестація, державна реєстрація цін на лікарські засоби та ін.) повинні вироблятися в рамках механізму дозвільної системи на основі єдиних принципів і вимог.

#### ВИСНОВКИ

1. Аналіз зарубіжного досвіду та вітчизняного стану охорони здоров'я і фармації дозволив встановити, що головним принципом (ідеєю) сучасної регуляторної політики в галузі є поєднання державного та суспільного регулювання господарської діяльності організацій.

2. Запропонована нова система регуляторних механізмів державного регулювання галуззю на засадах обов'язкової участі професійних асоціацій, громадських організацій та об'єднань.

3. Встановлено, що узгодження паспорта аптечного закладу, як і інші регуляторні процедури (ліцензування, атестація, реєстрація, сертифікація, акредитація) у фармацевтичній галузі повинні визначатись у рамках дозвільної системи на основі єдиних принципів та вимог.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Пашков В.М. // Еженедельник "Аптека". — 2005. — №27 (498).
2. Усенко В.А., Спасокукоцкий А.Л. Лицензирование в Европейском Союзе: фармацевтический сектор. — К.: МОРИОН, 1998. — 384 с.
3. Хоменко В.М., Немченко А.С., Ярмола І.К. // Вісник фармації. — 2006. — №2 (46). — С. 35-40.

4. Экстер А., Херманс Х., Досляк М. Системы здравоохранения: время перемен. — Нидерланды. — Копенгаген: Европейская обсерватория по системам здравоохранения, 2005. — 12 с.
5. Юридичні аспекти фармації (збірник нормативно-правових актів станом на 15 квітня 2006 р.). — Х., 2006. — Т. 3. — 349 с.
6. Hofmarcher M.M., Rack H.M. *Health Systems in Transition: Austria*. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe on behalf of the European Observatory on Health Systems and Policies, 2006. — 15 p.
7. Mossialos E., Monique M., Walley T. *Regulating pharmaceuticals in Europe: striving for efficiency, equity and quality*. — McGraw-Hill Education, McGraw-Hill House, 2004. — 368 p.
8. Johnsen J.R. *Health Systems in Transition: Norway*. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe on behalf of the European Observatory on Health Systems and Policies, 2006. — Vol. 8, №1. — 167 p.
9. Kerr E. *Health Systems in Transition: Belgium*. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe on behalf of the European Observatory on Health Systems and Policies, 2000. — 85 p.
10. Sandier S., Paris V., Polton D. *Health care systems in transition: France*. — Copenhagen, WHO Regional Office for Europe on behalf of the European Observatory on Health Systems and Policies, 2004. — Vol. 6. — №2. — 145 p.

УДК 615.1 (075.8)

ИССЛЕДОВАНИЕ СОВРЕМЕННЫХ МЕХАНИЗМОВ ГОСУДАРСТВЕННОГО И ОБЩЕСТВЕННОГО РЕГУЛИРОВАНИЯ В ФАРМАЦИИ

В.М.Хоменко

На основе анализа зарубежного опыта и отечественного состояния здравоохранения и фармации обоснован основной принцип современной регуляторной политики в отрасли: сочетание государственного и общественного регулирования хозяйственной деятельности организаций. Разработана новая система регуляторных механизмов государственного регулирования отрасли на основе обязательного участия профессиональных ассоциаций, общественных организаций и объединений. Установлено, что согласование паспорта аптечного заведения, как и другие регуляторные процедуры (аттестация, регистрация, сертификация, аккредитация) в отрасли должны определяться в рамках разрешительной системы на базе единых принципов и требований.

УДК 615.1 (075.8)

RESEARCH OF MODERN MECHANISMS OF STATE AND PUBLIC CONTROL IN PHARMACY

V.M.Khomenko

According to the foreign experience analysis and the state health protection and pharmacy of Ukraine the basic principle of modern regulator policy in industry has been grounded which includes combination of government and public control of economic activity of organizations. A new system of regulator mechanisms of government control of pharmacy on the basis of obligatory participation of professional associations, public organizations and associations has developed. It is set that concordance of passport of pharmacy establishment, as well as other regulator procedures (attestation, registration, certification, accreditation) in pharmacy must be determined within the framework of the allowing system on the base of principles and requirements.

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

УДК 615.015.32:339.13

## ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ НОМЕНКЛАТУР МОНОКОМПОНЕНТНИХ ГОМЕОПАТИЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ РІЗНИХ КРАЇН СВІТУ

О.Ю.Сергеєва, С.О.Тихонова, О.І.Тихонов

Національний фармацевтичний університет

**Вперше проведено порівняльний аналіз номенклатур гомеопатичних монокомпонентних препаратів, що застосовуються у США та країнах Європи. Визначено їх особливості та східні риси. На підставі вивчених теоретичних основ та емпіричних даних розроблено та науково обґрунтовано напрямки створення єдиної Української номенклатури гомеопатичних лікарських засобів як одного з важливих організаційних аспектів удосконалення та впорядкування їх вітчизняного ринку.**

У теперішній час гомеопатія є одним з найбільш перспективних напрямків розвитку сучасної медицини і фармації. З кожним роком збільшується кількість лікарів, які використовують цей метод у своїй практичній діяльності, розширюється перелік застосовуваних у гомеопатії лікарських препаратів. У зв'язку з цим актуальним для України є формування цивілізованого ринку гомеопатичних препаратів, упорядкування діяльності гомеопатичних аптек, що вимагає створення сучасної нормативно-правової бази для гомеопатичної фармації і, у першу чергу, наявності єдиної державної номенклатури монокомпонентних гомеопатичних лікарських засобів.

Згідно з “Законом про лікарські засоби” гомеопатичні препарати відносяться до лікарських засобів, але суттєво відрізняються від звичних алотропічних ліків [1, 2, 3]. До особливостей гомеопатичних лікарських засобів належить використання надзвичайно малих концентрацій діючих речовин, спеціальні технології виготовлення, особливі вимоги до умов зберігання та інші параметри. Наприклад, в гомеопатичній медицині та фармації традиційно використовуються історичні назви латинською мовою (або їх транскрипція). Це є рішенням світової гомеопатичної громадськості, яке приймалося на підставі визнання незмінною теоретичною та практичною базою гомеопатії робіт С.Ганемана, повних посібників з гомеопатичного лікознавства (Матерія Медика) К.Герінга та Т.Ф.Аллена, а також довідників (реперторіумів) Дж.Т.Кента та С.Богера [4, 9, 10].

Назви деяких хімічних речовин з часом змінювались, однак у гомеопатії залишилися ті, які були надані препаратам під час перших прувінгів (клінічних випробувань за спеціальною технологією). Наприклад, препарат, який має хімічну формулу NaCl, традиційно в гомеопатичній медицині має назву Натріум муріатикum, а не Натріум хлоратум. Це означає, що лікар-гомеопат, призначаючи пацієнту зазначені ліки, випише в рецепті Натріум муріатикум, але в сертифікаті якості на вихідну сировину буде вказана назва “Натріум хлоратум”. Крім того, назва деяких препаратів мінерального походження не відображає їх хімічний склад. Так, препарат з назвою “Калькарея карбоніка” не є “Кальцію карбонатом”, тому що виготовляється не з хімічно чистої речовини, а з внутрішнього перламутрового шару раковин молюсків *Ostrea edulis L.* [7, 10].

Невідповідності такого роду ускладнюють взаємодію лікарів і провізорів, які працюють в області гомеопатії, стають причиною непорозумінь з контролюючими інстанціями, перешкоджають використанню сучасних комп’ютерних програм внутрішньоаптечного обліку. Нормативно-правова база гомеопатії в нашій країні виражена по суті у наказі МОЗ УРСР від 03.08.89 р. за №165 “Про розвиток гомеопатичного методу лікування в медичній практиці і поліпшення організації забезпечення населення гомеопатичними засобами”, додатком до якого є “Тимчасовий перелік гомеопатичних лікарських засобів, що рекомендуються до застосування в гомеопатичній аптекі”, який включає 536 найменувань [5]. У той же час наказом МЗМП Російської Федерації від 20.11.95 р. за №335 “Об использовании метода гомеопатии в практическом здравоохранении” затверджена “Номенклатура гомеопатических лекарственных средств”, яка нараховує 1207 найменувань. Згідно з наказом МОЗ Республіки Білорусь за №56 від 25.02.98 р. офіційно дозволено використання 1215 гомеопатичних препаратів. Гомеопатична Фармакопея США включає приватні статті на 1 246 препаратів [14]. Наведені дані демонструють відставання укра-

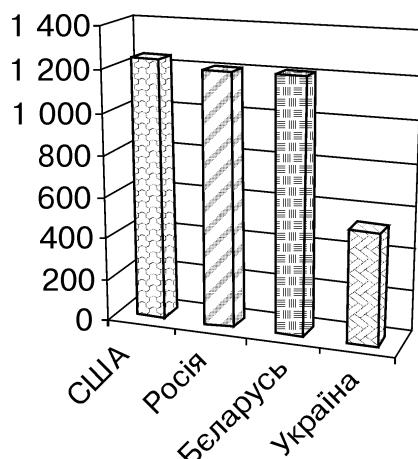


Рис. Кількість гомеопатичних монопрепаратів.

їнського ринку за рівнем представлення гомеопатичних ліків як мінімум у 1,5-2,0 рази (рис.).

Таким чином, очевидною є потреба вітчизняної гомеопатичної фармації в розробці сучасної нормативно-правової бази функціонування гомеопатичної фармації і, в першу чергу, — у створенні єдиної державної номенклатури гомеопатичних лікарських засобів [5, 6].

У процесі роботи над створенням Української номенклатури монокомпонентних гомеопатичних лікарських засобів нам довелося ухвалювати рішення про те, які джерела брати як основу, зберігати лише назви, що історично склалися, або надавати перевагу сучасній ботанічній, хімічній та іншій термінології, як відобразити існуюче різноманіття синонімів, яку додаткову інформацію про препарати доцільно включити в цей перелік тощо.

Пошук шляхів вирішення перерахованих питань проводився по трьох напрямках:

1. Аналіз існуючих у різних країнах номенклатур гомеопатичних лікарських препаратів.
2. Широкі консультації з фахівцями в області гомеопатичної медицини і гомеопатичної фармації.
3. Аналіз українського ринку монокомпонентних гомеопатичних лікарських засобів.

У результаті вивчення нормативних документів і літературних джерел ми встановили, що ринки гомеопатичних монопрепаратів у різних країнах мають фундаментальні загальні риси і в той же час істотні національні розходження, чимало з яких відображені у відповідних державних номенклатурах.

У Росії, наприклад, “Номенклатура гомеопатических лекарственных средств” (Приложение №2 к приказу Министерства здравоохранения и медицинской промышленности Российской Федерации от 29.11.95 г. №335) являє собою просто перелік традиційних латинських назв гомеопатичних препаратів із зазначенням назви початкової сировини російською мовою. Загальна кількість найменувань — 1207, у тому числі 52 найменування препаратів, віднесені до “Списку А”. Вклю-

чені не тільки гомеопатичні, але й ізопатичні лікарські препарати, препарати з коштовних і напівкоштовних каменів, динамізовані речовини побутової хімії та динамізовані алопатичні фармакологічні засоби (у тому числі вакцини, гормони, антибіотики, сульфаніламіди і вітаміни).

У Республіці Біларусь 25.02.98 р. було затверджено Наказ №56 Міністерства охорони здоров’я Республіки Біларусь “О номенклатуре гомеопатических лекарственных средств и порядке их отпуска из аптек”. Аналогічно Російській Федерації власне номенклатура являє собою перелік традиційних латинських назв гомеопатичних препаратів із зазначенням назв початкової сировини російською мовою. Визначеною особливістю цього документа є порушення наступності термінів. Багато традиційних назв препаратів змінені відповідно до сучасних класифікацій і номенклатур, що може створювати труднощі для фахівців, особливо початківців. Загальна кількість найменувань — 1215. “Список А” розділений на три підрозділи, в яких окремо перелічені препарати, що підлягають зберіганню в окремій металевій шафі під замком, у сейфі, в окремому відділенні сейфу, що запирається. Так само як і в Росії, у номенклатурі включені ізопатичні лікарські препарати, динамізовані препарати з продуктів харчування, засобів побутової хімії та алопатичних фармакологічних засобів. Крім цього, включені значну кількість препаратів з рослин, що використовуються у фітотерапії та у народній медицині, але з погляду гомеопатії є не досить вивченими і у медичній гомеопатичній практиці практично не застосовуються.

У Литві (2004 р.) створена “Термінологія гомеопатичних препаратів”, яка наведена автором Г.Кіндерісом у вигляді таблиці з чотирьох колонок: “Латинська назва” — перелічені основна назва та її синоніми, “Литовська назва”, “Російська назва” і “Ботанічне сімейство або хімічні формули”. У цей перелік крім власне гомеопатичних препаратів включені гомотоксикологічні, ізопатичні лікарські препарати, препарати з коштовних і напівкоштовних каменів, динамізовані речовини побутової хімії та алопатичні фармакологічні засоби [11].

В об’єднаній Європі продовжується робота Комітету з питань гомеопатії над створенням “Міжнародного Компендіуму гомеопатичних лікарських засобів”. Колектив розробників цього документа починає свою роботу зі створення узагальненого переліку гомеопатичних ліків, які використовуються в різних країнах світу. Загальна кількість найменувань перевишила 6 800 одиниць, однак більше 2/3 списку було подано синонімами. Структура документа знаходитьться у стадії розробки. Передбачається вказувати традиційну назву препарату латинською мовою, джерела сировини

і/або хімічну формулу, а також вказувати назви-синоніми. Якщо згадуються препарати, що використовуються тільки в одній країні, то в дужках міститься інформація про це із відсилкою на країну і, по можливості, на документ, на підставі якого використовується зазначений препарат. Передбачається також, що структура граф буде різною для препаратів різного походження — рослинного, мінерального, хімічного, тваринного тощо [9].

Оскільки єдиний європейський документ поки що знаходиться у розробці, для одержання уявлення про наявність гомеопатичних монопрепаратів у Європі були проаналізовані номенклатури відомих приватних фармацевтичних компаній-виробників гомеопатичних лікарських засобів ("BOIRON", "HOMEODEN-HEEL", "HOMEOPATHIE d. Sohmidt-Nagel" та ін.), серед яких перевагу було надано фірмі, що має в асортименті максимальну кількість препаратів, а саме фірмі "HOMEODEN-HEEL" (Німеччина) [8, 12, 13]. У каталог цієї фірми включено 7 362 найменування, з яких 1 965 є синонімами. У документі вказуються традиційні назви гомеопатичних препаратів латиною та їх синоніми, причому для поділу основних (з точки зору традицій гомеопатії) назв і синонімів використовуються різні шрифти. В окремий стовпчик виведена інформація про приналежність препарату до джерел сировини (рослинні препарати, препарати хімічного, мінерального, тваринного походження, органопрепарати, нозоди). Особливістю каталогу є включення не тільки традиційних гомеопатичних препаратів, але і великої кількості нозодів (у тому числі ракових), саркодів, ізопатичних засобів, динамізованих фармацевтичних препаратів, побутових і промислових хімічних засобів. Олігоелементи, препарати літотерапії, засоби Шусслера і настойки Баха також включені в каталог, але виділені в окремі глави. В окремі додатки винесені препарати, динамізація яких проводилася з використанням нестандартних технологій (за Fincke, з використанням гліцеринових екстрактів тощо) [8].

У США номенклатура гомеопатичних препаратів є додатком до загальної частини Гомеопатичної фармакопеї (The Homoeopathic Pharmacopoeia of the United States) і містить стислі довідки про технологію приготування і правила реалізації кожного препарату. Структурно документ складається з 7-ми стовпчиків. Перший — це традиційна назва гомеопатичного препарату латинсь-

кою мовою. Два наступних містять відсылку на розділ Гомеопатичної фармакопеї США, згідно з яким продукт повинен бути виготовлений в рідкій або твердій формі відповідно. Четверта колонка містить відсоток спиртово-водного розчину, що використовується для приготування матричної настоїки препарату. Три останніх стовпчики містять вказівки на потенції препарату, починаючи з яких він може бути реалізований без рецептуту, по рецепту лікаря або тільки для потреб фармацевтичної промисловості [5, 9].

#### ВИСНОВКИ

1. Традиційні латинські назви гомеопатичних монопрепаратів зберігаються у відповідних номенклатурах практично всіх країн (виключення — Республіка Білорусь) для забезпечення наступності в працях різних поколінь гомеопатів.

2. Розробники сучасних номенклатур визнають необхідність вказувати синоніми назв гомеопатичних монопрепаратів, що обумовлено зростаючою інтеграцією фармацевтичних ринків різних країн і дозволяє уникнути присутності в асортименті аптеки того ж самого гомеопатичного препарату під різними назвами.

3. Включення в номенклатуру поряд із традиційною назвою препарату сучасної назви вихідної сировини для його виготовлення є прогресивним і полегшує взаємодію лікарів-гомеопатів і провізорів.

4. Інформація технологічного характеру включена тільки до номенклатури США у вигляді коротких посилань на гомеопатичну фармакопею та інші існуючі нормативно-правові документи.

5. Включення в номенклатуру короткої інформації про особливості збереження (Росія, Білорусь) і реалізації (США) гомеопатичних монокомпонентних препаратів відображає необхідність захисту персоналу фармацевтичних підприємств і аптек, а також кінцевого споживача від випадкового контакту з отруйними або сильнодіючими речовинами, що є вихідним матеріалом для багатьох гомеопатичних лікарських засобів.

6. Доцільно використовувати передові ідеї та досвід світової гомеопатичної громадськості для створення сучасної удосконаленої Української номенклатури монокомпонентних гомеопатичних лікарських засобів як одного з важливих організаційних аспектів удосконалення та впорядкування вітчизняного ринку гомеопатичних лікарських препаратів.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Ганеман С. Органон врачебного искусства / Пер. с англ. (6-ое изд.). — М.: Атлас, 1992. — 208 с.
2. Державна фармакопея України / Державне підприємство Науково-експертний фармакопейний центр. — 1-е вид. — Х.: РІПЕГ, 2001. — 556 с.
3. Закон України "Про лікарські засоби" // Фармакол. вісник — 1996. — №3. — С. 2-9.
4. Лазарева М.Н. // Ремедиум. — 2006. — №7. — С. 32-34.

5. Сергеева О.Ю., Тихонова С.О. Фундаментальные естественно-научные дисциплины как основа гомеопатической медицины // Матер. междунар. науч.-практ. конф. — Х., 2005. — С. 46-49.
6. Сергеева О.Ю., Хименко С.В. // Провизор. — 2001. — №13. — С. 13-17.
7. Швабе В. Гомеопатические лекарственные средства. Руководство по описанию и изготовлению: Пер. с нем. / Под ред. В.И.Рыбака. — М.: Московское научно-медицинское общество врачей-гомеопатов, 1967. — С. 369.
8. CATALOGUE by Homeoden-Heel. / Gent — Baden-Baden. — 1998.
9. Dellmour F. // J. of LMHI. — 1994. — №24. — P. 24-30.
10. Kayne S. Homeopathic pharmacy. Churchill livingstone. — Edinburgh, 1997. — С. 252.
11. Kinderis G. Homeopatiniu gyduolių terminija. — Vilnius: UAB "Petro ofsetas", 2004. — С. 276.
12. HOMEOPATHIE by D.SHMIDT-NAGEL / Geneve. — 2000.
13. HOMOOPATHIE by STAUPHEN-PHARMA GmbH & GOPPINGEN. — 1990. — С. 1-95.
14. The Homoeopathic Pharmacopeia of the United States / Abstracts. — 1996.

УДК 615.015.32:339.13

**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ НОМЕНКЛАТУР МОНОКОМПОНЕНТНЫХ ГОМЕОПАТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ РАЗНЫХ СТРАН**

О.Ю.Сергеева, С.А.Тихонова, А.И.Тихонов

Впервые проведен сравнительный анализ номенклатур гомеопатических монокомпонентных препаратов, которые применяются в США и странах Европы. Определены их особенности и сходные черты. На основании изученных теоретических основ и эмпирических данных разработаны и научно обоснованы направления создания Украинской номенклатуры гомеопатических лекарственных средств как одного из важнейших организационных аспектов усовершенствования и упорядочивания отечественного рынка этих препаратов.

UDC 615.015.32:339.13

**THE COMPARATIVE ANALYSIS OF NOMENCLATURES OF MONO-COMPONENT HOMEOPATHIC REMEDIES FROM DIFFERENT COUNTRIES**

O.Yu.Sergeyeva, S.A.Tikhonova, A.I.Tikhonov

The comparative analysis of nomenclatures of mono-component homeopathic remedies, which are used in the countries of Europe and the USA, has been conducted for the first time. Their peculiarities and similar features have been determined. On the basis of the theoretical principles and empiric data the directions for developing the Ukrainian nomenclature of homoeopathic medications as one of the most important organizational aspects for improving and arranging the domestic market of these medications have been developed and scientifically grounded.

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

УДК 615.12:303.43:658.818.3

## СТРАТЕГІЧНІ ЦІЛІ АПТЕЧНИХ ПІДПРИЄМСТВ, ОРИЄНТОВАНИХ НА НАДАННЯ ВИСОКОЯКІСНОГО СЕРВІСУ

О.В.Тутутченко, З.М.Мнушко

Національний фармацевтичний університет

Проаналізовані основні стратегічні цілі підприємств бізнесу, серед яких одну з провідних позицій займає обслуговування клієнтів. На базі ДП "Аптека №208" м. Донецька проведені дослідження по вивченню зовнішнього і внутрішнього середовища, обґрунтовані стратегічні цілі, виділена клієнтська складова, аргументовані чинники, які впливають на збереження постійних і заличення нових покупців. Сформульовані критерії якості обслуговування відвідувачів аптеки, упроваджені як стандарти обслуговування. Показана роль професійних консультацій провізора і додаткових послуг, що надаються аптекою, у створенні і розширенні контингенту відвідувачів. Наведений аналіз показників торгово-фінансової діяльності аптечного підприємства за останні п'ять років, що свідчить про значне збільшення товарообігу, кількості і середньої суми чеку та підтверджує ефективність роботи організації в результаті обґрунтованого вибору стратегічних цілей.

Постановка цілей є відправною точкою стратегічного планування. Вибір і структуризація стратегічних цілей ґрунтуються на місії підприємства і певних ціннісних орієнтирах (теоретичних, економічних, політичних, соціальних). Сучасний підхід передбачає класичне розуміння бізнесу як складної системи взаємин між власниками, працівниками, споживачами, постачальниками, державою та іншими зацікавленими сторонами [1, 2, 9, 10, 11].

Сучасні компанії починають усвідомлювати той факт, що ігнорування менеджментом інтересів інших зацікавлених в діяльності підприємства (компанії) груп (клієнтів, службовців, постачальників, дистрибуторів) часто призводить до погіршення ефективності роботи і як результат — до скорочення дивідендів акціонерів і власників [3]. Проте наукові дослідження в даному напрямку практично не проводяться.

Питання доцільності включення в стратегію клієнтської складової та складової навчання персоналу і розвитку підприємства, а також ключової

ролі (важливості) нематеріальних активів у конкурентній боротьбі, їх значення у створенні ринкової вартості компанії нами вже висвітлювалося раніше [6]. В умовах жорсткої конкуренції для аптек і аптечних мереж одним із найактуальніших і найскладніших завдань менеджменту є утримання тих клієнтів, що вже є та заличення нових.

Виходячи з описаного, ми ставили за мету нашого дослідження обґрунтування складових та ефективності якісного обслуговування клієнтів аптек.

Використані методи опитування споживачів, спостереження, SWOT-аналізу, аналізу тренду.

Об'єктом дослідження було вибрано ДП "Аптека №208" м. Донецька, діяльність якого є підтвердженням успішності аптечних підприємств, що вміють надавати високоякісний сервіс і будуть свою стратегію на своєчасному виявленні і реальному забезпеченні потреб клієнтських груп та кожного конкретного клієнта зокрема.

Нами був проведений аналіз сучасних тенденцій ринкової економіки як у цілому, так і у фармацевтичному секторі, аналіз споживачів, конкурентного оточення, а також детальний аудит діяльності власного підприємства (асортиментної, цінової політики, систем формування замовлення і постачання товару, відносин з постачальниками і покупцями, бізнес-процесів, системи навчання і мотивації персоналу).

Аналіз споживачів проводився за реальними і потенційними критеріями. У процесі аналізу були вивчені їх потреби, характеристики і мотиви поведінки, виявлені незадоволені і потенційні потреби; виділений цільовий сегмент. У результаті аналізу були визначені основні цілі аптеки, пов'язані із заличенням споживачів:

- максимально задовольнити потреби реальних (що існують) споживачів;
- максимально залисти потенційних споживачів із цільового сегменту.

Результати аудиту систематизовані у формі SWOT-аналізу, за допомогою якого виявлені слабкі і сильні позиції аптеки і конкурентів. Перспективні

Таблиця 1

## Критерії оцінки якості обслуговування покупців

Параметри оцінки сервісу	Дії провізора, що відповідають позитивним оцінкам якості обслуговування
Вітання покупця	1. Провізор вітає покупця, що увійшов. 2. Під час вітання провізор привітний і доброзичливо настроєний. 3. Співробітники аптеки не займаються своїми справами під час візиту покупця.
З'ясування потреби і запиту покупця	1. Провізор ініціє діалог з покупцем з метою отримання достатніх даних про його проблему. 2. Провізор ставить ключові питання для з'ясування стану здоров'я покупця. 3. Провізор з'ясовує індивідуальні особливості і переваги клієнта. 4. Провізор ставить питання ввічливо і тактовно.
Консультування, пропозиція варіантів покупки фармацевтичного товару	1. Провізор пропонує покупцеві декілька варіантів покупки відповідно до його індивідуальних переваг і особливостей. 2. Провізор професійно аргументує свою рекомендації. 3. Провізор рекомендує додатково до основного препарату супутні. 4. Провізор повністю інформує покупця про правила застосування і зберігання придбаного товару. 5. У процесі консультації провізор щиро праґне допомогти покупцеві.
Робота із запереченнями	1. Провізор вислуховує претензії клієнта уважно, спокійно і терпляче.
Завершення діалогу з покупцем	1. Провізор підтверджує правильність вибору покупця. 2. Провізор видає покупцеві чек, здачу і упаковує товар. 3. Провізор дякує за покупку і бажає здоров'я покупцеві.
Загальна атмосфера	1. Співробітники аптеки доброзичливі впродовж усього процесу обслуговування. 2. Дії співробітників аптеки чіткі і швидкі.

тенденції ринку, вади конкурентів, можливості і потенціал аптечного закладу стали основою для розробки певних стратегічних напрямків діяльності аптеки.

Аналіз сучасних тенденцій ринкової економіки показав значення якості товару, його ціни і ступеня задоволення споживачів, що зростає. У сфері реалізації лікарських засобів для різних груп покупців мають значення наступні фармацевтичні чинники: оригінальний препарат або дженерик; виробник; наявність різних форм випуску і дозувань; наявність дитячих лікарських форм; шлях уведення ліків; частота і зручність прийому; триვалість курсу лікування; наявність побічних ефектів і протипоказань; дизайн і оформлення упаковки. Відзначається висока чутливість покупців до реклами лікарських препаратів, швидке розповсюдження і популярність брендових торгових марок.

В аптекі №208 м. Донецька показник якості надання професійної консультації провізора з підбору кожному конкретному покупцеві лікарського препарату (в рамках призначеної лікарем речовини, що діє) з урахуванням вищевідмічених фармацевтичних чинників піднятий до рівня стратегічного показника, оскільки має істотне значення у створенні цінності для клієнта. Впровадження належної аптечної практики у вітчизняній системі дозволить зробити соціальну функцію аптеки основною серед інших, що дасть можливість, з одного боку, досягти пріоритетів пацієнта над комерційними пріоритетами аптеки, а з іншого, — сприятиме підвищенню значення аптеки як закладу охорони здоров'я, підвищенню ролі та іміджу провізора і фармацевта [7].

Крім допомоги відвідувачеві у виборі препарата, провізор аптеки дає консультації і рекомендації ще з цілого ряду питань:

- рекомендації з корекції симптомів захворювання;
- доступне пояснення анотації до препарату;
- про взаємодію певних ліків з іншими препаратами, їжею, алкоголем, нікотином;
- про оптимальний час прийому лікарського препарату;
- про особливості індивідуального дозування;
- про умови зберігання лікарського препарату;
- про синоніми та аналоги.

Під час проведення дослідження в аптеках різних категорій було відмічено незначне коливання частоти звернень відвідувачів до провізора з кожного питання залежно від обсягу товарообігу за день. Це свідчить про те, що попит на консультаційні послуги не залежить від товарообігу аптеки, її розташування, широти асортименту [4].

В аптекі №208 м. Донецька для реального забезпечення потреб клієнтських груп і конкретного клієнта розроблено і впроваджено стандарти обслуговування, що регламентують основні процедури і операції роботи з клієнтом: зустріч клієнта, з'ясування потреби покупця, консультування, пропозиція варіантів покупки, робота із негативом, завершення діалогу з покупцем, поведінка персоналу (ввічливість, доброзичливість, увага, чіткість і злагодженість у роботі). Визначені критерії оцінки якості обслуговування покупців представлені в табл. 1. Програма навчання співробітників аптеки передбачає як вивчення фармацевтичної опіки, так і тренінги з формування навичок якісного обслуговування покупців.

Таблиця 2

Динаміка показників торговоельно-фінансової діяльності аптеки (жовтень 2000 — вересень 2006)

Роки*	Товарообіг, грн	Кількість чеків	Середня сума чека	Темпи приросту** товарообігу, %	Темпи приросту кількості чеків, %	Темпи приросту середньої суми чека, %
2001_фін	1 826 095,73	130675	13,97			
2002_фін	3 165 005,70	140031	22,60	73	7	62
2003_фін	6 085 128,00	217507	27,98	92	55	24
2004_фін	9 964 207,00	283509	35,15	64	30	26
2005_фін	16 633 496,00	354776	46,88	67	25	33
2006_фін	23 078 993,00	406096	56,83	39	14	21

\* — за фінансовий рік прийнятий період з жовтня по вересень наступного року.

\*\* — темп приросту показника. Розраховується як відношення поточного року до попереднього за вирахуванням 100%.

Застосування стандартів обслуговування в роботі провізора підвищує його рівень і якість, збільшує кількість покупців, які прибавають препарати з оптимальним ефектом у рамках власної оцінки “ціна — якість”, збільшує обсяги продажів і відповідно конкурентоспроможність підприємства на ринку [5].

Оцінюючи товар і професіоналізм співробітників аптеки, покупець одночасно бере до уваги і умови покупки, і супутні (додаткові) послуги. Створенню привабливості для клієнта сприяють додаткові послуги, що надаються аптекою (подовжений режим роботи, наявність автостоянки, банкомату, обслуговування за пластиковими картками тощо).

Таким чином, при виборі місця покупки несхожі один на одного люди керуються різноманітними мотивами, такими як:

- широта асортименту, професіоналізм персоналу, зручність, сервіс, загальний імідж;
- ціна, витрати часу та енергії;
- отримані емоції.

Підсумовуючи очікувану цінність товару, послуг, персоналу, іміджу з урахуванням передбачуваних матеріальних і інших витрат, покупець вибирає “продавця”. Тому головним для успіху бізнесу аптек і аптечних мереж сьогодні, на нашу думку, є своєчасне виявлення та реальне забезпечення потреб клієнтських груп і по можливості конкретного клієнта. Товар в аптекі перетворюється на носія послуги. Посилюється роль невідчутних атрибутів (комфорту, уваги, доброзичливості) і списку додаткових послуг, що надаються клієнтові (і створюють додаткову цінність для клієнта), як стимулів до здійснення покупки в даній конкретній аптекі або мережі аптек, розвитку стійких відносин з покупцем, формування постійного кола лояльних покупців [8, 12].

Як наслідок сукупність нематеріальних чинників впливає на фінансово-економічні показники підприємства, про що свідчать дані аптеки №208 м. Донецька, наведені в табл. 2. За останні

5 років середній приріст товарообігу склав 67%, приріст кількості чеків по аптекі — 26%, а середньої суми чека — 33%.

Таким чином, виробництво послуг, покликане з своєю суттю обслуговувати клієнта, задовільняючи його насущні особисті або корпоративні потреби, стає домінантою для менеджменту сучасного аптечного підприємства, його концепцій, методів і прийомів і визначає конкурентні стратегії, засновані на умінні надавати високоякісний сервіс, а самі підприємства фармацевтичної галузі перетворюються на сервісні.

Після визначення загальної стратегічної мети (місії) підприємства в результаті розщеплення її в рамках запропонованої нами структури опису стратегії [6] формується локальні, але взаємопов'язані стратегічні цілі і завдання. Стратегічні цілі “сервісних” організацій в нових умовах повинні бути принципово орієнтовані на:

- взаємозв'язок цілей і інтересів (вигод) усіх зачленених у процес надання послуг сторін (акціонерів, власників, організації, клієнтів, постачальників і інших зацікавлених груп);
- цілі клієнтської складової:
  - а) максимально можливе задоволення специфічних потреб конкретного клієнта шляхом надання йому сервісного продукту (самостійної послуги або системи, яка об'єднує матеріальний продукт і супутні послуги), що володіє певним ефектом корисності, тобто якістю, оцінюваною споживачем;
  - б) якість обслуговування, сутність якої полягає у встановленні інтерактивних і постійно відстежуваних відносин зі споживачем, що дозволяє максимізувати ступінь його задоволеності;
- цілі внутрішньої складової і складової навчання персоналу та розвитку підприємства: забезпечення персоналом, матеріальними ресурсами, технологіями, інформаційними базами, створення приведеної у стратегічну відповідність інфраструктури, корпоративної культури, програми навчання і мотивації, пов'язаних з на-

данням послуг і функціонуванням матеріально-сервісних систем.

### ВИСНОВКИ

1. Обґрунтована важливість загальної стратегії та мети високоякісного обслуговування клієнтів (відвідувачів) аптеки у складі її цілей.

2. Показана значимість професійних консультацій провізора під час відпуску лікарських препаратів та їх впливу на утримання існуючих і залучення нових клієнтів аптеки.

3. Наведені впроваджені в аптечному підприємстві критерії оцінки якості обслуговування покупців.

4. Проаналізовані показники торговельно-фінансової діяльності аптеки №208 м. Донецька за останні 5 років, які є свідченням ефективності високоякісного сервісного обслуговування відвідувачів аптеки. Показано, що середній приріст товарообігу склав 67%, приріст кількості чеків — 26%, середньої суми чека — 33%.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Котлер Ф. Маркетинг-менеджмент — С.Пб.: Питер Ком, 1999. — (Серия “Теория и практика менеджмента”). — С. 111-143.
2. Мексон М.Х., Альберт М., Хедоури Ф. Основы менеджмента / Пер. с англ. — М.: Дело, 1998. — С. 288-297.
3. Морозова Н. // Персонал. — 2003. - №10. — С. 89-91.
4. Мнушко З.Н., Абалова О.П., Пестун И.В. // Провизор. — 2005. — №15. — С. 12-15.
5. Мнушко З.Н., Абалова О.П., Пестун И.В. // Провизор. — 2005. — №16. — С. 5-7.
6. Мнушко З.М., Тутутченко О.В., Пестун И.В. // Фармац. журн. — 2006. — №1. — С. 11-16.
7. Немченко А.С., Котвіцька А.А. // Фармац. журн. — 2006. — №4. — С. 3-10.
8. Chase R.B., Garvin D.A. // Harvard Business Review. — 1989. — Vol. 67. — P. 61-69.
9. David F.R. // Long Range Planning. — 1989. — Vol. 22, №1. — P. 90-97.
10. Drucker P. Management, Tasks, Responsibilities, Practices. — New York: Harper & Row, 1973. — P. 61.
11. Hill Ch.W.L., Garth R.J. Strategic Management: an integrated approach. — 3-rd. ed. — Houghton Mifflin company, 1995. — 187 p.
12. Jones T.O., Sasser W.E. // Harvard Business Review. — 1995. — Vol. 73. — P. 88-99.

УДК 615.12:303.43:658.818.3

СТРАТЕГИЧЕСКИЕ ЦЕЛИ АПТЕЧНЫХ ПРЕДПРИЯТИЙ, ОРИЕНТИРОВАННЫХ НА ПРЕДОСТАВЛЕНИЕ ВЫСОКОКАЧЕСТВЕННОГО СЕРВИСА

Е.В.Тутутченко, З.Н.Мнушко

Проанализированы основные стратегические цели предприятий бизнеса, среди которых одну из ведущих позиций занимает обслуживание клиентов. На базе ГП “Аптека №208” г. Донецка проведены исследования по изучению внешней и внутренней среды, обоснованы стратегические цели, выделена клиентская составляющая, аргументированы факторы, влияющие на сохранение имеющихся и привлечение новых покупателей. Сформулированы критерии качества обслуживания посетителей аптеки, внедренные как стандарты обслуживания. Показана роль профессиональных консультаций провизора и дополнительных услуг, оказываемых аптекой, в создании и расширении контингента посетителей. Приведен анализ показателей торгово-финансовой деятельности аптечного предприятия за последние пять лет, свидетельствующий о значительном увеличении товарооборота, количества и средней суммы чека, что подтверждает эффективность работы организации в результате обоснованного выбора стратегических целей.

UDC 615.12:303.43:658.818.3

THE STRATEGIC PURPOSES OF THE CHEMIST'S ENTERPRISES, FOCUSED ON GRANTING HIGH-QUALITY SERVICE

Ye.V.Tututchenko, Z.N.Mnushko

The basic strategic purposes of the enterprises of business among which one of leading positions is borrowed with servicing are analyzed. On the basis of “Drugstore №208” of Donetsk are carried out researches on studying the external and internal environment, the strategic purposes are proved, the client component is allocated, the factors influencing preservation available and an attraction of new buyers are given reason. Criteria of visitors service quality of drugstores introduced as standards of service are formulated. The role of professional consultations of the pharmacist and the additional services rendered by a drugstore, in creation and expansion of a contingent of visitors is shown. The analysis of parameters of trading-financial activity of the chemist's enterprise for last five years, testifying about substantial growth of commodity circulation, quantity and the average sum of the check that confirms an overall performance of the organization as a result of the proved choice of the strategic purposes is resulted.

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

УДК 615.272.4: 399.138:659.154

## МАРКЕТИНГОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ ТОРГОВИХ МАРОК СИМВАСТАТИНУ

М.М.Слободянюк, С.В.Жадько

Національний фармацевтичний університет

**Проведені маркетингові дослідження торгових марок гіполіпідемічних засобів симвастатину. Визначені лідеруючі торгові марки за обізнаністю провізорів аптек, рівнем довіри провізорів до лікарських засобів і виробників, за рівнем попиту, прихильності споживачів, популярності серед кінцевих споживачів. Вивчені підходи, які застосовуються при розробці назв торгових марок симвастатину, проранжовані за їх впливом на популярність і просування лікарських засобів.**

Атеросклероз, наслідки якого призводять до високої смертності від ішемічної хвороби серця та інсульту, інвалідності та втрати працевлаштності, належить до захворювань медико-соціальної значущості. Одним із найбільш вагомих факторів виникнення атеросклерозу є високий рівень холестерину у крові, який спричиняє атеросклеротичне ураження коронарних і церебральних судин [17]. Гіполіпідемічна терапія суттєво знижує ризик ускладнень атеросклерозу (коронарну смерть, інфаркт міокарда, стенокардію) і загальну смертність [18]. Ринок гіполіпідемічних засобів є надзвичайно перспективним і динамічно розвивається. Ці засоби лідирують серед терапевтичних класів на провідних фармацевтичних ринках світу. Ефективність статинів, а також широка реклама сприяли їх застосуванню у клінічній практиці [10, 11, 13, 16]. Одним із найбільш вивчених статинів є симвастатин [9, 12, 14, 15]. Сегмент симвастатинів на вітчизняному ринку характеризується високою ціновою і товарною конкуренцією [3, 6].

Останнім часом особливої актуальності набуває пошук та аналіз чинників, які створюють, розвивають та закріплюють конкурентні переваги лікарських препаратів і фармацевтичного підприємства на ринку. Значну роль при цьому відіграє торгова марка, яка стає важливим інструментом впливу на посилення конкурентних позицій підприємства, створює основу для довгострокових тенденцій його розвитку, спрощує процес завоювання нових сегментів ринку [7]. В економічній літературі значна увага приділяється концепції

бренд-менеджменту як інструменту посилення позицій підприємства за рахунок використання можливостей торгової марки [4]. Найважливішими факторами при побудові бренду виступають позиціонування, якість, репозиціонування, довготермінова перспектива, зовнішній маркетинг, першість на ринку, комунікаційна підтримка. Позиціонування відіграє першочергову роль при створенні бренду та його іміджу, в побудові якого існує чотири стадії: розробка, створення, розвиток і старіння. Брендування готового лікарського препарату надає додаткові можливості для просування і захоплення ринку, підвищення конкурентоспроможності лікарського препарату в цілому [1, 2].

Мета дослідження — встановити рівень обізнаності провізорів аптек у торгових марках симвастатину, рівень довіри до лікарських препаратів і виробників, рівень попиту, прихильність споживачів до певних торгових марок, популярність торгових марок; вивчити підходи, які застосовуються при розробці назв торгових марок симвастатину, та їх вплив на просування лікарських засобів.

### Експериментальна частина

Для вирішення поставлених задач було використано безповторну випадкову вибірку — метод експертних оцінок, яка потребує дотримання обґрунтування випадковості якісного та кількісного вибору респондентів, що підлягають опитуванню, та дає можливість із достатнім ступенем вірогідності одержувати необхідну статистичну маркетингову інформацію [8]. Типами презентації при районуванні сукупності одиниць спостережень взято адміністративно-територіальну одиницю та кількість аптек. Укрупнені групи аптек були розподілені на види за кількістю найменувань препаратів та об'ємами продаж. Для забезпечення достатньої презентативності розраховано об'єм вибіркової сукупності та її структуру. Дослідження проводилось у січні-квітні 2006 р. у 14 областях України та м. Києві. Оброблено 391 анкету. Оцінку узгодженості думок експертів та точності динамічного ряду відгуків, одержаних у результаті анкетування, проводили згідно з варіацією та кон-

Таблиця 1

## Обізнаність провізорів у торгових марках симвастатину

Визначення	Назва торгової марки, виробник	Обізнаність, % респондентів
Найбільш відомі торгові марки	Вазиліп, KRKA	100% респондентів
Добре відомі торгові марки	Симвастатин, BAT "Вітаміни" Симвастатин, "Реплек Фарма А.Д." Зокор, "Merck Sharp @ Dohme B.V."	Більше 50% респондентів
Мало відомі торгові марки	Симвакор-Дарниця, ЗАТ ФФ "Дарниця" Симгал, IVEV — CR a.s. Симватин, "Фарма Інтернешенал" Зоста, "Ю.С.В. Лімітед"	10-40% респондентів
Практично невідомі торгові марки	Симватад, ТАД "Фарма ГмбХ" Симвакол, "ТЕВА" Вастатин, ФК "Дженефарм С.А." Симватад, АТ "Зентива" Симвакард, АТ "Зентива" Зоватин, EIC	Менше 10% респондентів

кордацією. Значення коефіцієнтів у межах 0,76-0,88 підтвердило високу компетентність провізорів як експертів та дозволило вважати результати репрезентативними щодо генеральної сукупності [8].

Результати дослідження показали, що провізори аптек по-різному обізнані у лікарських препаратах симвастатину. Найбільш відомою торговою маркою є препарат "Вазиліп", який відомий 100% респондентів, причому більше половини респондентів назвали цей препарат першим, що спадав на думку при згадці про субстанцію симвастатину. Добре відомими є генеричні препарати "Симвастатин" (BAT "Вітаміни"), "Симвастатин" ("Реплек Фарма") та оригінальний препарат "Зокор". Більшість торгових марок симвастатину мало відомі або практично невідомі провізорам аптек (табл. 1).

Одним із факторів, що сприяє швидкому просуванню лікарських препаратів на ринок, є високий рівень довіри провізорів до виробників. У результаті дослідження встановлено, що рівень довіри до готових лікарських засобів (ГЛЗ) симвастатину у провізорів часто асоціюється з рівнем довіри до виробників (табл. 2). Найбільшим рівнем довіри користуються зарубіжні виробники і ГЛЗ. Серед вітчизняних виробників до п'ятірки

лідерів увійшли ЗАТ ФФ "Дарниця" і лікарський препарат "Симвакор-Дарниця". За оцінками експертів, лідерами за рівнем попиту є оригінальний препарат "Зокор", зарубіжні генерики "Вазиліп" (KRKA), "Зоста" (Ю.С.В. Лімітед), а також вітчизняні препарати — "Симвастатин" (BAT "Вітаміни") і "Симвакор-Дарниця".

Прихильність споживачів є важливим критерієм для оцінки ефективності побудови бренду [1, 2]. Технології брэндингу приносять результат, якщо споживачі регулярно і масово приймають рішення про придбання даних товарів. Розрізняють такі ступені прихильності споживачів до торгової марки: відзнавання, або обізнаність, перевага, прихильність, або стійка пристрасть. За результатами дослідження споживачі найбільш прихильні до таких торгових марок симвастатину, як "Вазиліп", "Зокор", "Симвастатин" (BAT "Вітаміни"), "Симвакор-Дарниця" і "Симвастатин" ("Реплек Фарма").

Для дослідження популярності торгових марок симвастатину експертам було запропоновано розподілити препарати за категоріями "брэнд", "умовно брэнд", "досить популярний препарат", "мало популярний препарат" або "непопулярний пре-

Таблиця 2

## Рейтинг торгових марок симвастатину за оцінками експертів

Позиція у рейтингу	Параметри оцінювання				
	Обізнаність провізорів аптек	Рівень довіри до виробників	Рівень довіри до препаратів	Рівень попиту на препарат	Рівень прихильності споживачів
1	Вазиліп	KRKA, Словенія	Вазиліп	Вазиліп	Вазиліп
2	Симвастатин BAT "Вітаміни"	"ТАД Фарма ГмбХ", Німеччина	Зокор	Зокор	Зокор
3	Симвастатин, "Реплек Фарма А.Д."	"Merck Sharp @ Dohme B.V.", Нідерланди	Симвакор-Дарниця	Симвастатин BAT "Вітаміни"	Симвастатин BAT "Вітаміни"
4	Зокор	Дарниця, Україна	Симгал	Симвакор-Дарниця	Симвакор-Дарниця
5	Симвакор-Дарниця	IVEV — CR a.s., Чехія	Симвакард	Зоста	Симвастатин, Реплек Фарма А.Д.

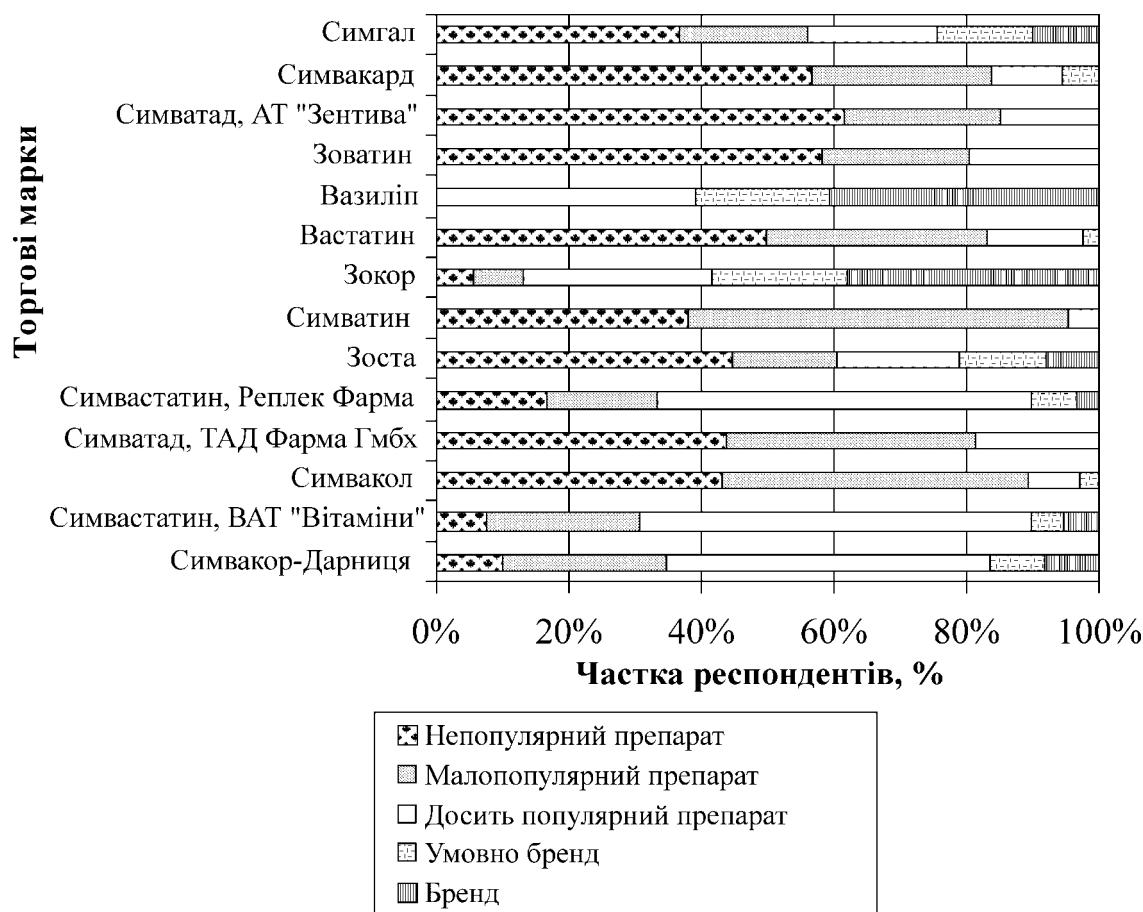


Рис. Популярність торгових марок симвастатину за оцінками експертів.

парат". До категорії бренду найбільша кількість респондентів (блізько 40%) віднесла препарат "Вазиліп" (рис.). Вазиліп виявився єдиним лікарським засобом, який отримав високі оцінки експертів як "досить популярний препарат", "умовно бренд" і "бренд". Найменшу популярність згідно з оцінками експертів препаратів мають "Симватад", "Зоватин", "Симвакард", "Вастатин". Встановлені відмінності в оцінці експертами рівня популярності торгових марок симвастатину в залежності від глибини та ширини товарного асортименту аптек у різних регіонах України. Наприклад, такі лікарські препарати як "Симгал", "Зокор", "Симвакор-Дарниця", "Зоста", "Симватин" (ВАТ "Вітаміни") отримали як мінімальні, так і максимальні оцінки експертів.

Наступним напрямком наших досліджень були підходи до розробки назв торгових марок. Результати дослідження дозволили ранжувати їх за впливом на просування і популярність препаратів. Найважливішими підходами, що позитивно впливають на популярність препарату, є застосування простої і короткої назви, вказівка на виробника препарату, вказівка на захворювання або призначення препарату. Більшість експертів визнали, що суттєвий вплив на популярність препарату чинить вказівка на очікуваний терапевтичний ефект, спів-

звучність назви препарату з відомою торговою маркою і міжнародною непатентованою назвою (МНН). На думку провізорів, незначний вплив на популярність препарату має "медичне" або "фармацевтичне" звучання, а також вказівка на хімічну будову лікарської речовини, що входить до складу препарату.

Серед торгових марок симвастатину найчастіше застосовуються такі підходи до формування назв: співзвучність з МНН (препарати "Симвастатин", "Симвакол", "Симвакард", "Симвакор" та ін.), з торговою назвою оригінального препарату ("Зоста", "Зоватин"), вказівка на захворювання або призначення препарату ("Зокор", "Симвакард"), на очікуваний терапевтичний ефект ("Вастатин", "Вазиліп", "Вазостат"), на виробника препарату ("Симватад", "Симвагексал"). Вітчизняні виробники ЗАТ ФФ "Дарниця", ТОВ ФК "Здоров'я" застосовують комбінований підхід, виводячи на ринок препарати під торговою назвою, що містить вказівку на МНН, очікуваний терапевтичний ефект та "зонтичне" прикриття ("Симвакор-Дарниця" і "Вазостат-Здоров'я").

Таким чином, виконані нами дослідження підтвердили, що провізори і споживачі чітко виділяють і диференціюють торгові марки всередині субстанції симвастатину. Одержані результати свідчать про необхідність подальших досліджень щодо

процесів формування конкурентних переваг торгових марок та управління ними, розробок стратегій підвищення рівня конкурентного потенціалу торгової марки та посилення конкурентних позицій підприємства в цілому.

### ВИСНОВКИ

1. Обґрунтована необхідність пошуку та аналізу чинників, що сприяють формуванню конкурентних переваг лікарських препаратів і фармацевтичного підприємства на ринку.

2. Проведені маркетингові дослідження торгових марок симвастатину, що дозволили визначити лідеруючі торгові марки за обізнаністю провізорів аптек, рівнем довіри до лікарських препаратів і виробників, рівнем попиту, популярністю та прихильністю споживачів.

3. Вивчені підходи, які застосовуються при розробці назв торгових марок симвастатину. Проранжовані підходи за їх впливом на популярність і просування лікарських препаратів.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Ванзен Б. *Бренд-помощь: Пер. с англ. / Под ред. В.Домнина. — С.Пб.: Питер, 2005. — 336 с.*
2. Громовик Б.П., Гасюк Г.Д., Левицька О.Р. *Фармацевтичний маркетинг: теоретичні та практичні засади. — Вінниця: Нова книга, 2004. — С. 169-182.*
3. Державний реєстр готових лікарських засобів України (1991-2006 pp.).
4. Должансъкий I.З., Загорна Т.О. *Маркетинг: теория і практика. — Луганськ: СНУ, 2003. — С. 57-63.*
5. От субстанции к лекарству: Учеб. пособие / П.А.Безуглый, В.В.Болотов, И.С. Гриценко и др.; Под ред. В.П.Черных. — Х.: Изд-во НФАУ; Золотые страницы, 2005. — 1244 с.
6. Слободянюк М.М., Жадько С.В. // Актуальні питання фармацевтичної науки та практики. Зб. наукових статей. — Вип. XV. Т. 2. — Запоріжжя: Вид-во ЗДМУ, 2006. — С. 316-320.
7. Слободянюк М.М., Жадько С.В. // Ліки України. — 2005. — №9 (98). — С. 176-177.
8. Чурилов Н.Н. Проектирование выборочного социологического исследования. — К.: Наукова думка, 1986. — 182 с.
9. Bestehorn H.P., Rensing U.F.E., Roskamm H. et al. // Eur. Heart J. — 1997. — Vol. 18, №2. — P. 226-234.
10. Corsini A., Bellosta S., Baetta R. et al. // Pharmacol. Ther. — 1999. — № 84. — P. 413-428.
11. Corsini A., Pazzucconi F., Arnaboldi L. et al. // J. Cardiovasc. Pharmacol. — 1998. — №31. — P. 773-778.
12. Davidson M.H. // Am. J. Cardiol. — 1997. — №79. — P. 38-42.
13. Grundy S.M. // Am. J. Cardiol. — 1998. — Vol. 81 (Suppl. 4A). — 1B-6B.
14. Heart Protection Study Collaborative Group // Lancet. — 2002. — №360. — P. 722.
15. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group // Lancet. — 1994. — №344. — P. 1383-1389.
16. Stein E.A., Lane M., Laskarzewski P. // Am. J. Cardiol. — 1998. — Vol. 81 (Suppl. 4A). — 27B-31B.
17. Thompson G.R. // 10th Anniversary issue. 1999. — Vol. 10, №3. — P. 201-205.
18. Wood D., Durrington P.N., Poulter N. et al. // Heart. — 1998. — Vol. 80 (Suppl. 2). — S1-S29.

УДК 615.272.4: 399.138:659.154

МАРКЕТИНГОВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ТОРГОВЫХ МАРОК СИМВАСТАТИНА

Н.Н.Слободянюк, С.В.Жадько

Проведены маркетинговые исследования торговых марок гиполипидемических средств симвастатина. Определены лидирующие торговые марки по осведомленности провизоров аптек, уровню доверия провизоров к лекарственным средствам и производителям, уровню спроса, приверженности потребителей, популярности среди конечных потребителей. Изучены подходы, применяющиеся при разработке названий торговых марок симвастатина, проранжированы по их влиянию на популярность и продвижение лекарственных средств.

UDC 615.272.4: 399.138:659.154

MARKETING RESEARCH OF THE SIMVASTATIN TRADE MARKS

N.N.Slobodyanyuk, S.V.Zhadko

The marketing research of the trade marks of hypolipidemic agents of Simvastatin has been carried out. The leading trade marks have been determined. They have been found according to the awareness of pharmacists in the chemist's shops, the level of their confidence towards different drugs and manufacturers, the level of demand, the devotion of customers and the popularity among the end users. The approaches, which are used when developing names for the Simvastatin trade marks, have been studied. They have been ranged according to their influence on the popularity and promotion of drugs.

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

УДК 65.012.23:658.512(075)

## МАТРИЦЯ ВІДПОВІДЛЬНОСТІ ЯК ІНСТРУМЕНТ СИСТЕМИ УПРАВЛІННЯ ПРОЕКТАМИ У ФАРМАЦЕВТИЧНИХ КОМПАНІЯХ

Г.В.Костюк, Я.М.Деренська

ВАТ “Фармак”

Національний фармацевтичний університет

**На основі базових елементів проектного менеджменту — структури проектних робіт та організаційної структури проекту побудовано базову матрицю відповідальності для умов фармації та запропоновано адаптовану матрицю відповідальності для проекту “Рідкі ліки”.**

Розвиток фармацевтичного ринку, велика конкуренція та підвищення вимог до якості продукції зумовлюють необхідність впровадження фармацевтичними підприємствами інтегрованої системи управління якістю, що призводить до ускладнення та подорожчання реалізації проектів. За цих умов зростає актуальність впровадження на фармацевтичних підприємствах системи управління проектами, що дозволяє раціоналізувати використання ресурсів у часі та зменшувати терміни реалізації проектів.

Ключовим інструментом системи управління проектами є структура проектних робіт (WBS — Work Breakdown Structure) — графічне зображення ієрархічної структури логічного розподілу робіт проекту. Чітке визначення кількості та функціональної спрямованості всіх необхідних для успішного виконання проекту робіт дозволяє перейти до наступного інструменту системи управління проектами — формування сукупності виконавців проектних робіт.

Організаційна структура проекту (OBS — Organization Breakdown Structure) визначає відносини між учасниками проекту, їх відповідальність і повноваження в процесі реалізації проекту [1, с. 31]. Мета OBS — визначити виконавців, відповідальних за виконання певних робіт. Поєднання WBS і OBS створює двоспрямовану структуру проекту, яка будується у вигляді матриці, вертикаль якої являє собою види робіт за проектом (тобто структура проектних робіт), горизонталь — виконавців цих робіт (тобто організаційна структура проекту). Оскільки ступінь відповідальності за виконання тієї чи іншої роботи відрізняється у різних виконавців, просте визначення їх причетності до реа-

лізації певної роботи є недостатнім. Тому для визначення ступеня відповідальності чи глибини участі виконавців проекту повиненно використовувати інший інструмент системи управління проектами — матрицю відповідальності. Перевагою цього інструменту, з точки зору керівника проекту, є підвищення ефективності контролю за використанням ресурсів та персоніфікація відповідальності кожної ланки проектної команди.

Матриця відповідальності — це графічне зображення виконавців проектних робіт або закріплення відповідальності членів проектної команди за виконанням окремих елементів проекту [1, с. 56]. Матриця повинна показувати, хто відповідає за конкретний аспект проекту і якою є міра цієї відповідальності. Щодо останнього у літературі з питань проектного менеджменту існує кілька варіантів деталізації ступеня відповідальності. Так, у роботі [1, с. 57] матриця відповідальності будується у вигляді таблиці, колонки якої відображають роботи, а рядки — виконавців, на перетині певної роботи та її виконавця проставляються умовні позначки: Р — первинна відповідальність; S — вторинна відповідальність; “+” — особа, що виконує роботу. На наш погляд, таке спрощення розподілу функцій є доцільним у невеликих проектах з нерозгалуженою організаційною структурою. Інші вчені розширяють види участі у роботі до чотирьох: відповідальний виконавець, виконавець, прийом роботи, консультації [3, с. 362]. Більш детальним є розподіл ролей у роботі Г.М. Таракрюк, яка виділяє такі види відповідальності: В<sub>1</sub> — виконавець, В<sub>2</sub> — відповідальний, П<sub>1</sub> — підписує, З — затверджує, П<sub>2</sub> — погоджує [4, с. 80]. Останній варіант більш повно характеризує спектр видів відповідальності у великих багатофункціональних проектах, однак недостатня чіткість визначення функцій (наприклад, В<sub>2</sub> може включати і П<sub>1</sub>, і З) не дозволяє неадаптовано використовувати його при формуванні матриці відповідальності.

Мета даного дослідження полягає у вдосконаленні такого інструменту системи управління про-

Таблиця

## Матриця відповідальності для проекту “Рідкі ліки” в умовах ВАТ “Фармак”

Назва роботи	Елементи організаційної структури																												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26			
Проведення інформаційних та маркетингових досліджень	ЦР			у																									
Початок розробки пакету ампульної продукції і реєстрація субстанцій	Ц			у																									
Розробка лікарської форми за пакетом ампульної продукції	Ц																												
Розробка технології виробництва за пакетом ампульної продукції	Ц	у																									у		
Проведення доклінічних досліджень за пакетом ампульної продукції	Ц																												
Клінічні дослідження препаратів пакету ампульної продукції	Ц																												
Реєстрація препаратів пакету ампульної продукції	Ц	у						у																					
Розробка інноваційного проекту	ЦР	В		у	у	П											у	у	у			П	В	П	В	П	В		
Розробка техноробочого проекту	Ц	у			у	Р	П	В	у	П	у	у										П			у				
Матеріально-технічне забезпечення проекту	ЦР	П		В		П		В	у														у	у	П	П	П		
Будівельно-монтажні роботи	ЦР	У				П	П		В		В	у													П	П	У	П	
Введення в експлуатацію	Ц	у	у	у		Р	ПВ			ПВ												В	В				В		
Проведення кваліфікації	Ц	у	у		у	Р	П	В	В	П	В	В															П		
Валідація виробництва	Ц	у	у			Р	у		у														у	у		у			
Організація виробництва ампульної продукції	Ц	Р	ПВ	ПВ	ПВ	Р	П			ПВ	В	В										Р	ПВ	ПВ			у		
Створення комплексу маркетингових заходів за пакетом ампульної продукції	Ц																				П	В	Р	ПВ					
Початок розробки інтерферону $\alpha$ -2b і реєстрація субстанції	Ц			у																	Р	ПВ							
Розробка лікарської форми інтерферону $\alpha$ -2b	Ц																				Р	ПВ							
Розробка технології виробництва інтерферону $\alpha$ -2b	Ц	у																			В						у		
Проведення доклінічних досліджень інтерферону $\alpha$ -2b	Ц																			Р	П	П							
Клінічні дослідження інтерферону $\alpha$ -2b	Ц																			Р	П	П							
Реєстрація інтерферону $\alpha$ -2b	Ц	у				у														Р	П								
Валідація виробництва інтерферону $\alpha$ -2b	Ц	у	у			Р	у		у														у	у		у			
Організація виробництва інтерферону $\alpha$ -2b	Ц	Р	ПВ	ПВ	ПВ	Р	П			ПВ	В	В										Р	ПВ	ПВ			у		
Створення комплексу маркетингових заходів по інтерферону $\alpha$ -2b	Ц																			П	В	Р	ПВ						
Постпроектний аudit	ЦР	У				П	В		В								П	В	В	П	П	П	В	В	В	П	В	У	В

Примітка: Елементи організаційної структури: 1 — генеральний директор; 2 — директор по за безпеченю і виробництву; 3 — відділ організації виробництва; 4 — відділ матеріально-технічного постачання; 5 — відділ охорони праці та навколошнього середовища; 6 — технічний директор; 7 — заступник технічного директора з управління проектами; 8 — проектно-конструкторський відділ; 9 — відділ капітального будівництва; 10 — заступник технічного директора з підготовки та експлуатації виробництва; 11 — відділ головного механіка; 12 — відділ головного енергетика; 13 — керівник департаменту з розробки та реєстрації; 14 — ЦЛДіЕР; 15 — відділ стандартизації та реєстрації лікарських засобів; 16 — директор з розвитку бізнесу; 17 — медичний директор; 18 — комерційний директор; 19 — відділ маркетингу та продажу;

ектами, як матриця відповідальності з урахуванням специфіки фармацевтичного виробництва. Методами дослідження є аналіз і синтез теоретичних та методологічних основ управління проектами.

#### Результати та їх обговорення

За результатами аналітичного дослідження сукупності типових проектних робіт та необхідних

елементів організаційної структури фармацевтичного підприємства було запропоновано базову матрицю відповідальності [2, с. 103]. Але базова матриця відповідальності повинна адаптуватися до конкретного проекту, що виконує те чи інше фармацевтичне підприємство. При цьому у процесі адаптації матриці повинні враховуватися не

тільки особливості певного проекту, але й особливості організаційної структури фармацевтичного підприємства, на якому здійснюється реалізація проекту. В даному дослідженні адаптація базової матриці відповідальності за проектом проведена на прикладі реалізації інноваційного проекту “Рідкі ліки” в умовах ВАТ “Фармак” (табл.). У запропонованій матриці передбачено такий розподіл робіт за проектом:

Ц — постановка цілей, формування задач, затвердження;

Р — прийняття рішення;

П — підготовка рішення, проведення розрахунків;

В — виконання рішення, контроль;  
У — участь, інформування, збирання даних.

#### ВИСНОВКИ

Запропонована базова матриця відповідальності сприяє більшій оперативності реалізації проектних робіт, чіткішому визначенням функціональних обов’язків окремих структурних підрозділів підприємства, дозволяє підвищити відповідальність за якість проектних рішень у фармацевтичному виробництві. Це у підсумку сприяє не тільки зростанню якості продукції проекту, а й підвищенню ефективності використання ресурсів, що забезпечує зростання доступності цін на лікарські засоби.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Батенко Л.П., Загородніх О.А., Ліщинська В.В. Управління проектами: Навч. посіб. — К.: КНЕУ, 2003. — 231 с.
2. Деренська Я.М. // Вісник Харківського нац. університету ім. В.Н. Каразіна. Економічна серія. — №663. — 2005. — С. 102-104.
3. Мазур И.И., Шапиро В.Д., Ольдерогге Н.Г. Управление проектами: Учеб. пособ. / Под общ. ред. И.И.Мазура. — М.: Омега-Л, 2004. — 664 с.
4. Таракюк Г.М. Управління проектами: Навч. посіб. для студ. вищих навч. закладів. — К.: Каравела, 2004. — 344 с.
5. A Guide to the Project Management Body of Knowledge. Project Management Institute. — PMI Publishing Division, 1996. — 244 p.
6. Celeland D. Project Management: Strategic Design and Implementation. — N.Y., 1989. — 356 p.
7. Harrison Advanced. Project Management. — Gower Publishing, 1992. — P. 42.
8. Kerzner H. Project Management. 2-nd ed. — Van Nastrand Reinhold Company, 1992. — P. 67.
9. Lach Dennis. Project Management. — Gower Publishing Co Ltd., 1988. — P. 6.
10. Turner J. Rodney. The Handbook of Project-Based Management. New-York. — N.Y.: McGraw-Hill, 1992. — 254 p.

УДК 65.012.23:658.512(075)

МАТРИЦА ОТВЕТСТВЕННОСТИ КАК ИНСТРУМЕНТ СИСТЕМЫ УПРАВЛЕНИЯ ПРОЕКТАМИ В ФАРМАЦЕТИЧЕСКИХ КОМПАНИЯХ

Г.В.Костюк, Я.Н.Деренская

На основании базовых элементов проектного менеджмента — структуры проектных работ и организационной структуры проекта — построена базовая матрица ответственности для условий фармации и предложена адаптированная матрица ответственности для проекта “Жидкие лекарства”.

UDC 65.012.23:658.512(075)

MATRIX OF RESPONSIBILITY AS AN INSTRUMENT OF THE CONTROL PROJECTS SYSTEM IS IN PHARMACEUTICAL COMPANIES

G.V.Kostyuk, Ya.N.Dereneskaya

On the basis of base elements of project management are Work Breakdown Structure and Organization Breakdown Structure — the base matrix of responsibility is built for the terms of pharmacy and the adapted matrix of responsibility is offered for a project “Liquid medications”.

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

УДК 615.282:615.454.1:616.5-002.828

## УКРАЇНСЬКИЙ РИНOK АНТИМІКОТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ МІСЦЕВОГО ЗАСТОСУВАННЯ У ФАРМАКОТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ДЕРМАТОМІКОЗИ

О.Л.Халієва

Національний фармацевтичний університет

**Досліджено розвиток українського фармацевтичного ринку antimікотичних препаратів для місцевого застосування з метою одержання інформації про наявність асортименту лікарських препаратів, їхньої ефективності, нешкідливості, особливості застосування, необхідних для забезпечення раціонального лікування дерматомікозів.**

Мікози складають значну частину інфекційної патології людини. На теперішній час список потенційних збудників мікозів включає більше 400 найменувань. У загальній структурі хвороб шкіри людини дерматомікози займають друге місце після піодермітів [5]. Збудниками цих захворювань є дерматофіти (*Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Epidemophyton floccosum*), дріжджові (*Candida spp.*) і цвілеві гриби (*Aspergillus spp.*), *Pityrosporum orbiculare* — збудник різнобарвного лишая [5, 7]. Впровадженню грибів в організм сприяє наявність у них відповідних ферментів, що мають карбополітичну, ліполітичну і протеолітичну активність [6]. Важливу роль відіграє патогенетичний фон: зниження імунерезистентності на фоні соматичної патології, розвиток імуносупресивних станів при впливі на організм людини зовнішніх факторів, прийом імуносупресорів, що викликає зниження природної резистентності макроорганізму через послаблення факторів гуморального і клітинного імунітету [5, 12, 13]. Патогенетичні фактори часто визначають поліморфізм клінічних проявів, рецидивування мікозів, резистентність до існуючих методів і засобів терапії [5, 10].

Протигрибковим препаратом для місцевого лікування характерне різноманіття технологічних форм, в яких вони випускаються (рис. 1). Це пов'язано з різним ступенем тяжкості патологічного процесу і його локалізацією, а також з різними формами і стадіями клінічного перебігу. При цьому можна виділити характерні тільки для даної патології лікарські форми (лак для нігтів, лікувальні шампуни) [6]. Однак, превалують antimікотичні м'які лікарські препарати (мазі, креми, гелі), які складають близько 16% серед усіх зареєстрованих ма-

зей в Україні. Лікарські препарати фірм-виробників країн далекого зарубіжжя складають 72% (більше 40 фірм), країн близького зарубіжжя — 5% (3 фірми), вітчизняного виробництва — 23% (13 фірм). Серед вітчизняних фірм-виробників протигрибкових препаратів місцевого застосування лідирують Борщагівський ХФЗ, фірми “Дарниця” і “Фармак” [1, 3, 4].

У протигрибкових препаратах використовують похідні азолу, аліlamіни, антибіотики, йодофори, солі четвертинних амонієвих основ, похідні органічних кислот, інші антисептики: аморолфін, кліохінол, мірамістин, ріодоксол, хлорхіналльдол, толциклат (рис. 2) [1, 2].

Найбільш розповсюдженими для лікування грибкових захворювань шкіри, нігтів і волосся є препарати, до складу яких входять похідні азолу (біфоназол, еконазол, ізоконазол, кетоконазол, клотримазол, міконазол, омоконазол, сертиконазол, тіоконазол, фентиконазол). Вони мають широкий спектр фунгіцидної дії, ефективні також у відношенні деяких грампозитивних бактерій (*Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*) [5, 8, 9, 11].

Мазі з похідними азолу складають більше 50% від загальної кількості зареєстрованих протигрибкових препаратів для місцевого лікування. Поряд з імпортними препаратами на фармацевтичному ринку України широко представлені препарати вітчизняних фірм: “Біфонал” (біфоназол) — фірма “Здоров’я”, “Клотримазол” — Борщагівський ХФЗ, “Кетодин” (кетоконазол) — фірма “Сперко”, “Кетозорал-Дарниця” (кетоконазол), “Міконазол-Дарниця”, “Мікогель-КМП” (міконазол) — фірма “Київмедпрепарат”, “Еконазол” — фірма “Червона зірка”.

Ефективними сучасними протигрибковими засобами є препарати з групи аліlamінів (похідні N-метилнафталіну): тербінафін і нафтіфін. Препарати мають широку фунгіцидну дію та антибактеріальну активність у відношенні різних грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів [1].

В Україні зареєстровано 7 препаратів: 6 з тербінафіном і 1 з нафтіфіном. Серед них 2 вітчиз-

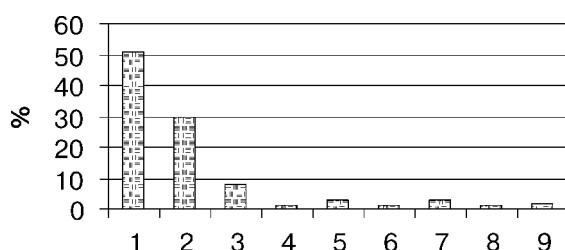


Рис. 1. Кількість (%) antimікотичних препаратів місцевої дії у залежності від технологічної форми випуску:  
1 — креми; 2 — мазі; 3 — гелі; 4 — лініменти; 5 — спреї;  
6 — лаки; 7 — розчини; 8 — порошки; 9 — шампуни.

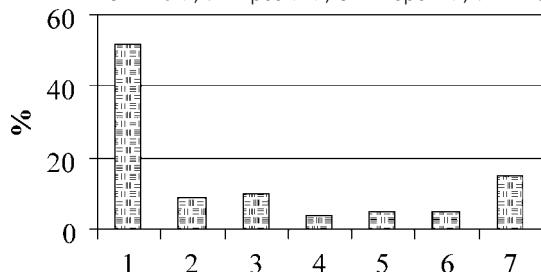


Рис. 2. Аналіз номенклатури мазей з різними antimікотиками (%):  
1 — похідними азолову; 2 — похідними аліламінів;  
3 — протигрибковими антибіотиками; 4 — йодофорами;  
5 — солями четвертинних амонієвих основ;  
6 — ундесиленовою кислотою; 7 — іншими речовинами.

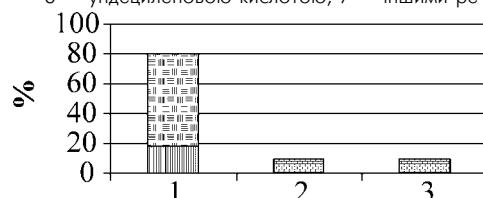


Рис. 3. Комбінації діючих речовин у протигрибкових мазях (%) (мазі, що містять: 1 — antimікотик та кортикостероїд, у т.ч. antimікробну речовину; 2 — antimікотик та кератолітик; 3 — два antimікотики).

няніх, які містять тербінафін: "Мікозил-Стома" і "Ламікон" (фірма "Фармак") — у двох лікарських формах: крем і спрей.

У терапії грибкових захворювань шкіри застосовуються йодофори - комплекси йоду з полімерами (полівіденон-йод): "Бетадин" (фірма "Egis"), "Вокадін" (фірма "Wockhardt") та інші. Фунгіцидні властивості цих препаратів забезпечуються присутністю не тільки йоду, але і носія, що має поверхнево-активні властивості. Крім того, носій сповільнює виділення йоду і тим самим подовжує його взаємодію з тканинами організму, зменшує подразнюючу дію на тканини [1, 2].

Однією з перспективних груп речовин, що мають виражену фунгіцидну і бактерицидну активність, є солі четвертинних амонієвих основ. До них відносяться: рокал, бензалконію хлорид, деглін, декаметоксин, декамін, катамін АБ, церигель, етоній та інші.

До препаратів цієї групи належать: "Гель етонію" та "Етастезин" (фірма "Фармак"), мазь етонію (фірми "Галичфарм", "Лубніфарм") [1].

У терапії дерматомікоозів застосовуються протигрибкові антибіотики: (натаміцин, ністатін, гри-

зофульвін). Ністатін, натаміцин показані при лікуванні кандидомікозу слизових оболонок та шкіри. Гризофульвін має фунгістатичну дію на різні види дерматофітів. При кандидозі неефективний.

Ністатинова мазь випускається Борщагівським ХФЗ, фірмами Росії "Нижфарм" і "Ферейн", фірмою Біларусі "Белмедпрепарати". Лінімент "Гризофульвін" виробляє Борщагівський ХФЗ та фірма "Галичфарм". Крем "Пімафуцин" з натаміцином зареєстрований фірмою "Yamanouchi Europe" [1, 2, 6].

При затяжному перебігу дерматомікозу і скильності до рецидивів можна рекомендувати крем "Толміцен", що містить толциклат (фірма "Pharmacia & Upjohn") і крем "Лоцерил", що містить аморолфін (фірма "Roche"), при оніхомікоzi — "Батрафен", лак для нігтів з циклопіроксом (фірма "Hoechst").

Antimікотичні мазі не завжди відповідають вимогам ефективності. Так, до складу мазей "Мікосептин" (фірма "Lechiva"), "Ундецин" і "Цинкундан" (фірма "Галичфарм") входять малоекективні протигрибкові субстанції — ундециленова кислота та її солі.

Серед зареєстрованих протигрибкових мазей превалують однокомпонентні препарати (80%). Комбіновані мазі складають 20%.

У зв'язку з тим, що гриби, крім ураження шкіри та її придатків, можуть викликати мікотичну сенсибілізацію, обумовлюючи появу алергійних реакцій, при лікуванні дерматомікозов використовуються мазі, до складу яких входять antimікотик і кортикостероїдний гормон, що чинять протизапальну та протиалергійну дію. Такі мазі складають більшість серед комбінованих протигрибкових препаратів (рис. 3). До них належать "Кандид Б", "Лотридем", "Мікозолон", "Травокорт", "Тримістин-Дарниця" та ін. При тривалому застосуванні цих мазей або нанесенні їх на велику поверхню шкіри можлива поява системних побічних ефектів, характерних для кортикостеоїдів [5].

В Україні зареєстровані два препарати, до складу яких входить два antimікотики, що представляють синергійну комбінацію: крем "Ністаформ" фірми "Eipico" містить ністатін і кліохінол; розчин для зовнішнього застосування "Дермо-Рест" фірми "Eszacibasi" містить тіоконазол і ундесиленову кислоту. Використання таких комбінацій дозволяє знизити дози інгредієнтів, зменшити їхню токсичність і вплинути на адаптаційні механізми грибів з метою попередження селекції стійких штамів.

Для підвищення доступності antimікотиків і розм'якшення зроговілих часточок шкіри до складу протигрибкових препаратів уводять кератолітики (саліцилову кислоту, сечовину). До таких препаратів належать "Мікоспор — набір для ліку-

вання нігтів” (фірма “Bayer”), до складу якого входять антимікотик біфоназол та сечовина, що чинять кератолітичну та гідратуючу дію. Сечовина розм’якає нігтьові пластинки і забезпечує проникнення біfonазолу в область ложа нігтя. Фірма “Київмедпрепарат” випускає комбінований препарат “Клотрисал-КМП”, до складу якого входять антимікотик клотримазол і кератолітик саліцилова кислота, що сприяє проникненню клотримазолу у глибокі шари шкіри [1].

#### ВИСНОВКИ

1. Сучасний український ринок протигрибкових препаратів для місцевого лікування дерматомікозів відповідає поточній потребі у препаратах даної групи. Однак превалюють імпортні до-

рогі препарати. Розробка та впровадження нових вітчизняних лікарських засобів зробить протигрибкову терапію доступною та приведе до значного зменшення захворюваності на мікози.

2. Необхідна розробка комбінованих препаратів, які впливають на різні ланки патогенетичного процесу, до складу яких крім антимікотиків входять кератолітики, десенсиблізуючі та протизапальні засоби.

3. Необхідне створення різноманітних лікарських форм для місцевого лікування мікозів (крем, мазь, спрей, лак, розчин, порошок), що забезпечують лікування з урахуванням клінічної форми захворювання, локалізації та ступеня поширення патологічного процесу.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Компендиум 2006 — лекарственные препараты / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова. — К.: МОРИОН, 2006. — 2270 с.
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства. — 15-е изд., перераб., испр. и доп. — М.: РИА “Новая Волна”, издатель Умеренков, 2007. — 1206 с.
3. Мнушко З.М., Тіманюк І.В. // Вісник фармації. — 2005. — №1. — С. 57-60.
4. Мнушко З.М., Тіманюк І.В., Преснякова В.В. // Фармац. журн. — 2006. — №6. — С. 15-21.
5. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции: Руков. для врачей. — М.: Бином, 2003. — 437 с.
6. Шилова И.Б., Гуськова Т.А., Глушков Р.Г. // Хим.-фарм. журн. — 2004. — Т. 38, №4. — С. 3-9.
7. Buhl A., Zofel P. Erweiterte Datenanalyse mit SPSS. Statistik und Data Mining. — Koeln: Westdeutscher Verlag, 2003. — 434 S.
8. Gupta A.K., Baran R. // J. of the American academy of dermatol. — 2000. — Vol. 43, №4. — P. 96-101.
9. Gupta A.K., Shear N.H. // Pharmacoepidemiol. Drug Saf. — 2000. — Vol. 22. — P. 33-52.
10. Neutel Cl. // Pharmacoepidemiol. Drug Saf. — 2000. — Vol. 9. — P. 65.
11. Nolting S.K., Carazo J.S., De Boulle K. et al. // Intern. J. of Dermatol. — 1998. — Vol. 37. — P. 454-456.
12. Stoll B.J., Gordon T., Coronas S.B. et al. // J. Pediatr. — 1996. — Vol. 129 (1). — P. 72-80.
13. Weitkamp J.H., Poets C.F., Sievers R. et al. // Infection. — 1998. — Vol. 26. — P. 11-15.

УДК 615.282:615.454.1:616.5-002.828

УКРАИНСКИЙ РЫНОК АНТИМИКОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ В ФАРМАКОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ДЕРМАТОМИКОЗАМИ

Е.Л.Халеева

Изучено развитие украинского фармацевтического рынка антимикотических препаратов местного применения с целью получения информации о наличии ассортимента лекарственных препаратов, их эффективности, безопасности, особенностях использования, необходимых для обеспечения рационального лечения дерматомикозов.

UDC 615.282:615.454.1:616.5-002.828

THE MODERN MARKET OF ANTIMYCOTIC MEDICAMENTS OF LOCAL APPLICATION FOR THE PHARMACOTHERAPY OF PERSONS SUFFERING FROM DERMATOMYCOSSES

Ye.L.Khaleeva

The article studies the development of the Ukrainian pharmaceutical market of antimycotic medicaments of local application for the purpose of obtaining information concerning the existing range of such medicaments, their efficiency, safety, peculiarities of their application, necessary to provide rational treatment of dermatomycoses.

# ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

Рекомендована д.м.н., професором Н.І.Філімоновою

УДК 615.32:615.451.16:611.611

## ВПЛИВ ЕКСТРАКТІВ З НАДЗЕМНОЇ ЧАСТИНИ БУРЯКА ЗВИЧАЙНОГО НА ВИДІЛЬНУ ФУНКЦІЮ НИРОК

I.В.Сенюк

Національний фармацевтичний університет

**Проведено експериментальне дослідження діуретичної активності ряду екстрактів, одержаних з надземної частини буряка звичайного (*Beta vulgaris*). Аналіз експериментальних даних показав, що екстракти гички буряка звичайного виявляють вплив на сечовидільну функцію нирок. Серед досліджуваних екстрактів виявлено екстракт з найбільш вираженою діуретичною активністю, яка, ймовірно, пов'язана з вмістом флавоноїдних сполук у складі біологічно активних речовин.**

Великий комплекс біологічно активних речовин (БАР), що міститься в такій відомій рослині як буряк звичайний, зацікавив нас як об'єкт експериментальних досліджень щодо виявлення спектра його фармакологічної дії. Відносно ефективності фотосинтезу, тобто перетворення сонячної енергії та неорганічних речовин на живильні органічні речовини, буряк займає одне з перших місць серед рослин [5, 6, 9].

Буряк звичайний проявляє сечогінну, легку проносну, антисклеротичну, протицинготну, протизапальну та знеболюючу дію [3, 4, 5, 8, 10].

Мета нашої роботи — вивчення діуретичної активності екстрактів з гички буряка звичайного, одержаних на кафедрі фармакогнозії НФаУ під керівництвом проф. Ковальова В.М.

### Матеріали та методи

Як об'єкти 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 висушеного надземної частини рослини шляхом водного екстрагування. Проведений фіто-хімічний аналіз екстракту надав можливість встановити діючі речовини: кумарини (умбеліферон, ізо-скопалетин, скопалетин, дафноретин); флавоноїди (похідні флавону та флавонолу); оксикоричні кислоти (хлорогенова та неохлорогенова кислоти); вуглеводи: фруктоза, глюкоза, сахароза, а також полісахаридний комплекс нерегулярної будови.

дії, який складається з залишків глюкози, галактози, арабінози, рамнози, галактуронової кислоти та арабіногалактину; органічні кислоти (щавлева, яблучна, лимонна); вільні амінокислоти (ала-нін, валін, гліцин, тирозин, аспарагін, глутамін, 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 85% етанолом з подальшою очисткою алюмінієм 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 сочку, діючі речовини якого осаджувались додаванням 85% спирту з подальшим випарюванням до повного видалення рідкої фази. Ця витяжка містить полісахаридний комплекс з домішками поліфенольних сполук. Екстракт №6 — suma 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).

Вивчення діуретичної активності екстрактів буряка звичайного проводили на білих щурах масою 150-180 г за методом Берхіна [1]. Для дослідження впливу екстрактів на функцію нирок у кожній групі було використано 5 тварин. При вивченні діурезу щури перебували на постійному харчовому

Таблиця

Вплив екстрактів буряка звичайного на видільну функцію нирок після водного навантаження у щурів

№№ екстрактів	Доза, мг/кг	Діурез за 4 год, мл/100 г, M±m	Довірчий інтервал при P ≤ 0,05	Активність по відношенню до контролю, %
№1	10	2,8±0,3	2,1÷3,5	116,0
	50	3,0±0,2	2,5÷3,5	125,0
	100	3,3±0,3	2,6÷4,0	137,5
	200	4,0±0,1*	3,8÷4,2	165,0
№2	10	2,4±0,5	1,2÷3,6	100,0
	50	2,8±0,2	2,3÷3,3	111,6
	100	3,0±0,6	1,5÷4,5	125,0
	200	3,5±0,6	2,0÷5,0	144,0
№3	10	2,2±0,4	1,2÷3,2	91,6
	50	2,2±0,5	1,0÷3,4	91,6
	100	2,3±0,5	1,1÷3,5	95,8
	200	3,1±0,7	1,4÷4,8	128,0
№4	10	2,2±0,4	1,2÷3,2	91,6
	50	2,3±0,6	0,8÷3,8	95,8
	100	2,5±0,7	0,8÷4,2	104,0
	200	2,5±0,5	1,3÷3,7	104,0
№5	10	2,3±0,3	1,6÷3,0	95,8
	50	2,4±0,2	1,9÷3,1	100,0
	100	2,4±0,2	1,9÷3,1	100,0
	200	2,6±0,5	1,4÷3,8	92,0
№6	10	2,0±0,2	1,5÷2,5	83,0
	50	2,1±0,2	1,6÷2,6	87,5
	100	2,2±0,4	1,2÷3,2	91,6
	200	2,1±0,2	1,6÷2,6	87,5
№7	10	2,3±0,2	1,8÷2,8	95,8
	50	2,3±0,2	1,8÷2,8	95,8
	100	2,4±0,4	1,4÷3,4	100,0
	200	2,6±0,3	1,9÷3,3	108,0
Бетаїн	10	2,4±0,2	1,9÷2,9	100,0
	50	2,4±0,5	1,2÷3,6	100,0
	100	2,5±0,3	1,8÷3,2	104,0
	200	2,6±0,3	1,9÷3,3	108,0
Гіпотіазид	55	5,1±0,1*	4,9÷5,3	212,0
Пітуїтрин	0,5	1,7±0,1*	1,65÷1,95	65,0
Контроль		2,4±0,2	1,9÷2,9	100

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

раціоні при вільному доступі до води. В якості їжі в цей період тваринам давали тільки зерна пшениці. До водного навантаження (3% від маси тіла) білих щурів на протязі 2-3 годин відміняли споживання їжі та води. Досліджувані екстракти вводили перорально у вигляді водних розчинів в дозах 10, 50, 100 та 200 мг/кг. Після цього тваринам у шлунок за допомогою зонду вводили водне навантаження в кількості 3% від маси тіла. Відразу після водної нагрузки білих щурів поміщали в індивідуальні клітки, адаптовані для збору сечі. Одночасно проводили контрольні дослідження на тваринах з аналогічним водно-харчовим раціоном, причому замість досліджуваних рослинних екстрактів вводили розчинник (воду) в тому ж об'ємі. Об'єм сечі вимірювали через 4 год після введення водних розчинів. Кількість сечі, що виділили тварини контрольної групи, приймали за 100%. Аналіз одержаних експериментальних даних проводили в

порівнянні з діуретиком гіпотіазидом та з антидіуретиком пітуїтрином [2].

#### Результати та їх обговорення

Дані, отримані експериментальним шляхом, були оброблені за допомогою методів варіаційної статистики та наведені в таблиці і на рисунку.

Аналіз отриманих даних показав, що екстракт №1 в дозі 100 мг/кг та 200 мг/кг виявляв діуретичний ефект, збільшуючи виділення сечі відповідно на 37,5 та 65% порівняно з контролем, поступаючись референс-препаратурі гіпотіазиду. Помірний діуретичний ефект виявляє також екстракт №2, що являє собою полісахаридний комплекс та містить D-галактозу, D-глюкозу, L-арабінозу, L-рамнозу, D-ксилозу та D-галактуронову кислоту, а також домішки поліфенольних сполук. У дозі 50 мг/кг даний екстракт посилював діурез на 16%, в дозі 100 мг/кг — на 25%, а в дозі 200 мг/кг — на 44% в порівнянні з контролем.

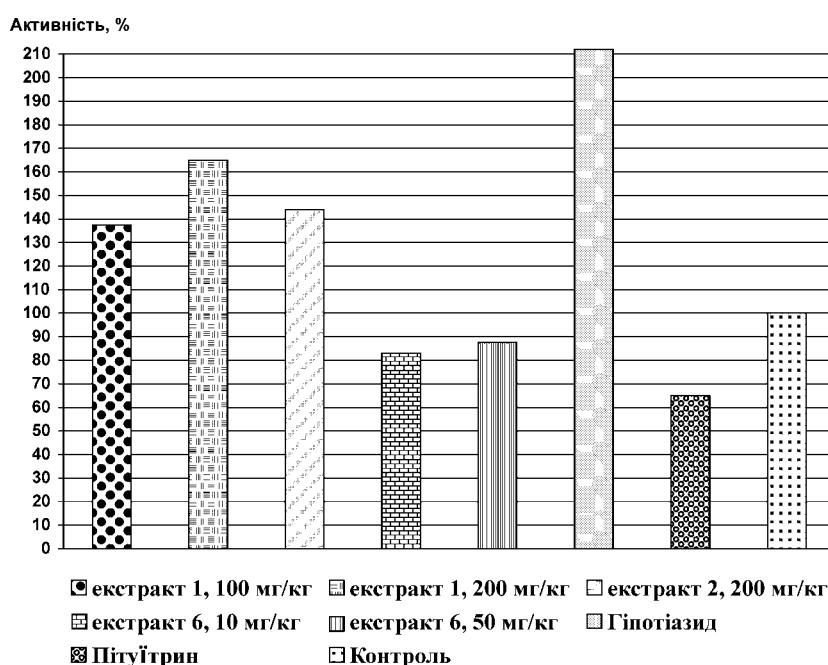


Рис. Вплив деяких екстрактів, виділених з гички буряка звичайного, на видільну функцію нирок.

Екстракт №3, що являє собою очищений полісахаридний комплекс, в дозах 10, 50 та 100 мг/кг пригнічував видільну функцію нирок відповідно на 8,4%, 8,4% та 34,2%, а в дозі 200 мг/кг навпаки чинив діуретичну дію та підвищував діурез на 28% відносно контролю.

Екстракти №4, №5, №6, №7 в усіх досліджуваних дозах виявляли тенденцію до слабко вираженого антидіуретичного ефекту, пригнічуючи видільну функцію нирок на 3,2-17,0% порівняно з контролем.

Екстракт №8 (бетаїн) виявляв помірну діуретичну активність, збільшуючи діурез на 4-8%.

Таким чином, екстракти №3, №4, №5, №6, №7 виявляли антидіуретичну активність, що не перевищує активність препарату порівняння пітуїтрину, екстракти №1, №2, №8 виявляли діуретичну активність, поступаючись за виразністю ефекту гіпогіазиду.

#### ВИСНОВКИ

Встановлено виражену сучасну дію екстракту №1, що обумовлено, ймовірно, наявністю в комплексі діючих речовин флавоноїдів. Великий вміст калію та амінокислоти аспарагіну в надземній частині рослини також може обумовлювати діуретичний ефект даного екстракту.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Берхин Е.Б. // Хим.-фармац. журн. — 1977. — Т. 11, №5. — С. 3-11.
2. Энциклопедия лекарств / Под ред. Ю.Ф.Крылова. — М.: "РЛС-2001", 2000. — 1504 с.
3. Gulati N., Laudet B., Zohrabian V.M. et al. // Anticancer Res. — 2006. — Var-Apr (2A). — P. 1177-1181.
4. Hughes J.M., C.Ceay. Fruit and Vegetable Consumption by Young Persons Aged 4-18 Years: Total Daily Number of Portions / "Proc. Nutr. Soc." (2001).
5. KishorChandra Gohil and Lester Packer. Bioflavonoid-Rich Botanical Extracts Show Antioxidant and Gene Regulatory Activity Ann. — N.Y. Acad. Sci., 2002. — Vol. 957. — P. 70-77.
6. Kanner J., Harel and R.Ceranit. // J. of Agricultural Food Chemistry. — 2001. — Vol. 49(11). — P. 5178-5185.
7. Middleton E Jr. // Adv. Exp. Med. Biol. — 1998. — Vol. 439. — P. 175-182.
8. Pyevich D., Bogenschutz M.P. // Am. J. Psychiatry. — 2001. — Vol. 158. — 1329 p.
9. Xin Tong, Rukiyah T. Van Dross, Adnan Abu-Yousif et al. // Mol. Cell. Biol. — 2007. — Vol. 27. — P. 283-296.
10. Yamamoto Y., Oue E. // Biosci. Biotechnol. Biochem. — 2006. — Vol. 70 (4). — P. 933-938.

УДК 615.32:615.451.16:611.611

ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТОВ ИЗ НАДЗЕМНОЙ ЧАСТИ СВЕКЛЫ ОБЫКНОВЕННОЙ НА ВЫДЕЛИТЕЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ ПОЧЕК

И.В.Сенюк

Проведено экспериментальное исследование диуретической активности ряда экстрактов, полученных из надземной части свеклы обыкновенной (*Beta vulgaris*). Анализ экспериментальных данных показал, что экстракты ботвы свеклы обыкновенной оказывают влияние на мочевыделительную функцию почек. Среди исследованных экстрактов выявлен экстракт с наиболее выраженной диуретической активностью, которая, вероятно, связана с содержанием флавоноидных соединений в составе биологически активных веществ.

UDC 615.32:615.451.16:611.611

EFFECT OF EXTRACTS FROM BEET OVERGROUND ON EXCRETORY KIDNEY FUNCTION

I.V.Senyuk

Experimental study of diuretic activity of extracts obtained from beet (*Beta vulgaris*) overground was carried out. Analysis of experimental data achieved that beet overground extracts make an impact on excretory kidney function. Extract with the most defined diuretic activity was discovered among the examined extracts. This high-defined activity probably is caused by flavonoids which are part of bioactive compounds.

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

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

## ФАРМАКОТЕРАПІЯ СИНДРОМУ ХРОНІЧНОЇ ВТОМИ: МОЖЛИВОСТІ АЛОПАТИЇ ТА ГОМЕОПАТИЇ

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

Національний фармацевтичний університет  
Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації

**Вивчені можливості алопатичного та гомеопатичного методів лікування хворих на синдром хронічної втоми (СХВ). Жоден із нині існуючих алопатичних методів лікування СХВ не є повністю патогенетично обґрунтованим та доказово ефективним. Шляхом аналізу даних літератури зроблена оцінка можливості лікування хворих з цією патологією за допомогою гомеопатичних лікарських засобів.**

Лікування синдрому хронічної втоми (СХВ) на сьогоднішній час залишається однією з важливих проблем сучасної медицини. Аналізуючи дані літературних джерел з питань терапії цього захворювання, слід відзначити, що дана патологія ще не до кінця вивчена, а широкий спектр симптомів вимагає використання комплексних методів лікування [6, 8]. Як правило, курс терапії є тривалим і великою мірою залежить від особливостей перебігу та вираженості тих чи інших симптомів захворювання. Слід зазначити, що на теперішній час жоден метод лікування не є повністю патогенетично обґрунтованим і доказово ефективним [4]. За даними літературних джерел хворі на СХВ з метою лікування вживають алопатичні лікарські засоби, які належать до таких фармакологічних груп:

- *нейролептики* (азалептин, сульпірид, тіоридазин);
- *антидепресанти* (амітриптилін, пароксетин, флуоксетин, сертralін);
- *анксиолітики* (лоразепам, феназепам, амізил, мебікар);
- *ноотропи* (пірацетам, аміналон, пантогам, пікамілон);
- *лікарські засоби, які покращують мозковий кровообіг* (кавінтон, цинаризин, фезам);
- *імунокоректори та імуномодулятори* (тималін, Т-активін, пірогенал);
- *нестероїдні протизапальні засоби* (диклофенак, мелоксикам, ібупрофен, ортофен, напроксен);
- *аналгетики* (аналгін, парацетамол, кеторолак);
- *вітаміни та мікроелементи* (В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub> С, А, Е, селен, германій, цинк, залізо, калій, кальцій, магній, марганець та ін.);

- *адаптогени* (пантокрин, цигапан тощо);
- *снодійні* (донорміл, зопіклон);
- *антиалергічні* (лоратадин, фексофенадин);
- *гормони* (гідрокортизон, преднізолон, дексаметазон);
- *противірусні* (інтерферони, імуноглобуліни, ацикловір, ампліген, амантадин) [1, 2, 7, 8, 9].

Отже, курс лікування СХВ включає велику кількість лікарських препаратів різних фармакологічних груп, яким притаманні серйозні побічні ефекти, такі як звикання, психічна залежність, нервові розлади, головний біль, запаморочення, сонливість, алергії, порушення обмінних процесів, гастропатії, диспептичні розлади і негативний вплив на печінку, нирки, систему крові та ін.

Перспективним напрямком покращення фармакотерапії СХВ є застосування комбінованих лікарських форм, які впливають на різні етапи перебігу патологічного процесу. В якості елементу комплексного лікування хворих на СХВ успішно виступає гомеопатична терапія, яка є безпечною, ефективною та максимально індивідуальною. Покращуючи якість життя хворого, гомеопатичні препарати чинять комплексну позитивну дію на весь організм у цілому. Їх можна застосовувати на протязі тривалого часу без розвитку побічних ефектів у будь-якому віці. Тим більше, що є повідомлення про певну користь гомеопатичних лікарських засобів при лікуванні СХВ [5, 6, 9, 10]. У США, Німеччині, Англії та Росії гомеопатичні лікарські засоби входять у схему лікування СХВ разом з алопатичними препаратами [1, 4, 6, 7].

Аналізуючи дані літератури, можна зробити висновок, що, як правило, призначаються моно-препарати у різних розведеннях (табл. 1) [5, 6, 10]. В останній час з'явилися комплексні гомеопатичні препарати, призначенні для лікування СХВ, але їх дуже мало — це два російських препарати, не зареєстровані в Україні (табл. 2). Також лікарі часто використовують комплексні гомеопатичні препарати фірми “Хеель” (Германія), такі як “Коензим композитум”, “Дискус композитум”, “Убіхіон композитум”, “Енгістол”, “Ехінацея композитум”, які не призначенні для лікування саме

Таблиця 1

Вплив гомеопатичних монопрепаратів на симптоматичні прояви синдрому хронічної втоми

Препаратор	Втома	Погіршення пам'яті	Безсоння	Депресія	Нервове виснаження	Емоційна нестійкість	Слабкість	Міалгії	Артралгії	Збільшення лімфатичних вузлів	Біль у горлі
Acidum picricum X6, C3	+	+						+	+		
Arsenicum album C30	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+
Nux vomica C30	+		+	+	+	+		+	+		+
Argentum nitricum X300, C12		+	+	+	+		+		+		+
Acidum phosphoricum X30, C15	+	+	+	+	+	+	+				
Lycopodium X6, C5, C200	+	+	+	+		+		+	+		+
Lachesis X30, C15		+	+	+	+	+	+			+	+
Bryonia C30	+		+	+	+			+	+	+	
Chininum arsenicosum C200	+		+	+	+	+	+			+	
Acidum nitricum C200		+		+		+	+	+	+	+	
Belladonnae C200		+	+		+	+		+		+	+
Pulsatilla C200			+	+	+		+		+		+

Таблиця 2

Порівняльна характеристика складу комплексних гомеопатичних препаратів для лікування синдрому хронічної втоми

Компоненти	Aurum jodatum	Berberis	Inula	Thuja	Echinacea	Cimicifuga	Sepia	Lycopodium	Digitalis	Aurum metallicum	Acidum phosphoricum	Hinimum arsenicosum	Zincum valerianicum	Hepar sulfur	Stanum metallicum
Гомеопатичні препарати															
Берталіс (Едас-155) (Едас-995) (Едас, Москва)	C6	C3	C3	C3	C3	C6	C6	C6	C6						
Імуніум-клінік (Фітасинтекс, Москва)					D6 D12 D30					D6 D12 D30	D6 D12	D12 D30	D6	D12	D30

СХВ, але добре допомагають в якості допоміжної терапії [1, 4].

Отже, ринок гомеопатичних препаратів для лікування СХВ представлений в основному монопрепаратами, а частка комплексних препаратів досить мала.

Враховуючи те, що при СХВ патологічний процес торкається багатьох органів та систем, лікування комплексними гомеопатичними препаратами буде мати ряд переваг. По-перше, окремі компоненти підбираються так, щоб своєю дією оптимально доповнювати один одного, при цьому ефект їх застосування слід вважати результатом взаємодії речовин, які входять до їх складу. По-друге, комплексні гомеопатичні препарати звичайно створюються на основі добре вивчених гомеопатичних ліків, дія яких підтверджена клінічними дослідженнями. По-третє, поєдання в одному препараті декількох речовин, які впливають на різні ланки патологічного процесу, дозволяє істотно зменшити вартість лікарського засобу та всього курсу лікування в цілому. Важливим є те, що комплексні гомеопатичні препарати добре поєднуються з іншими методами лікування і можуть застосовуватися тривалий час, без негативного впливу на організм у цілому. Для призначення таких препаратів не обов'язкове детальне знання гомеопатичного методу лікування, що полегшує роботу лікарів-алопатів [3].

У зв'язку з тим, що активність багатьох гомеопатичних препаратів досить широка і спрямована на усунення цілого ряду симптомів, які виявляються при СХВ (табл. 1), видається доцільним створення нових вітчизняних препаратів полівалентної дії, здатних без ускладнень лікувати СХВ та застосовуватися для профілактики у дорослих і дітей [5, 6, 10]. Це є надзвичайно актуальним питанням сучасної фармації, тому наші дослідження спрямовані на розробку комплексного гомеопатичного препарату для лікування саме СХВ.

#### ВИСНОВКИ

1. У процесі тривалого лікування хворі на СХВ отримують велику кількість алопатичних препаратів різних фармакологічних груп, які мають велику кількість побічних ефектів і ведуть до багатьох ускладнень.

2. Літературні дані свідчать про ефективність гомеопатичних монопрепаратів у лікуванні СХВ, їх відносну безпечність, можливість тривалого прийому у хворих різних вікових груп, дешевизну у порівнянні з імпортними лікарськими засобами.

3. В Україні не зареєстровано жодного комплексного гомеопатичного засобу для лікування СХВ, тому існує необхідність розробки нових гомеопатичних препаратів, спрямованих на терапію даної патології.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Анисимова О.О., Коробко Е.Г. // Рос. аптеки. — 2004. — №11. — С. 5-8.
2. Малашенкова И.К., Дидковский Н.А. // РМЖ. — 1997. — №5 (12). — С. 756-762.
3. Мухин С.Н. // Фарміндекс-практик. — 2001. — №2. — С. 72-76.
4. Стеблюк В.В., Татарчук Т.Ф., Лобода Т.М. // Эндокринная гинекология. Ч. 1. — К., 2003. — С. 227-240.
5. Todd Гувер // Homeopathy Today. — 2004. — №8. — С. 10-12.
6. Финберг Е.Ф. Синдром хронической усталости — новая болезнь или “Deja vu”? Гомеопатическая терапия в лечении больных с синдромом хронической усталости. // Збір. доп. III з їзды гомеопатів України. — К., 2007. — С. 41-49.
7. Petrie K.J., Sivertsen B., Hysing M et al. // J. Psychosom. Res. — 2001. — Vol. 51 (1). — P. 395-401.
8. Straus S.E. // BMJ. — 2002. — Vol. 324. — P. 124-125.
9. Whiting P., Bagnall A.M., Sowden A.J. et.al. // JAMA. — 2001. — Vol. 286. — P. 520-527.
10. Weatherley-Jones E., Nicholl J.P., Thomas K.J. et al. // J. Psychosom. Res. — 2004. — Vol. 56. — P. 189-197.

УДК 615.451.014:615.015.32:616-009:615.322:549  
**ФАРМАКОТЕРАПИЯ СИНДРОМА ХРОНИЧЕСКОЙ УСТАЛОСТИ: ВОЗМОЖНОСТИ АЛОПАТИИ И ГОМЕОПАТИИ**

Е.А.Гайдукова, С.А.Тихонова, А.И.Квитчата

Изучены возможности аллопатического и гомеопатического методов лечения больных синдромом хронической усталости (СХУ). Ни один из ныне существующих аллопатических методов лечения СХУ не является полностью патогенетически обоснованным и доказательно эффективным. Путем анализа данных литературы оценены возможности лечения больных этой патологией с помощью гомеопатических лекарственных средств.

UDC 615.451.014:615.015.32:616-009:615.322:549  
**THERAPY OF CHRONIC FATIGUE SYNDROME: POSSIBILITIES OF ALLOPATHIC METHODS AND HOMOEOPATHY**

Ye.A.Gaydukova, S.A.Tikhonova, A.I.Kvitchataya

Possibilities of allopathic and homoeopathic methods of treatment of patients by the chronic fatigue syndrome (CFS) come into question in the article. none of now existent allopathic methods of treatment of CFS is fully anisotropic grounded and evidential effective. Analyzing these literatures, possibilities of treatment of patients by this pathology are estimated by homoeopathic medications.

*Рекомендована д.м.н., професором С.Ю.Штриголем*

УДК 615.216.2.57.089.5.00.5

## ПОШУК БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН ЗІ СТРЕСПРОТЕКТИВНОЮ АКТИВНІСТЮ В РЯДУ НОВИХ ПОХІДНИХ 2-ОКСОІНДОЛІН-3-ГЛЮКСИЛОВОЇ КИСЛОТИ

Р.В.Луценко, Т.О.Дев'яткіна, О.М.Важнича, В.В.Болотов, С.В.Колісник

Українська медична стоматологічна академія  
Національний фармацевтичний університет

**У дослідах на 50 білих щурах-самцях досліджено антистресорну активність 3-х нових похідних 2-оксоіндолін-3-глюксилової кислоти. Показано, що субстанція №18 виявила максимальну протективну дію на загально-соматичні зрушення і процеси перекисного окиснення ліпідів за умов гострого іммобілізаційного стресу. Двоє інших похідних були менш активними.**

Відомо, що головним завданням фармакології є створення нових більш ефективних лікарських засобів, яке, зазвичай, починається з синтезу хімічних сполук. Українськими вченими синтезовано ряд похідних 2-оксоіндолін-3-глюксилової кислоти, у яких виявлено значну біологічну активність. Ці сполуки мають антигіпоксичну, антирадикальну та антиоксидантну активність у дослідах *in vivo* та *in vitro* [8]. За умов гострої нормобаричної гіпоксії 7 біологічно активних речовин (БАР) з числа похідних 2-оксоіндолін-3-глюксилової кислоти виявили антигіпоксичну активність більшу за таку в мексидолу [2]. Антиоксидантна дія часто поєднується з антистресорною активністю і є передумовою останньої [1, 3, 10, 11]. Це дало можливість припустити існування стреспротективних властивостей у похідних 2-оксіндolu, які раніше з такої позиції не досліджувались.

Мета роботи — скринінг БАР зі стреспротективними властивостями серед похідних 2-оксоіндолін-3-глюксилової кислоти.

### Матеріали та методи

У дослідах *in vitro* вивчено 3 БАР з ряду похідних 2-оксіндolu під умовами номерами 2, 16, 18.

Експерименти виконані на статевозрілих білих щурах-самцях лінії Вістар масою 200-250 г. Для моделювання стресорного ушкодження у щурів був обраний гострий іммобілізаційний стрес за Сельє, який відтворювали шляхом жорсткої іммобілізації щурів на спині протягом трьох годин [5]. Субстанції *ex tempore* суспендували у воді для ін'єкцій, використовуючи емульгатор “Твін-80” (1 крапля на 25 мг досліджуваної речовини) і вводили

ли тваринам у дозі 12 мг/кг маси тіла внутрішньоочеревинно за 30 хв до початку гострого стресу. Евтаназію щурів здійснювали під тіопенталовим наркозом (50 мг/кг маси тіла, внутрішньоочеревинно) через 1,5 год після завершення стресорного впливу шляхом забору крові з серця до його зупинки. Вивчали вплив БАР на відносну масу тимусу, надніркових залоз і виразкоутворення у шлунку, а також показники перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ): вміст ТБК-активних продуктів [4], активність супероксиддисмутази (СОД) [7] і каталази [6] в крові. Одержані цифровий матеріал обробляли за допомогою програми Microsoft Statistica (з використанням критерію Стьюдента *t* і критерію  $\chi^2$ ).

### Результати та їх обговорення

Розвиток стрес-синдрому супроводжувався зменшенням відносної маси тимусу в 1,4 рази ( $p<0,05$ ) і збільшенням відносної маси надніркових залоз у 2 рази ( $p<0,01$ ) порівняно з інтактними тваринами (табл. 1). За цих умов у 100% щурів розвивались виразково-ерозивні ушкодження слизової оболонки шлунка, 2,5 виразки на одного щура.

Перебіг стрес-синдрому характеризувався активацією процесів пероксидації і порушенням антиоксидантного захисту (табл. 2). Про це свідчило вірогідне зростання в сироватці крові вмісту ТБК-активних продуктів у 2,2 рази ( $p<0,01$ ), підвищення активності каталази в 1,9 рази ( $p<0,02$ ) і зниження активності СОД в 1,5 рази ( $p<0,001$ ).

БАР №18 при гострому стресі запобігала розвитку тріади Сельє, а саме, підвищувала відносну масу тимусу в 1,5 рази ( $p<0,05$ ), нормалізувала відносну масу надніркових залоз і цілком попереджувала розвиток виразкоутворення в шлунку тварин порівняно зі стресом без фармакологічної корекції (див. табл. 1).

Запобіжне введення субстанції №18 сприяло зниженню в крові вмісту ТБК-активних продуктів у 2 рази ( $p<0,02$ ) порівняно з показниками при стресі без введення БАР (див. табл. 2). Це супроводжувалось нормалізацією активності антиокси-

Таблиця 1

Вплив похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти на показники тріади Сельє при гострому стресі (кількість спостережень — 10)

Показники	Відносна маса		Ушкодження слизової оболонки шлунка	
	тимус	надніркові залози	частота, %	множинність
1. Інтактні	0,061±0,007	0,013±0,008	0	0
2. Стрес	0,043±0,009*	0,027±0,001*	100*	2,5*
3. Стрес + БАР №2	0,046±0,002	0,024±0,002	70	2
4. Стрес + БАР №16	0,062±0,006**	0,023±0,003	40	0,7
5. Стрес + БАР №18	0,062±0,01**	0,016±0,001**	0**	0**

Примітки: (у табл. 1 і 2)

1) \* —  $p<0,05$  у порівнянні з інтактними тваринами (контроль);

2) \*\* —  $p<0,05$  у порівнянні зі стресом.

Таблиця 2

Вплив похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти на показники ПОЛ при гострому стресі (кількість спостережень — 10)

Показники	ТБК-активні продукти, мкмоль/л	Каталаза, ммоль/хв · г	СОД, % гальмування
1. Інтактні	0,021±0,002	0,081±0,007	85,1±4,3
2. Стрес	0,046±0,006*	0,15±0,017*	56,7±4,2*
3. Стрес + БАР №2	0,045±0,005	0,14±0,008	64,7±6,4
4. Стрес + БАР №16	0,036±0,002**	0,12±0,007	78,2±5,7**
5. Стрес + БАР №18	0,023±0,003**	0,074±0,004**	84,2±7,1**

дантических ферментів (СОД і каталази) у крові порівняно зі стресом без введення БАР.

Профілактичне введення БАР №16 вірогідно запобігало зменшенню відносної маси тимусу ( $p<0,05$ ), викликало тенденцію до зменшення відносної маси надніркових залоз порівняно з таким за умов гострого стресу і зменшувало виразкоутворення в шлунку щурів (див. табл. 1). Виразки спостерігались у 40% тварин даної групи, а їх множинність складала 0,7 виразки на одного щура.

Застосування речовини №16 викликало зниження в сироватці крові вмісту ТБК-активних продуктів у 1,7 рази ( $p<0,05$ ) і підвищення активності СОД в 1,4 разів ( $p<0,05$ ) (див. табл. 2). При цьому БАР №16 не впливала на активність каталази порівняно зі стресом без корекції.

При профілактичному введенні БАР №2 не спостерігалось вірогідного впливу на показники тріади Сельє порівняно з патологічним фоном (див. табл. 1).

Речовина №2 вірогідно не впливала на показники ПОЛ і антиоксидантного захисту в крові порівняно зі стресом без корекції (див. табл. 2).

Як бачимо, отримані результати свідчать, що найбільшу стреспротективну активність виявила БАР №18, яка рівною мірою запобігала розвитку як післястресорної інволюції тимусу, гіпертрофії надніркових залоз і виразкоутворенню в шлунку,

так і активації ПОЛ та змінам активності антиоксидантних ферментів у крові на фоні гострого стресу.

При цьому БАР №16 виявила меншу активність за умов модельної патології. На відміну від БАР №18 вона вірогідно не впливала на відносну масу надніркових залоз і не попереджала виразкоутворення в шлунку. Також субстанція №16 не впливала на активність антиоксидантного ферменту каталази в крові при гострому стресі.

Профілактичне введення БАР №2 на відміну від БАР №18 вірогідно не впливало на розвиток тріади Сельє і процеси пероксидації в крові.

Таким чином, антистресорна активність похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти, на нашу думку, залежить від структури алкільного радикалу, як це виявлено при дослідженні антигіпоксичної і діуретичної активності БАР з цієї групи [9].

#### ВИСНОВКИ

1. Похідні 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти є перспективним класом сполук для пошуку серед них БАР, які виявляють антистресорну і антиоксидантну дію.

2. Найбільшу антистресорну активність при профілактичному введенні виявила БАР №18 у дозі 12 мг/кг за умов гострого іммобілізаційного стресу.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Абрамченко В.В. Антиоксиданты и антигипоксанты в акушерстве. (*Оксидативный стресс в акушерстве и его терапия антиоксидантами и антигипоксантами*). — С.Пб.: Изд-во ДЕАП, 2001. — 400 с.
2. Березнякова М.Є., Торяник Е.Л., Шевцов І.І. та ін. // Проблеми екології та медицини. — 2005. — Т. 9, №3-4. — С. 14-15.
3. Важничая Е.М., Девяткина Т.А. Ноотропы и система крови в условиях стресса. — Полтава: Полимет, 2002. — 160 с.
4. Гаврилов В.Б., Гаврилова А.Р., Мажуль Л.М. // Вопр. мед. химии. — 1987. — Т. 33, №1. — С. 118-122.
5. Горизонтов П.Д., Белоусова О.И., Федотова М.И. Стресс и система крови. — М.: Медицина, 1983. — 240 с.
6. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. // Лабораторное дело. — 1988. — №1. — С. 16-19.
7. Сирота Т.В. // Вопр. мед. химии. — 1999. — Т. 45, Вып. 3. — С. 263-272.
8. Торяник Е.Л., Березнякова М.Є., Шевцов І.І. та ін. // Проблеми екології та медицини. — 2005. — Т. 9, №5-6. — С. 6-7.
9. Шевцов І.І., Березняков В.І., Торяник Е.Л., Колісник С.В. // Мед. хімія. — 2006. — Т. 8, №1. — С. 67-71.
10. Ester M., Lambert G., Kaye D. et al. // Biogerontol. — 2002. — Vol. 3, №1-2. — P. 45-49.
11. Hu Y., Cardounel A., Gursoy E. et al. // Biochem. Pharmacol. — 2000. — Vol. 59, №7. — P. 753-762.

УДК 615.216.2.57.089.5.00.5

ПОИСК БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ СО СТРЕССПРОТЕКТИВНОЙ АКТИВНОСТЬЮ В РЯДУ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 2-ОКСОИНДОЛИН-3-ГЛИОКСИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

Р.В.Луценко, Т.А.Девяткина, Е.М.Важничая, В.В.Болотов, С.В.Колесник

В опытах на 50 белых крысах-самцах исследована антистрессорная активность 3-х новых производных 2-оксоиндолин-3-глиоксиловой кислоты. Показано, что субстанция №18 оказывала максимальное протективное действие на общесоматические сдвиги и процессы перекисного окисления липидов в условиях острого иммобилизационного стресса. Двое других производных были менее эффективными.

UDC 615.216.2.57.089.5.00.5

SCREENING OF BIOLOGICALLY-ACTIVE SUBSTANCES WITH STRESSPROTECTIVE ACTIVITY AMONG NEW DERIVATIVES OF 2-OXOINDOLIN-3-GLIOXILIC ACID

R.V.Lutsenko, T.A.Devyatkina, Ye.M.Vazhnichaya, V.V.Bolotov, S.V.Kolesnik

In experiments on 50 albino male rats it is investigated the antistressor activity of 3 new derivatives of 2-oxoindolin-3-glioxilic acid. It is shown, that substance №18 manifested maximal protective effect concerning somatic disturbances and processes of lipids peroxidation under the conditions of acute immobilization stress. Two other derivatives were less active screening of biologically active substances with stress-protective activity among new derivatives of 2-oxoindolin-3-glioxilic acid.

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

УДК 547.963.1:615.43

## ДОСЛІДЖЕННЯ ВЗАЄМОДІЇ З ЛЕКТИНАМИ ВУГЛЕВОДІВ, ЯКІ ЧАСТО ЗУСТРІЧАЮТЬСЯ В РОСЛИННИХ ГЛІКОЗИДАХ

В.О.Антонюк, Л.В.Панчак

Інститут біології клітини НАН України

**Дослідження взаємодія вуглеводів, які часто зустрічаються в рослинних глікозідах з деякими рослинними і грибними лектинами, дані про взаємодію з якими відсутні у літературі. До таких належать D-ксилоза, L-рамноза, L-арабіноза, D-глюкуронова і D-галактуронова кислоти, 2-дезоксиглюкоза, D-рибоза та деякі інші. У роботі використані відомі лектини, а також малодосліджені і неописані раніше. Отримані деякі нові дані про взаємодію лектинів з вуглеводами. Зроблено висновок, що еритроцити як тестова система при пошуку лектинів, специфічних до вуглеводів рослинних глікозидів, у цілому є малопридатні. Обговорюються можливості інших тестових систем і підходів для пошуку лектинів.**

Лектинами називають білки або глікопротеїни природного походження, які селективно зв'язують вуглеводи, не викликаючи при цьому їх хімічних перетворень. Лектини — могутній інструмент для дослідження вуглеводів і їхніх похідних як у розчинах, так і на поверхні клітини. Їх широко використовують у препаративних і аналітичних цілях у біохімії, клітинній біології, імунології і споріднених науках, передусім при дослідженні глікокон'югатів [1, 2, 3, 12]. Сфера застосування лектинів щоразу розширяється, а її потенціал дедалі зростає. Лектини також можуть знайти застосування для розділення та аналізу різноманітних рослинних глікоzидів. У той же час успіхи у застосуванні лектинів у цьому напрямку поки що доволі скромні. Це пояснюється багатьма причинами. Наземо лише декілька з них. По-перше, відомо небагато лектинів, які є високоселективними до моносахаридів, більшість з яких взаємодіє з доволі широкою групою вуглеводів, відрізняючись від них лише ступенем афінності. Тому застосування таких лектинів не дає відчутної переваги над існуючими методами аналізу. По-друге, застосування лектинів має певні обмеження (їх можна застосовувати лише у водних розчинах у діапазоні pH 6-8 та 0-+40°C у відсутності детергентів, іонів важких металів тощо). По-третє, чисті та очищені лектини є достатньо дорогими реакти-

вами. По-четверте, аналіз літературних відомостей відносно вуглеводної специфічності досліджених лектинів вказує на відсутність даних про взаємодію їх з вуглеводами, які найчастіше зустрічаються в рослинних глікоzидах. До таких належать D-глюкоза, D-ксилоза, L-рамноза і L-арабіноза, D-глюкуронова і D-галактуронова кислоти, 2-дезоксиглюкоза, D-рибоза та ряд інших. Метою нашого дослідження була ліквідація цієї прогалини у знаннях відносно вуглеводної специфічності відомих та деяких малодосліджених і недослідженіх лектинів.

### Матеріали та методи

У роботі використовували лектини виробництва НВК “Лектинотест” м. Львів, а також деякі вперше одержані нами та маловідомі лектини.

Вуглеводну специфічність лектинів визначали за допомогою реакції пригнічення вуглеводами гемаглутинізації. За допомогою ступінчастого розведення вуглеводу визначали його мінімальну концентрацію, яка повністю пригнічує активність лектину з титром 1:4, що є характеристикою ступеня афінності вуглеводу до лектину [4].

Для характеристики вуглеводної специфічності лектинів було використано: D-глюкозу, D-галактозу, (“Союзхимреактив”), D-ксилозу,  $\beta$ -метил-D-ксилозопіранозид (“Fluka”, Швейцарія),  $\alpha$ - і  $\beta$ -метил-D-галактозиди, L-рамнозу, 2-ацетамідо-D-галактопіранозид та 2-ацетамідо-D-глюкопіранозид (“Chemapol”, Чехія), D-рибозу (виробництва Братиславського хімічного інституту), D-глюкуронову та D-галактуронову кислоту (“BDH Biochemicals”, Лондон);  $\alpha$ -метил-L-рамнопіранозид одержували по методу, описаному раніше [5].

### Результати та їх обговорення

Відбір лектинів, у яких визначалась вуглеводна специфічність, проводився, виходячи з наступних міркувань.

А. Виходячи з загальноприйнятої класифікації лектинів за вуглеводною специфічністю.

У взаємодії лектинів з вуглеводами певні закономірності були виявлені ще в 50-их роках минулого сторіччя. Зокрема, Makela [15] першим звернув увагу на те, що найбільше значення для взає-

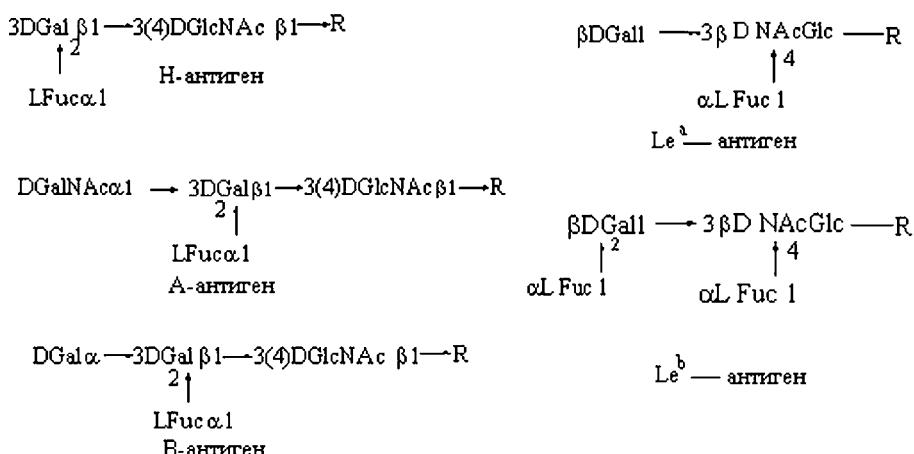


Рис. 1. Будова термінальних олігосахаридів групоспецифічних речовин крові людини

модії лектинів з вуглеводами має розміщення ОН-груп біля третього та четвертого вуглецевих атомів піранозного циклу вуглеводів. Відповідно до цього розміщення усі вуглеводи були розділені на 4 групи:

- I. 3,4-OH цис, L-форма (L-фукоза, L-галактоза);
  - II. 3,4-OH цис, D-форма (D-фукоза, D-галактоза);
  - III. 3,4-OH транс, D-форма (D-глюкоза, D-маноза);
  - IV. 3,4-OH транс, L-форма (L-глюкоза, L-маноза).

Ця класифікація не втратила свого значення і у теперішній час і лежить в основі розподілу лектинів за вуглеводною специфічністю, хоча значно доповнена і розширенна [1]. Відповідно до цієї класифікації D-ксилоза, 2-дезокси-D-глюкоза та D-глюкуронова кислота знаходяться в одній групі з D-глюкозою і D-манозою, а L-рамноза, L-арabinоза і D-галактуронова кислота знаходяться в одній групі з D-фукозою та D-галактозою. D-рибоза знаходиться в одній групі з L-фукозою та L-галактозою. Тому імовірність знаходження лектинів, специфічних до відповідних вуглеводів у цих групах, є значно вищою.

Б. З урахуванням обмежень, пов'язаних з відомостями про поширення лектинів у природі та з особливостями загальноприйнятих методик виявлення лектинів.

Найзручнішою реакцією виявлення лектинів, яку найчастіше використовують, є реакція гемаглютинації. При цьому використовують еритроцити людини різних груп, а також еритроцити деяких тварин. Зрозуміло, що цей метод дозволяє виявити лише ті лектини, які є специфічними до вуглеводів, які містяться на еритроцитарних мембраних. Найбільш багатими на вуглеводи на мембраних еритроцитів є групоспецифічні речовини та глікофорини.

Впродовж багаторічних досліджень Уоткінс, Морган і Кабат показали [6], що всі три антигени системи АВО (тобто A, B і H), а також антигени системи Льюїс  $Le^a$  і  $Le^b$  мають у загальних рисах подібну будову. Всі вони являють собою глікопро-

тейні або скоріше гліколіпіди, які містять багаточисленні олігосахаридні ланцюги. До складу цих ланцюгів входять 5 моносахаридів: D-галактоза, L-фукоза, N-ацетил-D-галактозамін, N-ацетил-D-глюкозамін та сіалова кислота. Олігосахаридні ланцюги прикріплюються до пептидного каркасу, який визначає конформацію молекули. Відмінності в серологічній специфічності антигенів A, B, H та  $Le^a$  і  $Le^b$  залежать від термінальних моносахаридів і від типу їх зв'язків (див. рис. 1).

Групоспецифічні антигени мають два майже ідентичних олігосахаридних каркаси, які вміщують дисахаридну одиницю —  $\beta$ -галактозил-N-ацетилглюкозамін. В одному випадку (ланцюг типу I) вони поєднані 1-3 зв'язком, а в іншому випадку — 1-4 зв'язком (ланцюг типу II). Групоспецифічні детермінанти антигенів A, B, H та Le<sup>a</sup> i Le<sup>b</sup> утворюються шляхом приєднання до речовини-попередника термінальних моносахаридів, що вміщує ці два типи олігосахаридних ланцюгів. Глікофорини незначно різняться за будовою, зокрема глікофо-рин A несе на собі одну N-гліканну ланку при Asn<sup>26</sup> і близько 15 O-гліканних ланок. Основний O-глікан — тетрасахарид із структурою NeuAcα2-3Galβ1-3 [NeuAc  $\alpha$  2-6] GalNAc [14].

Будова еритроцитарних антигенів тварин є в цілому подібною до такої у людини, однак відрізняється відсутністю або наявністю деяких вуглеводів або типом зв'язків між ними. Причому, чим даліше еволюційно віддалені організми, тим сильніша різниця між ними. Наприклад, до еритроцитарних антигенів людини найближчими є такі, що містяться у вищих приматів та свиней. У свиней на поверхні еритроцитів, на відміну від людських, переважає N-гліколінірамінова кислота; еритроцити кролика менш сіальовані і містять D-глюкозу; еритроцити барана є більш сіальованими за людські.

Тому за допомогою гемаглютинації відповідних еритроцитів можна виявити лектини, специфічні до вуглеводів, які містяться на них. Од-

Таблиця

## Результати дослідження вуглеводної специфічності лектинів

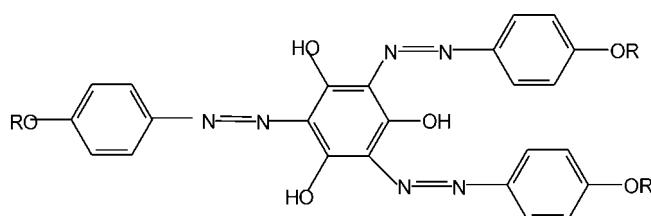
Лектин	Мінімальна концентрація вуглеводу, яка пригнічує активність 4 гемаглютинуючих одиниць лектину														
	D-Xyl	β-Me-D-Xyl	GlcUr-Ac	GalUrAc-Na	L-Ara	D-Rib	L-Rham	α-Me-L-Rham	D-Glc	2-Deoxy-Glc	D-Gal	α-Me-D-Gal	β-Me-D-Gal	NAc-D-Glc	NAc-D-Gal
RCA-120	—	—	100	6,25	3,12	—	3,12	0,39	—	—	0,78	0,78	0,39	100	25
HPL	—	—	—	—	—	—	—	—	100	—	—	—	—	12,5	6,25
ML-1	—	—	—	—	100	100	—	—	—	—	25	12,5	25	—	25
UDA	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	50	—
WGA	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	50	—
PNA	—	—	—	—	6,25	50	—	50	100	50	1,56	3,12	0,78	12,5	25
PSL	100	100	100	—	—	—	—	—	3,12	25	—	—	—	3,12	25
LCL	—	—	—	—	—	—	—	—	100	50	—	—	—	50	—
VSA	—	—	—	—	—	—	—	—	25	50	—	—	—	100	—
Con A	—	—	—	—	—	—	—	—	100	—	—	—	—	—	—
SJA	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	12,5	3,12	25	—	—
RPBA	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	12,5
CNA	25	50	—	—	6,25	—	—	12,5	25	—	0,01	0,01	0,002	—	0,005
CAtrA	100	—	—	—	12,5	100	25	50	—	—	1,56	0,78	0,78	—	0,78
VSepA	—	—	—	—	—	—	—	—	50	25	—	—	—	25	—
LSA	50	—	25	—	—	—	—	—	3,12	12,5	—	—	—	0,78	12,5
SBA	—	—	—	—	12,5	25	25	—	50	—	3,12	3,12	3,12	100	0,019
ACA	50	—	25	12,5	50	—	—	—	—	—	—	—	—	—	6,25
SNBA	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	50	25	50	—	12,5
Джакалін	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	12,5	—	—	100
CABL-2	—	—	100	—	50	12,5	6,25	—	—	—	100	100	—	100	12,5
RFA	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	100	50
LTA	—	—	100	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
LRA	—	—	100	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Примітки: скорочення, наведені в таблиці, — RCA-120 — аглютинін рицини звичайної; HPL — лектин виноградного слімака; ML-1 — лектин омелі білої; UDA — лектин кореневища кропиви дводомної; WGA — аглютинін за родків пшениці; PNA — лектин насіння арахісу; PSL — лектин гороху; LCL — лектин сочевиці; VSA — лектин віки посівні ої; Con A — конканавалін А; SJA — лектин софори японської; RPBA — лектин кори акації білої; CNA — лектин гриба грузлик а димчастого (*Clitocybe nebularis*); CatrA — лектин гриба гнойовика сірого (*Coprinus atramentarius*); VSepA — лектин насіння віки плотової; LSA — лектин чини лісової; SBA — лектин насіння сої; ACA — лектин насіння щириці хвостатої; SNBA — лектин кори бузини чорної; CABL-2 — лектин-2 кори карагани деревоподібної; Джакалін — лектин насіння хлібного дерева; RFA — лектин *Russula foetens* (плодових тіл валуя); LTA — лектин *Lactarius torminosus* (плодових тіл вовн янки); LRA — лектин *Lactarius rufus* (плодових тіл хряща-молочника гірчака). Лектини насіння гледичії (*Gleditsia triacanthos*), плодових тіл герцию коралоподібного, хряща-молочника повстистого (*Lactarius vellereus* (Fr.) Fr.), сироїжки зеленої (*Russula aeruginea* Lindb) не взаємодіяли з жодним із випробуваних вуглеводів.

нак, це не означає, що за допомогою реакції пригнічення гемаглютинації не можна визначати специфічність до вуглеводів, які відсутні на мембрanaх еритроцитів. У багатьох випадках лектини взаємодіють з певною групою вуглеводів, до яких виявляють різну афінність. Наприклад, якщо лектин взаємодіє з D-галактозою та вуглеводами цієї групи, наприклад, з L-рамнозою, то, незважаючи на відсутність останньої на еритроцитарних мембрanaх, цю взаємодію можна виявити шляхом конкурентного пригнічення гемаглютинації при додаванні L-рамнози. Зрозуміло, що таким методом не можна виявити лектини, моноспецифічні до вуглеводів, яких немає на еритроцитарних мембрanaх. Наприклад, якщо лектин взаємодіє лише з L-рамнозою, але не іншими вуглеводами цієї групи, які відсутні на мембрanaх еритроцитів, то такі лектини виявляться не будуть. Недивлячись

на це, лектини широкої специфічності представляють певний інтерес для науки і практики. На-приклад, вони можуть бути використані для виявлення тих чи інших вуглеводів у ситуації, коли інші вуглеводи, з якими взаємодіє лектин, є завідомо відсутні.

Результати дослідження вуглеводної специфічності лектинів представлені у таблиці. В цілому вони підтверджують наведені вище міркування. Аналізуючи дані таблиці, все ж можна відібрати декілька лектинів, які достатньо добре взаємодіють з вуглеводами, які часто присутні у рослинних глікозидах. Наприклад, L-рамноза достатньо добре взаємодіє з аглютиніном рицини звичайної (RCA-120) та лектином кори карагани деревовидної (CABL-2), однак, якщо для RCA-120 α-метил-L-рамнозид є ще кращим інгібітором активності, то для CABL-2, навпаки, він гірший. L-арабіноза



Антигени Яріва. R - глікозильні залишки.

Рис. 2. Принципова будова антигенів Яріва. R-глікозильні залишки.

є відносно сильним інгібітором активності для RCA-120 та лектинів арахісу (PNA) і грузлика димчастого (CNA); галактуронова кислота відносно добре взаємодіє з RCA-120 та лектином щириці хвостатої (ACA); глюкуронова кислота є помірним інгібітором лектинів щириці хвостатої (ACA) та чини лісової (LSA); лектин чини лісової відносно добре взаємодіє з 2-дезокси-D-глюкозою, що може бути використано для її виявлення. D-кайлоза є лише дуже слабким інгібітором небагатьох лектинів, можливо, лише лектин грузлика димчастого відносно сильно реагує з цим вуглеводом.

Підсумовуючи одержані результати, можна зробити наступний висновок. В цілому, хоча нами і знайдено декілька лектинів, які можуть реагувати з вуглеводами, що часто зустрічаються в рослинних глікозидах, вони не можуть повністю задовільнити необхідні потреби як у специфічності, так і в афінності до них. Тим не менше, слід сподіватися, що такі лектини у природі існують. Однак для їхнього пошуку необхідна інша тестова система. Еритроцити для цієї мети не придатні. Тому робились спроби використати замість еритроцитів інші клітини — лімфоцити, клітини пухлин, мікроорганізми, дріжджі. Недоліком використання живих клітин часто є недостатність інформації про наявність тих чи інших вуглеводів на їх поверхні або відсутність бажаних вуглеводів. Саме тому намагались створити штучні часточки з іммобілізованими вуглеводами, наприклад, часточки латексу [13]. Недоліком останніх є складність

іммобілізації потрібних вуглеводів у необхідній кількості.

Слід також зауважити, що у свій час для очистки лектинів був застосований метод преципітації за допомогою так званих “антигенів Яріва”. Антигени Яріва — синтетичні речовини на основі флогоглюцину, які вміщують три  $\beta$ -глікозильні залишки і здатні осаджувати лектини, що зв'язують вуглеводи, поєднані  $\beta$ -глікозидними зв'язками (рис. 2). Вони були запропоновані для виявлення антитіл до вуглеводів [16].

Як виявили подальші дослідження, лектини, преципітовані антигенами Яріва, досить поширені в рослинах. Вони високоглікозильовані, вміщують до 80% вуглеводної компоненти, а поліпептидна складова багата на оксипролін, серин та аланін. Серед вуглеводів переважають арабіноза та галактоза [8-11]. Однак ці роботи були виконані з іншою метою і у них мало досліджувалась вуглеводна специфічність знайдених лектинів, хоча ще в 1978 р. було виявлено, що багато рослинних глікозидів, зокрема флавоноїдів, є добрими інгібіторами преципітації лектинів, які виявляються антигенами Яріва [8]. Антигени Яріва не знайшли широкого застосування при виявленні та очистці лектинів унаслідок їх високої вартості та складності одержання.

Робились спроби застосувати дешеві речовини для виявлення лектинів методом преципітації. Наприклад, глікозильні похідні декстрану достатньої молекулярної маси специфічно преципітували лектини відповідно до їхньої вуглеводної специфічності. Для цього  $\rho$ -амінофенільні глікозиди і глікозиламіні були приєднані до окисненого періодатом декстрану T-500 прямо або через епілон-амінокапронову кислоту [9].

Таким чином, для пошуку нових лектинів специфічних до вуглеводів, характерних для рослинних глікозидів, необхідне застосування відповідної тестової системи, наприклад, штучних часточок з іммобілізованими вуглеводами відомої конфігурації та достатньою густинорою на їх поверхні або синтетичних речовин типу антигенів Яріва.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Антонюк В.О. Лектини та їх сировинні джерела. — Л.: Кварт. — 2005. — С. 554.
2. Лахтин В.М., Ямсов В.А. // Успехи химии. — 1991. — Т. 60, №8. — С. 1177-1816.
3. Луцук М.Д., Кусень С.И. // Укр. біохим. журн. — 1987. — Т. 59б, №6. — С. 3-9.
4. Луцук М.Д., Панасюк Е.Н., Антонюк В.А. и др. Методы исследования углеводной специфичности лектинов: Метод. рекоменд. — Л., 1983. — 20 с.
5. Методы химии углеводов / Пер. с англ. под ред. Н.К.Кочеткова. — М.: Мир, 1967. — 512 с.
6. Boyd W.C. Introduction to immunochemical specificity. — New York: Wiley Interscience, 1962.
7. Cerovsky V., Ticha M., Horejsi V., Kocourek J. // J. Biochem. Biophys. Methods. — 1980. — Vol. 3, №3. — P. 163-172.
8. Clarke A.E., Gleeson P.A., Jermyn M.A., Knox R.B. // Austral. J. Plant Physiol. — 1978. — Vol. 5, №5. — P. 707-722.
9. Classen B., Witthohn K., Blaschek W. // Carbohydr. Res. — 2000. — Vol. 327, №4. — P. 497-504.

10. Classen B., Blaschek W. // *Planta Med.* — 2002. — Vol. 68, №3. — P. 232-236.
11. Gao M., Showalter A.M. // *Plant J.* — 1999. — Vol. 19, №3. — P. 321-331.
12. Goldstein I.J., Hayes C. // *Adv. Carb. Chem. Biochem.* — 1978. — Vol. 35. — P. 127-340.
13. Kaul R., Read I., Mattiasson B. // *Phytochemistry.* — 1991. — Vol. 30, №12. — P. 4005-4009.
14. Lisowska E. // *Adv. Exp. Med. Biol.* — 2001. — Vol. 491. — P. 155-169.
15. Makela O. // *Ann. Med. Exp. et Biol. Fenniae.* — 1957. — Vol. 35. — Suppl. 11. — 53 p.
16. Yariv I., Rapport M.M., Liselotte Graf // *Biochem. J.* — 1962. — Vol. 85, №2. — P. 383-388.

УДК 547.963.1:615.43

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЗАЙМОДЕЙСТВИЯ С ЛЕКТИНАМИ УГЛЕВОДОВ, ЧАСТО ВСТРЕЧАЮЩИХСЯ В РАСТИТЕЛЬНЫХ ГЛИКОЗИДАХ

В.О.Антонюк, Л.В.Панчак

Исследовано взаимодействие углеводов, часто встречающихся в растительных гликозидах с некоторыми растительными и грибными лектинами, данные об взаимодействии с которыми в литературе отсутствуют. К таким принадлежат D-ксилоза, L-рамноза, L-арabinоза, D-глюкуроновая и D-галактуроновая кислоты, 2-дезоксиглюкоза, D-рибоза и некоторые другие. В работе использованы известные лектины, а также малоисследованные и неописанные ранее. Получены некоторые новые данные о взаимодействии лектинов с углеводами. Сделан вывод, что эритроциты как тестовая система при поиске лектинов, специфичных к углеводам растительных гликозидов, в целом являются малоподходящими. Обсуждаются возможности других тестовых систем и подходов для поиска лектинов.

UDC 547.963.1:615.43

THE STUDIES OF INTERACTION OF LECTINS WITH CARBOHYDRATES THAT FREQUENTLY OCCUR IN PLANT GLYCOSIDES

V.O.Antonyuk, L.V.Panchak

The studies are dedicated to the interaction of carbohydrates that frequently occur in plant glycosides with some plant and fungus lectins. The scientific literature lacks any information about the interaction mentioned above. D-xylose, L-rhamnose, L-arabinose, D-glucuronic and D-galacturonic acid, 2-deoxy-D-glucose, D-ribose and others have been under investigation. The well-known lectins, as well as lectins researched little and undescribed were used in the studies. Some new data about lectin-carbohydrate interaction have been obtained. A conclusion has been made that erythrocytes as a test system for detecting lectins that are specific for carbohydrates of plant glycosides are not practically suitable. The possibility of other test systems and approaches for searching lectins are being discussed.

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

УДК 615.22.616:127.577:121

## АНТИАРИТМІЧНА ДІЯ КОМПЛЕКСУ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН З ЧИНИ ПОСІВНОЇ

Ю.О.Чубатенко, В.А.Волковой, Н.М.Шахватова

Національний фармацевтичний університет

**У створенні нових безпечних препаратів велика роль надається препаратам рослинного походження. Актуальною проблемою сучасної фармації та медицини є пошук нових антиаритмічних засобів, які не викликають побічних ефектів. Метою даної роботи стало вивчення антиаритмічної дії комплексу біологічно активних речовин (БАР) з чини посівної. Представлені результати дослідження на моделях порушень серцевого ритму (аконітиновій, хлоридкальцієвій, хлоридбарієвій моделі). Встановлено, що комплекс БАР з чини посівної в умовнотерапевтичній дозі 40 мг/кг скорочує тривалість аритмії, зменшує процент смертності дослідних тварин.**

Порушення серцевого ритму — це найбільш часті важкі ускладнення серцево- судинних захворювань і як самостійна нозологічна форма та ускладнення ряду захворювань, зокрема інфаркту міокарда, воно залишається головною причиною смерті хворих.

У зв'язку з цим актуальною проблемою експериментальної фармакології є пошук нових антиаритмічних препаратів, які не викликають побічної дії [1, 2, 8, 14]. Препарати рослинного походження у цьому плані становлять особливий інтерес.

Об'єктом наших досліджень став комплекс біологічно активних речовин (БАР), виділений з чини посівної на кафедрі фармакогнозії Національного фармацевтичного університету (зав. кафедри професор В.М.Ковалев).

Мета роботи — експериментальне вивчення антиаритмічної дії рослинного комплексу БАР з чини посівної.

### Матеріали та методи

До виникнення аритмії призводять не тільки порушення функції самого міокарда, але й різні функціональні, нервові та нейрогуморальні розлади. Цим зумовлено той факт, що нормалізуючий вплив на порушення ритму серцевої діяльності можуть чинити речовини, які відносяться до різних класів хімічних сполук і належать до різних фармакологічних груп [4, 6, 9].

Серед кардіологів визначається класифікація, запропонована чверть віку тому Vaughan-Williams (1984) в модифікації Harrison D.S. (1985) і Opie (1986), відповідно до якої існує чотири класи антиаритмічних засобів [5, 10, 18]. Ця класифікація базується на електрофізіологічних особливостях впливу антиаритмічних препаратів на ізольований невидозмінений препарат серцевої тканини, враховує механізм дії препаратів і найбільш повно відображає весь комплекс їх фармакологічних властивостей.

Антиаритмічну дію комплексу БАР з чини посівної вивчали на моделях порушення серцевого ритму (аконітиновій, хлоридкальцієвій, хлоридбарієвій) шляхом внутрішньовенного введення аконітин-сульфату у дозі 40 мкг/кг маси тіла, кальцію хлориду — 200-250 мг/кг, барію хлориду — 4 мг/кг [3, 11, 14, 15, 16].

Експериментальну модель аконітинової аритмії відтворювали на наркотизованих щурах (гексенал у дозі 60 мг/кг підшкірно) (n=40) лінії Вістар масою 180-220 г.

Аконітин-сульфат вводили щурам внутрішньовенно у дозі 40 мкг/кг, що викликало появу аритмії через 2-3 хв, яка тривала в середньому 1,5-2 години. ЕКГ реєстрували через 3 хв в II-ому стандартному відведенні до 2-ї години включно. Комплекс БАР з чини посівної та препарати порівняння новокайнамід і аймалін уводили за 5 хв до аконітину в ефективних дозах.

Другу експериментальну модель аритмії викликали внутрішньовенным уведенням наркотизованім щурам хлориду кальцію (10% розчину) у дозі 200 мг/кг. Комплекс БАР та препарати порівняння вводили внутрішньовенно за 5 хв до кальцію хлориду в ефективних дозах.

Хлоридбарієву аритмію відтворювали на кролях (n=5) масою 3,0-3,5 кг, яким уводили 2% розчин барію хлориду в краєву вену вуха у дозі 4 мг/кг на протязі 1 хв. У відповідь на внутрішньовенне введення BaCl<sub>2</sub> після латентного періоду за декілька секунд з'являються порушення серцевого ритму у вигляді поліфокальної екстрасистолії, яка продовжувалась 15 хв. ЕКГ реєстрували в 2-му стандартному відведенні. Потім після

Таблиця 1

Антиаритмічна активність комплексу БАР з чини посівної на моделі аконітінової аритмії ( $M \pm m$ )

Об'єкт дослідження	Початок аритмії, хв	Тривалість аритмії, хв	Летальність, %
Контроль	2,39±0,16	18,26±1,02	100
Новокаїнамід+аконітин	6,31±1,03	18,11±1,45	50
Аймалін+аконітин	3,45±1,06	14,18±2,01	60
Комплекс БАР+аконітин	8,12±1,01	8,04±1,07	10

Примітка:  $p < 0,05$  в порівнянні з контрольними даними.

Таблиця 2

Антиаритмічна активність комплексу БАР з чини посівної на моделі хлоридкальцієвої аритмії ( $M \pm m$ )

Об'єкт дослідження	Початок аритмії, хв	Тривалість аритмії, хв	Летальність, %
Контроль	4,24±1,16	58,16±3,42	40
Новокаїнамід+CaCl <sub>2</sub>	7,04±2,13	43,12±2,18	20
Аймалін+ CaCl <sub>2</sub>	5,32±1,59	45,32±3,01	30
Комплекс БАР+ CaCl <sub>2</sub>	9,16±1,08	22,13±2,04	5

Примітка:  $p < 0,05$  в порівнянні з контролем та вихідними даними.

реєстрації ЕКГ на 1-2-10 хв після барію хлориду вводили комплекс БАР з чини посівної у дозі 40 мг/кг за 15 с. Реєстрували ЕКГ кожної хвилини на протязі 15 хв.

Препаратором порівняння на моделі хлоридбарієвої аритмії був сематилід, який вводили кролям ( $n=5$ ) у дозі 5 мг/кг після попередньої ін'екції барію хлориду. Критерієм ефективності досліджуваного

препарату були початок і тривалість аритмії, процент смертності, динаміка ЕКГ [11, 13, 18, 19].

#### Результати та їх обговорення

Аналіз одержаних результатів на аконітіновій моделі аритмії (табл. 1, рис. 1) показав, що комплекс БАР з чини посівної сприяє більш пізньому початку аритмії в порівнянні з новокаїнамідом та аймаліном на 1,87 і 4,67 хв відповідно. Тривалість

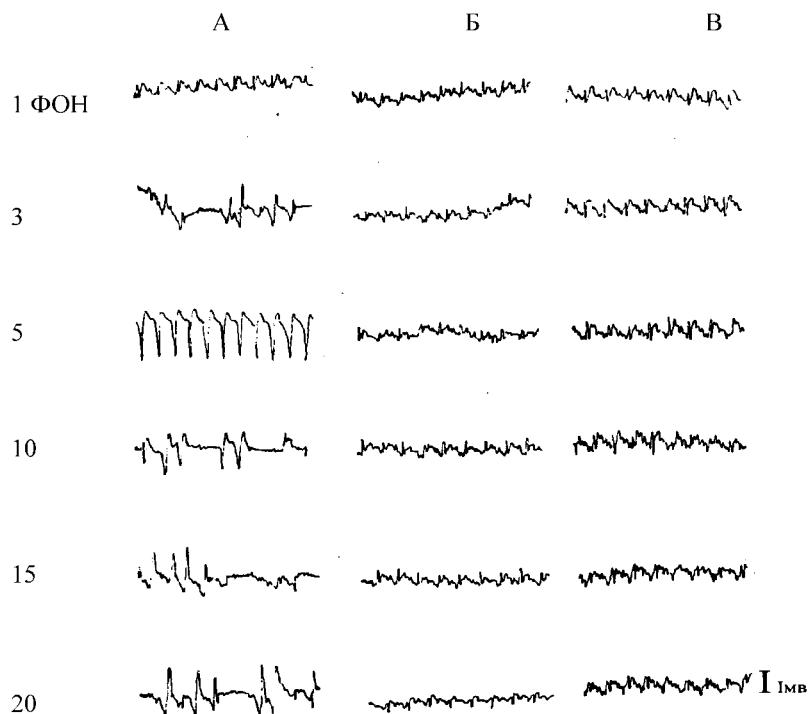


Рис. 1. Вплив комплексу БАР з чини посівної на аритмію, викликану аконітін-сульфатом у анестезованіх щурів.  
А) Розвиток порушення ритму серця під впливом аконітіну; Б) Попереджуальна дія комплексу БАР у дозі 30 мг/кг;  
В) Попереджуальна дія комплексу БАР у дозі 40 мг/кг; Зверху вниз: через 1-, 3-, 5-, 10-, 15- і 20 хв після введення аконітіну.

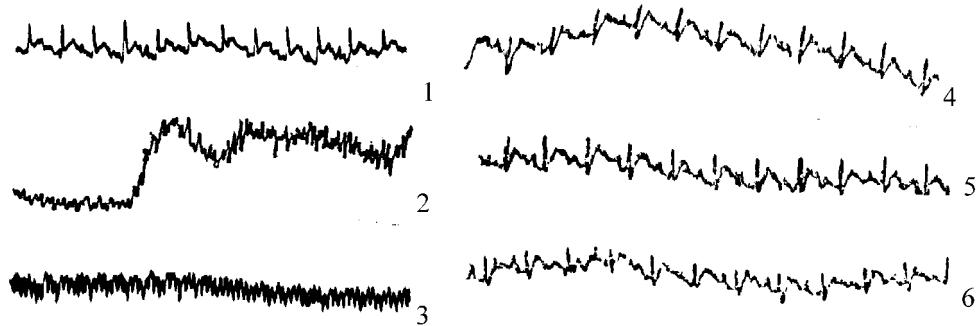


Рис. 2. Вплив комплексу БАР на хлоридкальцієву аритмію.

1 — вихідна ЕКГ; 2, 3 — фрагмент безперервного запису ЕКГ, проведеноого на 1-й хвилині відразу після введення хлориду кальцію; 4 — вихідна ЕКГ; 5 — ЕКГ через 1 хв після введення комплексу БАР; 6 — ЕКГ через 1 хв після введення хлориду кальцію.

Таблиця 3

Антиаритмічна активність комплексу БАР з чини посівної на моделі хлоридбарієвої аритмії ( $M \pm m$ )

Об'єкт дослідження	Початок аритмії, хв	Тривалість аритмії, хв	Летальність, %
Контроль	2,16±1,05	25,12±2,01	50
Сематилід+BaCl <sub>2</sub>	5,28±1,47	14,05±1,83	30
Комплекс БАР+BaCl <sub>2</sub>	8,11±1,02	8,02±1,06	10

Примітка:  $p < 0,05$  в порівнянні з контролем та вихідними даними.

аритмії зменшувалась у 2,25 і 1,84 рази, а процент загибелі експериментальних тварин ставав нижче у 5 і 6 разів у порівнянні з новокайнамідом і аймаліном відповідно.

Таким чином, комплекс БАР з чини посівної перевищує за активністю препарати порівняння на даному виді аритмії і можна сказати, що він проявляє властивості антиаритміків I класу і має значну терапевтичну ширину.

З наведених даних в табл. 2 і на рис. 2 видно, що попереднє введення комплексу БАР з чини посівної на хлоридбарієвій моделі сприяє більш пізньому початку аритмії в порівнянні з новокайнамідом і аймаліном на 2,12 і 3,80 хв відповідно, тривалість аритмії зменшилась у 1,9 і 2,04 рази відповідно. Найбільш суттєвим з порівнюваних показників є зменшення процента смертності тварин у 5 разів у порівнянні з аймаліном і у 4 рази у порівнянні з новокайнамідом.

Вищі дози (250-400 мг/кг) хлориду кальцію викликають аритмії, які найбільш важкі і мало піддаються впливу антиаритмічних засобів. Летальні порушення серцевого ритму виникають як у результаті безпосереднього впливу хлориду кальцію на мембрани, так і опосередковано через активацію в симпатичній іннервації серця.

Відомо, що аритмогенний ефект барію хлориду пов'язаний зі зменшенням калієвої провідності,

тому хлоридбарієва модель аритмії розглядається адекватною для прояву властивостей антиаритміків 3-го класу [6].

За даними табл. 3, сематилід повністю усунив аритмію з 6-ї по 8-у хв після його введення (з 8-ї по 10-у хв після введення барію хлориду). Далі на 9-й хв аритмія знову відновилася і продовжувалася до кінця 15-ї хв. Терапевтичним ефектом вважали відсутність порушень серцевого ритму в період спостереження до 15 хв після введення барію хлориду. Ефект наставав через 5-6 хв, тривалість якого була від 2 до 7 і більше хвилин. Необхідно відмітити, що тривалість ефекту в ряді досліджень комплексу БАР з чини посівної була набагато більшою, ніж у сематиліду.

Таким чином, комплекс БАР з чини посівної проявляє виразні властивості антиаритміків 3-го класу, причому досліджувана сполука перевищує за ефективністю еталонний препарат даного класу — сематилід.

#### ВИСНОВОК

Результати проведених досліджень на аконітиновій, хлоридкальцієвій та хлоридбарієвій моделях порушень серцевого ритму свідчать про те, що комплекс БАР з чини посівної проявляє антиаритмічну дію і в подальшому може стати джерелом створення антиаритмічного препарату.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Абдалла Аднан, Мазур Н.А., Шестакова Н.В., Сумароков А.Б. // Кардиол. — 1991. — Т. 30, № 1. — С. 95-100.
2. Викторов А.П. // Врачебное дело. — 1991. — № 11. — С. 6-10.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекоменд. / За ред. чл.-кор. О.В. Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — С. 212-214.

4. Дощічин В.Л. *Лечение аритмий сердца.* — М.: Медицина, 1993. — 320 с.
5. Експериментальне вивчення антиаритмічних та антифібріляторних лікарських засобів / Н.О.Горчакова, І.С.Чекман, І.А.Зупанець та ін. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекоменд. / За ред. чл.-кор. О.В.Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — С. 210-222.
6. Каверина Н.В. // *Эксперим. и клин. фармакол.* — 1994. — №6. — С. 12-15.
7. Кечкер М.И. Электрокардиографические заключения и краткое описание изменений ЭКГ. — М.: Оверлей, 1993. — 95 с.
8. Малая Л.Т., Латогус И.К., Микляев И.Ю., Визир А.Д. Ритмы сердца. — Х.: Основа, 1993. — 656 с.
9. Розен М.Н. // *Кардиол.* — 1996. — №6. — С. 19-27.
10. Сравнительная оценка противофибрилляторной эффективности антиаритмических препаратов I класса / И.Л.Чередник, Ю.Р.Шейх-Заде, П.А.Галенко-Ярошевский, А.И.Ханкоева // Тез. докл. VI Рос. нац. конгр. — М., 1999. — С. 74.
11. Электрофизиологические эффекты нового антиаритмического препарата с противоишемическими свойствами брадизола / Н.В.Каварина, Т.Г.Чичканов, В.В.Лысковец и др. // Человек и лекарство: Тез. докл. IX Рос. нац. конгр. — М., 2002. — С. 622.
12. Hondenghem L.M. // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 1992. — Vol. 20. — P. 517-522.
13. Hondenghem L.M., Shyders D.J. // *Circulation.* — 1990. — Vol. 31. — P. 686-690.
14. Meinertz T., Hofmann T., Hohulozer S. // *Herz.* — 1997. — Sept. — Vol. 16, №1. — P. 314-317, 323.
15. Moore E.N. // *J. Am. Cardiol.* — 1993. — Vol. 72. — P. 48-98.
16. Reiffel J.A., Estes N.A.M., Waldo A.L. // *Clin. Cardiol.* — 1998. — Vol. 17. — P. 452-458.
17. Singh B.N. // *J. Am. Cardiol.* — 1996. — Vol. 78. — P. 41-53.
18. Vaughan-Williams E.M. // *J. Clin. Pharmacol.* — 1992. — Vol. 32. — P. 964-977.
19. Wong W., Pavlov H., Hillemann D.E. // *J. Am. Cardiol.* — 1992. — Vol. 69. — P. 206-216.

УДК 615.22.616:127.577:121

#### АНТИАРИТМИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ КОМПЛЕКСА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ ЧИНЫ ПОСЕВНОЙ

Ю.А.Чубатенко, В.А.Волковой, Н.Н.Шахватова  
В создании новых безопасных препаратов большую роль играют препараты растительного происхождения. Актуальной проблемой современной фармации и медицины является поиск новых антиаритмических средств, которые не вызывают побочных эффектов. Целью данной работы стало изучение антиаритмического действия комплекса биологически активных веществ (БАВ) из чинны посевной. В статье представлены результаты исследования на моделях нарушений сердечного ритма (аконитиновой, хлоридкальциевой, хлоридбариевой). Установлено, что комплекс БАВ из чинны посевной в условно-терапевтической дозе 40 мг/кг сокращает продолжительность аритмии, уменьшает процент смертности опытных животных.

UDC 615.22.616:127.577:121

#### THE ANTIARRHYTMIC ACTIVITY OF THE BAS COMPLEX FROM GRADES SOWING

Yu.A.Chubatenko, V.A.Volkovoy, N.N.Shakhvatova  
While creating new safe drugs the major role is played by drugs of a plant origin. An urgent problem of modern pharmacy and medicine is the search of new antiarrhythmic agents, which do not cause side effects. The purpose of the paper was the study of the anti-arrhythmic activity of a complex of biologically active substances (BAS) from grades sowing. The research results have been presented in the article in the models of the cardiac rhythm dysfunctions (aconitine, calcium chloride, barium chloride models). It has been proven that the BAS complex from grades sowing in a conditionally therapeutic dose of 40 mg/kg reduces the duration of the arrhythmia, decreases the percentage of mortality in the experimental animals.

## ЗМІСТ

<b>СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН . . . . .</b>	<b>3</b>
РЕАКЦІЇ АМІДУВАННЯ ДІЕТОКСАЛАНТРАНІЛОГІДРАЗИДУ Л.А.Шемчук, В.П.Черних, П.С.Арзуманов, К.М.Ситнік . . . . .	3
СИНТЕЗ ТА ДІУРЕТИЧНА АКТИВНІСТЬ $\gamma$ -({R}-БЕНЗОЛОКСАМІДО)-БУТАНОВИХ КИСЛОТ В.А.Георгіїнць, Н.І.Банна, В.М.Савченко . . . . .	7
СИНТЕЗ ТА ДІУРЕТИЧНА АКТИВНІСТЬ ПОХІДНИХ ( $\pm$ )1,2,2-TRІМЕТИЛ-3-(2-R-4-ОКСО-1,2,3,4-ТЕТРАГІДРОХІАЗОЛІН-3-ІЛ-КАРБАМОІЛ)-ЦІКЛОПЕНТАН-1-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ Є.О.Цапко, І.С.Гриценко, О.А.Красильникова, Н.Е.Бушля . . . . .	12
МОНО- ТА БІЦІКЛІЧНІ МОНОТЕРПЕНОЇДИ ЕФІРНОЇ ОЛІЇ PTARMICA SPECIOSA DC О.А.Кисличенко, А.М.Ковальова, А.М.Комісаренко, С.М.Комісаренко . . . . .	18
ВИЗНАЧЕННЯ КЕТАМИНУ МЕТОДОМ ХРОМАТОГРАФІЇ В ТОНКИХ ШАРАХ СОРБЕНТУ Г.П.Петюнін, Н.В.Гузенко . . . . .	21
<b>ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ . . . . .</b>	<b>24</b>
БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ ТА РЕОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ВАГІНАЛЬНИХ СУПОЗИТОРІЙВ "ФЕМІПРОЛЕН" О.І.Тихонов, Ю.В.Черних . . . . .	24
ВИБІР ОПТИМАЛЬНИХ ТЕХНОЛОГІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ ОТРИМАННЯ ГУСТОГО ЕКСТРАКТУ З КОРИ ДУБА Т.Г.Ярних, Н.В.Хохленкова, В.М.Чушенко . . . . .	27
ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ КІЛЬКІСНИХ ФАКТОРІВ НА ДЕЯКІ ВЛАСТИВОСТІ ТАБЛЕТОК КАЛЬЦІЮ ЦІТРАТУ З ЛЕЦІТИНОМ Н.М.Белей, Т.А.Грошовий . . . . .	30
ЗАСТОСУВАННЯ МІКРОХВИЛЬОВИХ ТЕХНОЛОГІЙ У ХІМІЇ ТА ФАРМАЦІЇ В.І.Чуєшов, О.Ю.Волошко, О.В.Шишкін, Д.С.Софронов . . . . .	35
<b>ОРГАНІЗАЦІЯ ТА ЕКОНОМІКА ФАРМАЦІЇ . . . . .</b>	<b>38</b>
ДОСЛІДЖЕННЯ СУЧASNІХ МЕХАНІЗМІВ ДЕРЖАВНОГО ТА СУСПІЛЬНОГО РЕГУлювання у фармації В.М.Хоменко . . . . .	38
ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ НОМЕНКЛАТУР МОНОКОМПОНЕНТНИХ ГОМЕОПАТИЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ РІЗНИХ КРАЇН СВІТУ О.Ю.Сергеєва, С.О.Тихонова, О.І.Тихонов . . . . .	43
СТРАТЕГІЧНІ ЦІЛІ АПТЕЧНИХ ПІДПРИЄМСТВ, ОРІЄНТОВАНИХ НА НАДАННЯ ВИСОКОЯКІСНОГО СЕРВІСУ О.В.Тутутченко, З.М.Мнушко . . . . .	47
МАРКЕТИНГОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ ТОРГОВИХ МАРОК СИМВАСТАТИНУ М.М.Слободянюк, С.В.Жадько . . . . .	51
МАТРИЦЯ ВІДПОВІДЛЬНОСТІ ЯК ІНСТРУМЕНТ СИСТЕМИ УПРАВЛІННЯ ПРОЕКТАМИ У ФАРМАЦЕВТИЧНИХ КОМПАНІЯХ Г.В.Костюк, Я.М.Деренська . . . . .	55
УКРАЇНСЬКИЙ РИНОК АНТИМІКОТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ МІСЦЕВОГО ЗАСТОСУВАННЯ У ФАРМАКОТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ДЕРМАТОМІКОЗІ О.Л.Халеєва . . . . .	58
<b>ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ . . . . .</b>	<b>61</b>
ВПЛИВ ЕКСТРАКТИВ З НАДЗЕМНОЇ ЧАСТИНИ БУРЯКА ЗВІЧАЙНОГО НА ВІДІЛЬНУ ФУНКЦІЮ НІРОК І.В.Сенюк . . . . .	61
ФАРМАКОТЕРАПІЯ СИНДРОМУ ХРОНІЧНОЇ ВТОМИ: МОЖЛИВОСТІ АЛОПАТІЇ ТА ГОМЕОПАТІЇ О.О.Гайдукова, С.О.Тихонова, Г.І.Квітчата . . . . .	64
ПОШУК БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН ЗІ СТРЕСПРОТЕКТИВНОЮ АКТИВНІСТЮ В РІДЬ НОВИХ ПОХІДНИХ 2-ОКСОІНДОЛІН-3-ГЛЮКСИЛОВОЇ КИСЛОТИ Р.В.Луценко, Т.О.Дев'яткина, О.М.Важничча, В.В.Болотов, С.В.Колісник . . . . .	67
ДОСЛІДЖЕННЯ ВЗАЄМОДІЇ З ЛЕКТИНАМИ ВУГЛЕВОДІВ, ЯКІ ЧАСТО ЗУСТРІЧАЮТЬСЯ В РОСЛИНИХ ГЛІКОЗИДАХ В.О.Антонюк, Л.В.Панчак . . . . .	70
АНТИАРИТМІЧНА ДІЯ КОМПЛЕКСУ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН З ЧИНІ ПОСІВНОЇ Ю.О.Чубатенко, В.А.Волкової, Н.М.Шахватова . . . . .	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 21.09.2007 р. Формат 60x84 1/8. Папір офсетний. Друк ризографія.  
Умовн. друк. арк. 9,77. Обліков.-вид.арк. 11,30. Тираж 200 прим.

Літературний редактор А.Л.Краснікова; комп'ютерна верстка О.М.Білинська.

Відповідальність за зміст реклами несе рекламодавець

## СОДЕРЖАНИЕ

РЕАКЦИИ АМИДИРОВАНИЯ ДИЭТOKСАЛИАНТРАНИЛОГИДРАЗИДА	
Л.А.Шемчук, В.П.Черных, П.С.Арзуманов, К.М.Сытник . . . . .	3
СИНТЕЗ И ДИУРЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ $\gamma$ -(R-БЕНЗОЛОКСАМИДО)-БУТАНОВЫХ КИСЛОТ	
В.А.Георгиантц, Н.И.Банная, В.Н.Савченко . . . . .	7
СИНТЕЗ И ДИУРЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ (±)1,2,2-ТРИМЕТИЛ-3-(2-R-4-ОКСО- 1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОХИНАЗОЛИН-3-ИЛ-КАРБАМОИЛ)- ЦИКЛОПЕНТАН-1-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТЫ	
Е.А.Цапко, И.С.Гриценко, О.А.Красильникова, Н.Э.Бушля . . . . .	12
МОНО- И БИЦИКЛИЧЕСКИЕ МОНОТЕРПЕНОИДЫ ЭФИРНОГО МАСЛА PTARMICA SPECIOSA DC	
А.А.Кисличенко, А.М.Ковалева, А.Н.Комиссаренко, С.Н.Комиссаренко . . . . .	18
ОПРЕДЕЛЕНИЕ КЕТАМИНА МЕТОДОМ ХРОМАТОГРАФИИ В ТОНКИХ СЛОЯХ СОРБЕНТА	
Г.П.Петюнин, Н.В.Гузенко . . . . .	21
БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ И РЕОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ВАГИНАЛЬНЫХ СУППОЗИТОРИЕВ “ФЕМИПРОЛЕН”	
А.И.Тихонов, Ю.В.Черных . . . . .	24
ВЫБОР ОПТИМАЛЬНЫХ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ПОЛУЧЕНИЯ ГУСТОГО ЭКСТРАКТА ИЗ КОРЫ ДУБА	
Т.Г.Ярных, Н.В.Хохленкова, В.Н.Чушенко . . . . .	27
ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ КОЛИЧЕСТВЕННЫХ ФАКТОРОВ НА НЕКОТОРЫЕ СВОЙСТВА ТАБЛЕТОК КАЛЬЦИЯ ЦИТРАТА С ЛЕЦИТИНОМ	
Н.Н.Белей, Т.А.Грошевый . . . . .	30
ПРИМЕНЕНИЕ МИКРОВОЛНОВЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В ХИМИИ И ФАРМАЦИИ	
В.И.Чуешов, А.Ю.Волошко, О.В.Шишкин, Д.С.Софронов . . . . .	35
ИССЛЕДОВАНИЕ СОВРЕМЕННЫХ МЕХАНИЗМОВ ГОСУДАРСТВЕННОГО И ОБЩЕСТВЕННОГО РЕГУЛИРОВАНИЯ В ФАРМАЦИИ	
В.М.Хоменко . . . . .	38
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ НОМЕНКЛАТУР МОНОКОМПОНЕНТНЫХ ГОМЕОПАТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ РАЗНЫХ СТРАН	
О.Ю.Сергеева, С.А.Тихонова, А.И.Тихонов . . . . .	43
СТРАТЕГИЧЕСКИЕ ЦЕЛИ АПТЕЧНЫХ ПРЕДПРИЯТИЙ, ОРИЕНТИРОВАННЫХ НА ПРЕДОСТАВЛЕНИЕ ВЫСОКОКАЧЕСТВЕННОГО СЕРВИСА	
Е.В.Тутученко, З.Н.Мнушко . . . . .	47
МАРКЕТИНГОВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ТОРГОВЫХ МАРОК СИМВАСТАТИНА	
Н.Н.Слободянюк, С.В.Жадько . . . . .	51
МАТРИЦА ОТВЕТСТВЕННОСТИ КАК ИНСТРУМЕНТ СИСТЕМЫ УПРАВЛЕНИЯ ПРОЕКТАМИ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ КОМПАНИЯХ	
Г.В.Костюк, Я.Н.Деренская . . . . .	55
УКРАИНСКИЙ РЫНОК АНТИМИКОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ В ФАРМАКОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ДЕРМАТОМИКОЗАМИ	
Е.Л.Халеева . . . . .	58
ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТОВ ИЗ НАДЗЕМНОЙ ЧАСТИ СВЕКЛЫ ОБЫКНОВЕННОЙ НА ВЫДЕЛИТЕЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ ПОЧЕК	
И.В.Сенюк . . . . .	61
ФАРМАКОТЕРАПИЯ СИНДРОМА ХРОНИЧЕСКОЙ УСТАЛОСТИ: ВОЗМОЖНОСТИ АЛЛОПАТИИ И ГОМЕОПАТИИ	
Е.А.Гайдукова, С.А.Тихонова, А.И.Квичтая . . . . .	64
ПОИСК БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ СО СТРЕСПРОТЕКТИВНОЙ АКТИВНОСТЬЮ	
В РЯДУ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 2-ОКСОИНДОЛИН-3-ГЛИОКСИЛОВОЙ КИСЛОТЫ	
Р.В.Луценко, Т.А.Девяткина, Е.М.Важничая, В.В.Болотов, С.В.Колесник . . . . .	67
ИССЛЕДОВАНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С ЛЕКТИНАМИ УГЛЕВОДОВ, ЧАСТО ВСТРЕЧАЮЩИХСЯ В РАСТИТЕЛЬНЫХ ГЛИКОЗИДАХ	
В.О.Антонюк, Л.В.Панчак . . . . .	70
АНТИАРИТМИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ КОМПЛЕКСА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ ЧИНЫ ПОСЕВНОЙ	
Ю.А.Чубатенко, В.А.Волковой, Н.Н.Шахватова . . . . .	75

## CONTENTS

THE REACTIONS OF DIETHOXYOXALYLANTHANILIC ACID HYDRAZIDE AMIDATION	
L.A.Shemchuk, V.P.Chernykh, P.S.Arzumanov, K.M.Sytnik . . . . .	3
SYNTHESIS AND DIURETIC PROPERTIES OF THE $\gamma$ -(R-PHENYLOXAMIDO)-BUTANOIC ACIDS	
V.A.Georgiyants, N.I.Bannaya, V.N.Savchenko . . . . .	7
THE SYNTHESIS AND DIURETIC ACTIVITY OF DERIVATIVES OF (+)1,2,2-TRIMETHYL-3-(2-R-4-OXO- 1,2,3,4-TETRAHYDROQUINAZOLIN-3-YL-CARBAMOYL)- CYCLOPENTAN-1-CARBOXYLIC ACID	
Ye.A.Tsapko, I.S.Gritsenko, O.A.Krasilnikova, N.E.Bushlya . . . . .	12
MONO- AND BICYCLIC MONO-TERPENOIDES OF THE ESSENTIAL OIL OF PTARMICA SPECIOSA DC	
A.A.Kislichenko, A.M.Kovalyova, A.N.Komissarenko, S.N.Komissarenko . . . . .	18
IDENTIFICATION OF KETAMINE OF METHOD OF THINK LAER CHROMATOGRAPHY	
G.P.Petyunin, N.V.Guzenko . . . . .	21
BIPHARMACEUTICAL AND RHEOLOGICAL STUDIES OF VAGINAL SUPPOSITORIES “FEMIPROLEN”	
A.I.Tikhonov, Yu.V.Chernykh . . . . .	24
CHOICE OF OPTIMUM TECHNOLOGICAL PARAMETERS OF DENSE EXTRACT OBTAINING FROM THE OAK BARK	
T.G.Yarnyk, N.V.Khokhlenkova, V.M.Chushenko . . . . .	27
THE STUDY OF THE QUANTITATIVE FACTORS EFFECT ON SOME PROPERTIES OF TABLETS WITH CALCIUM CITRATES AND LECITHIN	
N.N.Belai, T.A.Groshoviy . . . . .	30
THE APPLICATION OF THE MICROWAVE TECHNOLOGY IN CHEMISTRY AND PHARMACY	
V.I.Chuveshov, A.Yu.Voloshko, O.V.Shishkin, D.S.Sofronov . . . . .	35
RESEARCH OF MODERN MECHANISMS OF STATE AND PUBLIC CONTROL IN PHARMACY	
V.M.Khomenko . . . . .	38
THE COMPARATIVE ANALYSIS OF NOMENCLATURES OF MONO-COMPONENT HOMEOPATHIC REMEDIES FROM DIFFERENT COUNTRIES	
O.Yu.Sergeyeva, S.A.Tikhonova, A.I.Tikhonov . . . . .	43
THE STRATEGIC PURPOSES OF THE CHEMIST'S ENTERPRISES, FOCUSED ON GRANTING HIGH-QUALITY SERVICE	
Ye.V.Tutuchenko, Z.N.Mnushko . . . . .	47
MARKETING RESEARCH OF THE SIMVASTATIN TRADE MARKS	
N.N.Slobodyanyuk, S.V.Zhadko . . . . .	51
MATRIX OF RESPONSIBILITY AS AN INSTRUMENT OF THE CONTROL PROJECTS SYSTEM IS IN PHARMACEUTICAL COMPANIES	
G.V.Kostyuk, Ya.N.Derenksaya . . . . .	55
THE MODERN MARKET OF ANTIMYCOTIC MEDICAMENTS OF LOCAL APPLICATION FOR THE PHARMACOTHERAPY OF PERSONS SUFFERING FROM DERMATOMYCOSISES	
Ye.L.Khaleeva . . . . .	58
EFFECT OF EXTRACTS FROM BEET OVERGROUND ON EXCRETORY KIDNEY FUNCTION	
I.V.Senyuk . . . . .	61
THERAPY OF CHRONIC FATIGUE SYNDROME: POSSIBILITIES OF ALLOPATHIC METHODS AND HOMOEOPATHY	
Ye.A.Gaydukova, S.A.Tikhonova, A.I.Kvitchataya . . . . .	64
SCREENING OF BIOLOGICALLY-ACTIVE SUBSTANCES WITH STRESSPROTECTIVE ACTIVITY AMONG NEW DERIVATIVES OF 2-OXOINDOLIN-3-GLIOXILIC ACID	
R.V.Lutsenko, T.A.Devyatkin, Ye.M.Vazhnichaya, V.V.Bolotov, S.V.Kolesnik . . . . .	67
THE STUDIES OF INTERACTION OF LECTINS WITH CARBOHYDRATES THAT FREQUENTLY OCCUR IN PLANT GLYCOSIDES	
V.O.Antonyuk, L.V.Panchak . . . . .	70
THE ANTIARRHYTMIC ACTIVITY OF THE BAS COMPLEX FROM GRADES SOWING	
Yu.A.Chubatenko, V.A.Volkovoy, N.N.Shakhvatova . . . . .	75