

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

---

---

# ВІСНИК ФАРМАЦІЇ



---

## NEWS OF PHARMACY

№3(55)2008

Харків  
Видавництво НФаУ

**Редакційна колегія:**

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

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

**Редакційна рада:**

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

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

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

Рекомендовано Вчену радою Національного фармацевтичного університету (протокол №1 від 29.08.2008 р.)

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

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



## ***До 70-річчя академіка Української академії наук Тихонова Олександра Івановича***

11 вересня 2008 року виповнилося 70 років з дня народження заслуженого діяча науки і техніки України, винахідника СРСР, доктора фармацевтичних наук, завідувача кафедри аптечної технології ліків Національного фармацевтичного університету, академіка Української академії наук, заслуженого професора НФаУ Олександра Івановича Тихонова.

Олександр Іванович Тихонов народився 11 вересня 1938 р. у м. Харкові в сім'ї робітника. У 1961 р. закінчив Харківський фармацевтичний інститут.

У 1968 р. він захистив кандидатську дисертацію на тему: "Виділення та хімічне дослідження флавоноїдів рослин сімейства ряскових флори СРСР", а у 1983 р. — докторську дисертацію "Розробка технології та дослідження лікарських форм з фенольними сполуками прополісу", яку у подальшому було взято за основу нового наукового напряму в лікознавстві — створення лікарських препаратів різної фармакологічної дії на основі продуктів бджільництва.

Академік О.І.Тихонов уперше організував наукову школу з розробки та впровадження у практичну медицину вітчизняних лікарських препаратів на основі біологічно активних стандартизованих субстанцій продуктів бджільництва.

Протягом 47-річної науково-педагогічної діяльності академік О.І.Тихонов підготував 12 докторів та 57 кандидатів наук, які успішно працюють на багатьох кафедрах НФаУ, в інших вищих навчальних закладах та науково-дослідних інститутах України, більшого та дальнього зарубіжжя (у країнах Прибалтики, у Німеччині, Росії, Грузії) та ін.

Здобутки академіка О.І.Тихонова в галузі фармацевтичної технології відображені у 1261 різноманітних публікаціях, 14 монографіях, 63 патентах на винаходи, 14 авторських свідоцтвах, 22 інформаційних листках. Видано 7 підручників, понад 70 довідників, практикумів, посібників тощо.

Під керівництвом О.І.Тихонова розроблено понад 50 лікарських препаратів, 12 з яких освоєні промисловістю України.

Наукові досягнення академіка О.І.Тихонова зацікавили польських колег, які разом з колективом авторів переклали польською мовою та видали за редакцією академіка О.І.Тихонова дві монографії: "Teoria i praktyka wytwarzania leczniczych preparacji propolisowych", 2005 р. та "Pylek kwiatowy — obnoże pszczele w farmacji I medycynie. Teoria, technologia, zastosowanie lecznicze", 2008 р.

Особливо слід відмітити педагогічну діяльність академіка О.І.Тихонова, який є не тільки талановитим винахідником, а і прекрасним педагогом.

За видатні досягнення в педагогічній діяльності Олександра Івановича неодноразово нагороджено дипломами та преміями науково-педагогічних виставок "Освіта Харківщини". Підручник "Аптечна технологія ліків" нагороджено Дипломом І ступеня виставки "Наука Харківщини 2000". Прізвище О.І.Тихонова внесено до книги "Почесні імена України — 2007 р.".

Академік О.І.Тихонов також займається суспільною діяльністю. Він є членом Вченої Ради та методичних рад університету, Спеціалізованої вченої ради з захисту кандидатських та докторських дисертацій при НФаУ, членом технологічної комісії МОЗ України та головою технологічної комісії НФаУ, членом "Науково-експертного фармакопейного центру" МОЗ України, засновником Всеукраїнського галузевого журналу "Бджола, здоров'я, апітерапія", членом редакційної колегії журналів: "Клінічна фармація", "Фармацевтичний журнал", "Клиническая информатика и телемедицина", членом проблемної комісії "Фармація", заступником головного редактора журналу "Вісник фармації", членом Міжвідомчої координаційної експертної ради АН України, головою спілки апітерапевтів Харківської області, віце-президентом спілки апітерапевтів України, віце-президентом спілки пасічників України.

О.І.Тихонов щедро віddaє людям свій талант і своє серце. Він видатний композитор, обдарований співак і музикант.

За вагомі заслуги перед Україною та науково педагогічний вклад у вищу школу України О.І.Тихонову присвоєно почесне звання заслуженого діяча науки і техніки України (1990 р.) та заслуженого професора Національного фармацевтичного університету (2005 р.); наказами Президента України академіка Олександра Івановича Тихонова нагороджено орденами "За заслуги III ступеня" (1996 р.), "За заслуги II ступеня" (1998 р.); його нагороджено відзнакою Київського міського голови (2003); рішенням колегії Міністерства аграрної політики України — трудовою відзнакою "Знак пошани" (2006 р.), а також подяками та грамотами МОЗ України, Харківської облдержадміністрації та Національного фармацевтичного університету. О.І.Тихонов — лауреат рейтингу "Харьковчанин года-2007", визнаний Міжнародним вченим 2008 р. (м. Кембридж, Англія).

*Вельмишановий Олександре Івановичу! Міністерство охорони здоров'я України, облдержадміністрація м. Харкова і Харківської області, колектив НФаУ, співробітники кафедри аптечної технології ліків, учні та колеги, студенти, фармацевтичне суспільство України, спілка пасічників та апітерапевтів України щиро вітають Вас з ювілеєм і бажають Вам міцного здоров'я, безмежного щастя, сімейного благополуччя, натхнення, нових високих наукових і педагогічних досягнень та здійснення всіх Ваших бажань!*

МОЗ України, колектив НФаУ, друзі та учні, редакція журналу "Вісник фармації"

# СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН

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

УДК 547.831.8

## СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ТА МІКРОБІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ 3-АЛКІЛПОХІДНИХ 2-МЕТИЛХІНОЛІН-4-ОНІВ

І.М.Подольський, І.С.Гриценко, В.О.Зубков, М.М.Велика, Л.Ф.Силаєва

Національний фармацевтичний університет

**Здійснено синтез похідних 3-алкіл-2-метилхінолін-4-онів — синтетичних аналогів природних біологічно активних сполук, досліджені їх фізико-хімічні характеристики та мікробіологічні властивості. Результати проведених мікробіологічних досліджень показали, що більшість сполук проявляє помірну антимікробну та протигрибкову активність.**

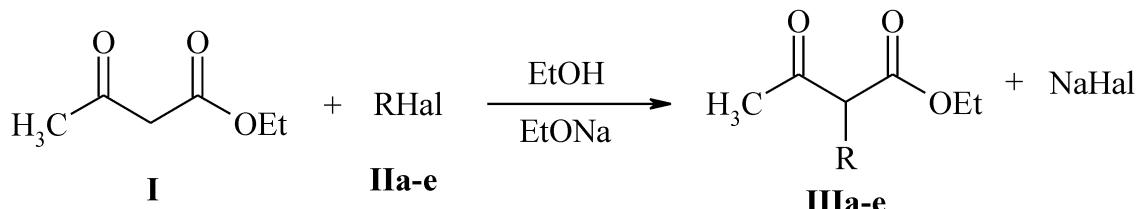
Похідні хіноліну та хінолону вже багато років привертають увагу дослідників з точки зору пошуку серед них потенційних біологічно активних сполук. Аналіз літературних джерел показав, що алкілпохідні цього класу сполук є недостатньо вивченими, хоча серед них виявлені структури, що проявляють противірусну, антихелікобактерну, психотропну та інші види активності [3, 4]. Крім того, слід відзначити, що алкілзаміщені хіноліни та хінолони широко розповсюджені в природі. За останній час дослідниками була виділена велика кількість нових алкалоїдів з вищих рослин, грибів і мікроорганізмів, у яких фармакологічний скринінг виявив широкий спектр біологічної дії [5, 6, 7]. І хоча активність цих сполук не можна назвати надзвичайно високою, але їх низька токсичність робить алкілпохідні хінолінів та хінолонів пер-

спективними об'єктами пошуку нових фармакологічно активних сполук.

Отже, метою даної роботи була розробка препаративного методу синтезу 3-алкілзаміщених 2-метилхінолін-4-онів, вивчення їх фізико-хімічних та біологічних властивостей.

Синтез хінолонової системи здійснювали за відомим методом Конрада-Лімпаха, використовуючи в якості дикарбонільних компонентів алкіловані ацетооцтові естери, що дозволило ввести відповідний алкільний замісник у положення 3 вже на початкових стадіях синтезу. Вихідні алкіл-ацетооцтові естери **IIIa-e** з високими выходами були одержані алкілуванням ацетооцтового естера **I** алкілгалогенідами **IIa-e** у середовищі абсолютноного етанолу в присутності етаноляту натрію [2] (схема 1).

Цільові сполуки **Va-p** одержували конденсацією синтезованих алкілацетооцтових естерів **IIIa-e** з відповідними ароматичними амінами **IVa-v** у середовищі бензолу в присутності каталітичних кількостей *n*-толуолсульфокислоти з азеотропною відгонкою води, що виділяється у процесі реакції. Одержані етилові естери  $\beta$ -анілінокротонових кислот без додаткової очистки піддавали термічній циклізації кип'ятінням у дифенілоксиді або поліфосфорній кислоті [4] (схема 2).



**a** R=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; **b** R=C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>; **c** R=C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>; **d** R=C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>; **e** R=C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>; **f** R=CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

Схема 1

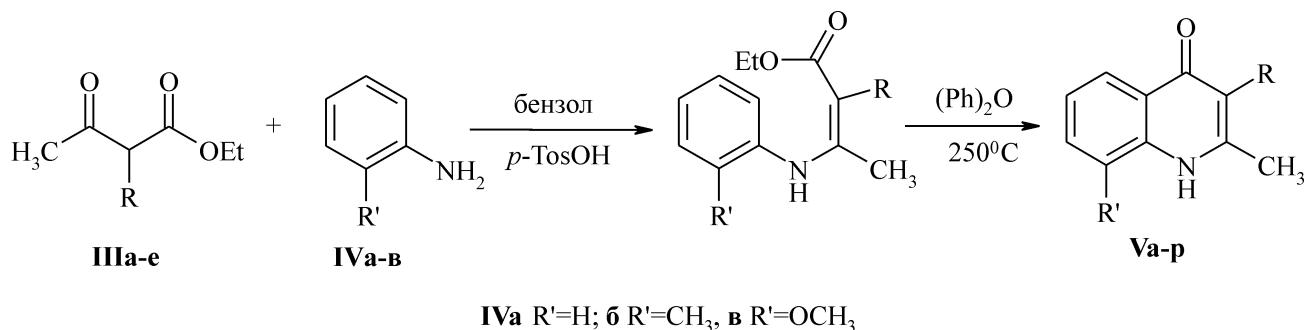


Схема 2

Структуру синтезованих сполук підтверджено даними елементного аналізу, ІЧ- і ПМР-спектроскопії (табл. 1-3).

Дані ІЧ-спектроскопії підтверджують наявність основних функціональних груп, що входять у структуру 3-алкіл-2-метилхінолін-4-онів. ІЧ-спектри синтезованих сполук мають однотипний характер, що повторює ІЧ-спектр не заміщених по 3-му положенню похідних і практично не залежить від довжини вуглеводневого радикалу в гетероциклічному фрагменті хінолону. Смуга поглинання C=O групи 8-метилзаміщених похідних має батохромний зсув на відміну від незаміщених 3-алкіл-2-метилхінолонів і проявляється при 1629-1627 см<sup>-1</sup> (табл. 2).

У ПМР-спектрах 3-алкіл-2-метилхінолін-4-онів (табл. 3) спостерігаються характерні сигнали протонів ABCD або ABC системи хінолону, метильної

групи в положенні 2, замісника в положенні 8 при його наявності, сигнал NH-протону та сигнали протонів відповідних алкільніх замісників у положенні 3. Цікавим є той факт, що в ПМР-спектрах 3-алкіл-2-метил-8-метоксихінолін-4-онів симетрично по обидва боки сигналів ароматичних протонів з невеликою інтенсивністю проявляються так звані “spinning side bands” зі спіновими величинами 18 Гц (рис.).

Утворення таких сигналів спричиняється неоднорідністю магнітного поля [10], що в нашому випадку відбувається за рахунок донорного замісника в 8-му положенні. Сигнали 5-го протону мають вигляд дублету дублетів з КССВ 5,9 і 3,4 Гц, а сигнали протонів 6-го та 7-го положень накладаються один на одного і проявляються у вигляді мультиплетного сигналу при 7,15-7,18 м.д.

Фізико-хімічні характеристики 3-алкіл-2-метилхінолін-4-онів Va-p

Сполука	R	R'	Брутто-формула	T <sub>пл</sub> , С°	Вихід, %	Вираховано, %			Знайдено, %		
						C	H	N	C	H	N
Va	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> NO	294-296	70	76,98	7,00	7,48	76,89	7,07	7,40
Vб	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> NO	288-290	72	77,58	7,51	6,96	77,50	7,52	6,94
Vв	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OCH <sub>3</sub>	C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>2</sub>	260-262	75	71,87	6,96	6,45	71,77	7,01	6,46
Vг	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> NO	274-276	74	77,58	7,51	6,96	77,65	7,56	6,91
Vд	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> NO	258-260	77	78,10	7,96	6,51	78,04	7,87	6,56
Vе	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	OCH <sub>3</sub>	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>2</sub>	202-204	78	72,70	7,41	6,06	72,72	7,50	6,15
Vе	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> NO	244-246	76	78,10	7,96	6,51	78,17	7,95	6,54
Vж	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> NO	212-214	79	78,56	8,35	6,11	78,66	8,42	6,19
Vз	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	OCH <sub>3</sub>	C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>2</sub>	194-196	83	73,44	7,81	5,71	73,40	7,80	5,75
Vи	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	H	C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> NO	232-234	76	78,56	8,35	6,11	78,59	8,39	6,17
Vi	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> NO	208-210	78	78,97	8,70	5,76	78,90	8,62	5,71
Vк	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	OCH <sub>3</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>2</sub>	168-170	82	74,10	8,16	5,40	74,01	8,13	5,45
Vл	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	H	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> NO	238-240	70	78,97	8,70	5,76	79,05	8,63	5,71
Vм	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> NO	198-200	71	79,33	9,01	5,44	79,25	9,10	5,43
Vн	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	OCH <sub>3</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>2</sub>	154-156	73	74,69	8,48	5,12	74,80	8,49	5,15
Vo	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> NO	278-280	80	81,90	6,06	5,62	81,95	6,02	5,67
Vп	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> NO	246-248	83	82,10	6,51	5,32	82,14	6,44	5,30
Vр	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	OCH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>2</sub>	96-98	88	77,40	6,13	5,01	77,55	6,17	5,09

Таблиця 2  
ІЧ-спектри 3-алкілзаміщених 2-метилхінолін-4-онів

Сполука	$\nu$ NH	$\nu$ CH аром	$\nu_{as}$ CH3	$\nu_{as}$ CH2	$\nu_s$ CH2	$\nu_{as}$ CH3	$\nu$ C=O	$\nu$ C=C
V <sub>a</sub>	3275	3195-3042	2960	2930	2890-2850		1638	1607-1592
V <sub>г</sub>	3276	3192-3034	2950		2925-2840		1638	1606-1587
V <sub>д</sub>	3270	3223-3150	2958		2941-2885	2867	1627	1612-1597
V <sub>л</sub>	3276	3196-3034	2956	2918	2874	2854	1639	1607-1590
V <sub>м</sub>	3261	3176-3032	2956	2929	2870	2850	1629	1611-1594
V <sub>о</sub>	3277	3196-3039		2960-2837			1638	1605-1592

Для вивчення біологічних властивостей синтезованих 3-алкіл-2-метилхінолін-4-онів, у першу чергу, був проведений мікробіологічний скринінг, оскільки хінолінові та хінолонові цикли входять до складу багатьох сполук, які використовуються в медичній практиці як антимікробні агенти [1].

Дослідження антимікробної активності проводилося методом двократних серійних розведенів у рідкому поживному середовищі відносно 5 тест-

штамів: *S.aureus* ATCC 25923, *B.subtilis* ATCC 6633, *P.aeruginosa* ATCC 9027, *E.coli* ATCC 25922, *C.albicans* ATCC 885-653. Мікробне навантаження складало  $10^6$  мікробних клітин в 1 мл середовища. Сполуки розчиняли із розрахунку 20 мг/10 мл диметилформаміду. Диметилформамід попередньо розбавляли водою для ін'єкцій (1:1).

Результати проведених досліджень свідчать про те, що 3-алкілпохідні 2-метилхінолін-4-онів вияв-

Спектри ПМР 3-алкілзаміщених 2-метилхінолін-4-онів Va-р ( $\delta$ , м.д.)

Сполука	Хімічний зсув, $\delta$ , м.д.				
	NH (1Н, с)	2-CH <sub>3</sub> (3Н, с)	8-R (3Н, с)	Н аром	замісник у положенні 3
V <sub>a</sub>	11,37	2,40	—	7,24 (1Н, т); 7,48 (1Н, д); 7,57 (1Н, т); 8,08 (1Н, д)	1,01 (3Н, т); 2,52 (2Н, кв)
V <sub>б</sub>	10,04	2,48-2,56 (8Н, м)*	7,14 (1Н, т); 7,40 (1Н, д); 7,95 (1Н, д)		1,00 (3Н, т)
V <sub>в</sub>	10,69	2,46	3,98	7,16-7,18 (2Н, м); 7,64 (1Н, дд)	0,99 (3Н, т); 2,51 (2Н, кв)
V <sub>г</sub>	11,36	2,39	—	7,23 (1Н, т); 7,47 (1Н, д); 7,57 (1Н, т); 8,06 (1Н, д)	0,91 (3Н, т); 1,37-1,50 (2Н, м); 2,48 (2Н, т)
V <sub>д</sub>	10,05	2,45-2,54 (8Н, м)*	7,14 (1Н, т); 7,40 (1Н, д); 7,94 (1Н, д)		0,91 (3Н, т); 1,36-1,49 (2Н, м)
V <sub>е</sub>	10,69	2,45	3,98	7,16-7,18 (2Н, м); 7,62 (1Н, дд)	0,90 (3Н, т); 1,35-1,48 (2Н, м); 2,50 (2Н, т)
V <sub>е</sub>	11,34	2,39	—	7,23 (1Н, т); 7,46 (1Н, д); 7,56 (1Н, т); 8,05 (1Н, д)	0,90 (3Н, т); 1,27-1,44 (4Н, м); 2,51 (2Н, т)
V <sub>ж</sub>	10,03	2,47-2,55 (8Н, м)*	7,13 (1Н, т); 7,40 (1Н, д); 7,97 (1Н, д)		0,90 (3Н, т); 1,27-1,43 (4Н, м)
V <sub>з</sub>	10,69	2,44	3,98	7,15-7,17 (2Н, м); 7,62 (1Н, дд)	0,90 (3Н, т); 1,28-1,39 (4Н, м); 2,50 (2Н, т)
V <sub>и</sub>	11,34	2,38	—	7,23 (1Н, т); 7,46 (1Н, д); 7,56 (1Н, т); 8,05 (1Н, д)	0,87 (3Н, т); 1,27-1,45 (6Н, м); 2,50 (2Н, т)
V <sub>и</sub>	10,04	2,47-2,54 (8Н, м)*	7,13 (1Н, т); 7,40 (1Н, д); 7,94 (1Н, д)		0,87 (3Н, т); 1,27-1,44 (6Н, м)
V <sub>к</sub>	10,70	2,44	3,98	7,16-7,18 (2Н, м); 7,63 (1Н, дд)	0,87 (3Н, т); 1,27-1,43 (6Н, м); 2,51 (2Н, т)
V <sub>л</sub>	11,37	2,38	—	7,23 (1Н, т); 7,46 (1Н, д); 7,56 (1Н, т); 8,05 (1Н, д)	0,86 (3Н, т); 1,26-1,46 (8Н, м); 2,49 (2Н, т)
V <sub>м</sub>	10,06	2,47-2,54 (8Н, м)*	7,13 (1Н, т); 7,40 (1Н, д); 7,94 (1Н, д)		0,86 (3Н, т); 1,22-1,42 (8Н, м)
V <sub>н</sub>	10,69	2,44	3,98	7,15-7,17 (2Н, м); 7,62 (1Н, дд)	0,86 (3Н, т); 1,24-1,40 (8Н, м); 2,51 (2Н, т)
V <sub>о</sub>	11,53	2,35	—	7,27 (1Н, т); 7,50 (1Н, д); 7,60 (1Н, т); 8,10 (1Н, д)	3,91 (2Н, с); 7,08-7,22 (5Н, м)
V <sub>п</sub>	10,20	2,43-2,53 (8Н, м)*	7,08-7,25 (6Н, м); 7,44 (1Н, д); 8,00 (1Н, д)		3,92 (2Н, с)
V <sub>р</sub>	10,86	2,40	3,99	7,08-7,22 (7Н, м); 7,67 (1Н, дд)	3,90 (2Н, с)

\* сигнал протонів CH<sub>2</sub>-групи, безпосередньо зв'язаної з кільцем, накладається на синглетні сигнали метильних груп у 2 та 8 положеннях.

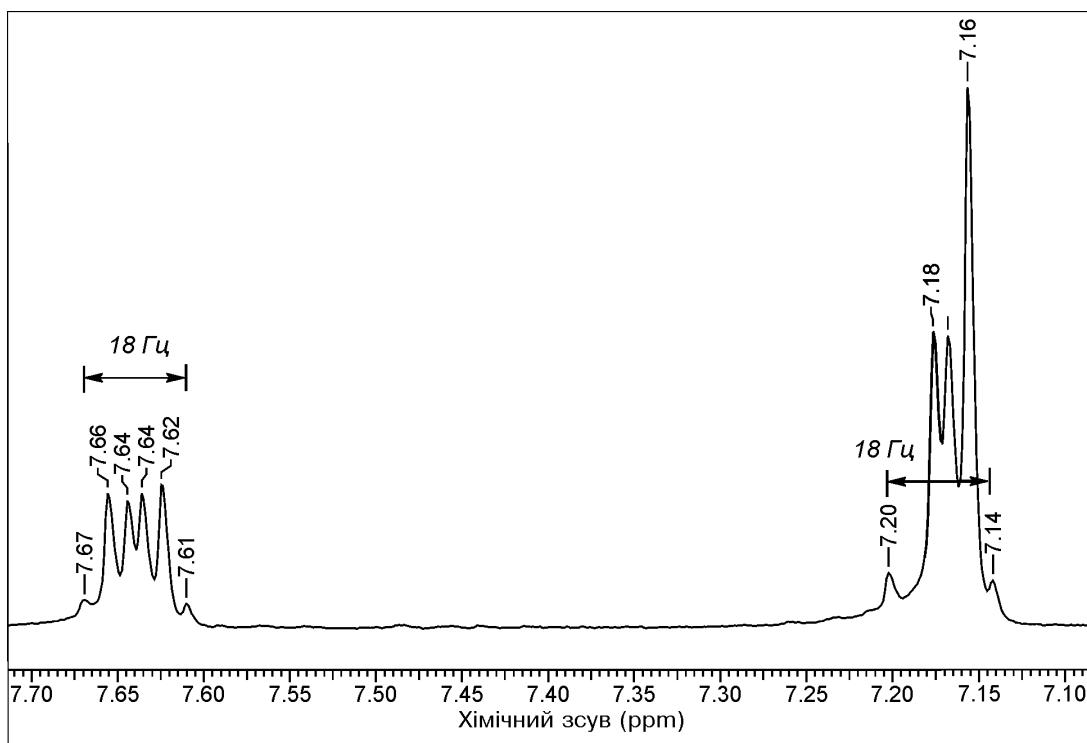


Рис. ПМР-спектр 3-етил-2-метил-8-метоксихінолін-4-ону (ароматична область).

ляють широкий спектр помірної антимікробної активності (табл. 4). При цьому як позитивний висновок слід зазначити, що досліджені сполуки виявляють не тільки антибактеріальний, але й антифунгальний ефект. У зв'язку з тим, що застосування антибіотиків і антисептиків часто супроводжується виникненням дисбактеріозів грибкового походження [8], встановлена антимікстова активність перспективна для подальшого поглиблених дослідження в ряду зазначених похідних. Деталізуючи отримані результати, слід відзначити,

що антимікробна активність синтезованих 3-алкіл-2-метилхінолін-4-онів не суттєво відрізняється за абсолютними показниками.

Для оцінки перспективності пошуку нових видів біологічної активності для 3-алкіл-2-метилхінолін-4-онів за допомогою програми PASS було проведено комп’ютерне прогнозування спектра фармакологічної активності [9]. Отримані результати свідчать про високу вірогідність наявності у синтезованих похідних противірусної, протизапальної, протиепілептичної та інших видів активності.

Таблиця 4

## Антимікробна активність 3-алкіл-2-метилхінолін-4-онів

Сполука	Мінімальна пригнічуоча концентрація, мкг/мл				
	S.aureus	B.subtilis	P.aeruginosa	E.coli	C.albicans
V <sub>a</sub>	52,6±1,4	58,5±1,8	46,8±2,2	34,5±1,8	78,3±4,2
V <sub>b</sub>	42,5±1,2	46,6±1,3	35,4±1,8	47,5±1,4	67,4±2,2
V <sub>b</sub>	55,3±1,6	30,4±1,7	72,8±6,3	85,5±4,4	97,4±2,8
V <sub>c</sub>	78,6±3,2	45,4±1,8	86,6±3,2	128,6±5,8	114,4±5,7
V <sub>c</sub>	85,5±4,0	56,3±2,8	105,4±5,5	130,4±7,6	95,8±3,7
V <sub>d</sub>	62,8±3,3	43,7±3,4	96,8±7,2	94,8±4,4	108,5±3,6
V <sub>e</sub>	95,5±4,2	70,7±3,8	136,6±6,2	136,5±6,3	120,4±4,8
V <sub>f</sub>	78,4±5,5	66,8±6,0	125,4±5,4	147,4±5,5	135,5±6,0
V <sub>g</sub>	112,3±5,5	105,7±6,0	144,3±5,8	165,5±8,2	167,6±6,3
V <sub>h</sub>	66,7±3,0	70,5±5,0	118,4±4,4	147,8±6,6	130,5±4,2
V <sub>i</sub>	43,5±2,6	48,7±2,8	85,3±3,2	97,8±3,4	60,5±3,3
V <sub>j</sub>	55,7±4,2	72,4±3,8	106,7±3,2	97,4±3,2	115,5±4,8

### **Експериментальна частина**

ІЧ-спектри синтезованих сполук були зареєстровані на спектрофотометрі “TENSOR-27” в області 4000-400  $\text{cm}^{-1}$  у таблетках з безводним бромідом калію (концентрація речовин складала 1%). Спектри ПМР синтезованих речовин записані в розчині ДМСО-Д<sub>6</sub> на приладі Varian VXR-300, робоча частота — 300 МГц, внутрішній стандарт — ТМС.

### **Загальна методика синтезу алкілацетооцтових естерів (ІІа-е)**

В 150 мл абсолютноого етанолу розчиняють 6,9 г (0,3 Моль) металічного натрію. Після розчинення всього натрію краплями додають 38,0 мл (0,3 Моль) ацетооцтового естера I, після чого при інтенсивному перемішуванні краплями додають 0,33 Моль відповідного алкілгалогеніду ІІа-е і нагрівають протягом 2-6 год до зникнення лужної реакції середовища. Етанол упарюють під вакуумом та додають до реакційної суміші 100 мл води та 3 мл розчину HCl (1:1). Ефірний шар, що виділився, відокремлюють, а водний екстрагують хлороформом. Органічні фази об’єднують та упарюють хлороформ. Залишок переганяють під вакуумом (10-

12 мм рт.ст.), відбираючи необхідні фракції. Вихід — 55-79%.

### **Загальна методика синтезу 3-алкіл-2-метилхінолін-4-онів (ІІа-р)**

0,1 Моль відповідного алкілацетооцтового естера ІІа-е, 0,11 Моль відповідного ароматичного аміну IVа-в, 0,1 г *n*-толуолсульфокислоти в 100 мл бензолу кип’ятять із насадкою Діна-Старка протягом 4-5 год до повного відділення води. Бензол упарюють під вакуумом, масло, що утворюється, доливають до 100 мл киплячого дифенілоксиду та реакційну суміш кип’ятять протягом 30 хв. Вміст колби охолоджують і розбавляють 150 мл гексану. Осад, що випав, відфільтровують і кристалізують з підходящого розчинника. Вихід — 70-83%.

### **ВИСНОВКИ**

1. Синтезовані заміщені 3-алкілпохідні 2-метилхінолін-4-онів — синтетичні аналоги природних біологічно активних сполук, дослідженні їх фізико-хімічні та мікробіологічні характеристики.

2. Результати проведених мікробіологічних досліджень показали, що фактично всі синтезовані похідні проявляють помірну антимікробну та протигрибкову активність.

### **ЛІТЕРАТУРА**

1. *Машковский М.Д. Лекарственные средства: Пособ. для врачей.* — М.: Новая Волна, 2006. — 1206 с.
2. *Органикум. Практикум по органической химии.* — М.: Мир, 1992. — В 2-х т. — Т. 2. — 474 с.
3. Пат. 6080757 США, МКИ<sup>7</sup> A 61 K 31/47, A 01 N 43/42, C 07 D 215/16, 215/36 / Brown M.F. Заявл.: 28.05.1997. Опубл.: 27.06.2000. — НКИ 514/312.
4. Пат. 6541470 США, МКИ<sup>7</sup> C 07 D 215/16, A 61 K 31/47, A 61 P 31/12 / Tamura T., Kuriyama H., Agoh M. Заявл.: 29.08.2000. Опубл.: 01.04.2003. — НКИ 514/228.2.
5. Adams M., Kunert O., Haslinger E., Bauer R. // *Planta Med.* — 2004. — Vol. 70. — P. 904-908.
6. Michael J.P. // *Nat. Prod. Rep.* — 2001. — Vol. 18. — P. 543-559.
7. Michael J.P. // *Nat. Prod. Rep.* — 2004. — Vol. 21. — P. 650-668.
8. Nwokedi E., Omole-Ohonsi A. // *J. of Medicine and Rehabilitation.* — 2007. — Vol. 1, №1. — P. 28-32.
9. Poroikov V., Filimonov D. *Rational Approaches to Drug Design.* — Eds. H.-D.Holtje, W.Sippl., Barcelona: Prous Sci., 2001. — P. 403-407.
10. Silverstein R.M., Bassler G.U., Morrill T.C. *Spectrometric identification of organic compounds.* — 7th ed. — Wiley: New York, 2005. — 512 p.

УДК 547.831.8

СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМИЧЕСКИЕ И МІКРОБІОЛОГІЧЕСКИЕ СВОЙСТВА 3-АЛКІЛПРОІЗВОДНИХ 2-МЕТИЛХІНОЛІН-4-ОНІВ

І.Н.Подольський, І.С.Грищенко, В.А.Зубков, М.М.Великая, Л.Ф.Силаєва

Осуществлен синтез замещенных 3-алкилпроизводных 2-метилхинолин-4-онов — синтетических аналогов природных биологически активных соединений, исследованы их физико-химические характеристики и микробиологические свойства. Результаты проведенных микробиологических исследований показали, что большинство соединений проявляет умеренную антимикробную и противогрибковую активность.

UDC 547.831.8

THE SYNTHESIS, PHYSICO-CHEMICAL AND MICROBIOLOGICAL PROPERTIES OF 3-ALKYLDERIVATIVES OF 2-METHYLQUINOLIN-4-ONES

I.N.Podolsky, I.S.Gritsenko, V.A.Zubkov, M.M.Velikaya, L.F.Silayeva

The synthesis of 3-alkylderivatives of 2-methylquinolin-4-ones as synthetic analogues of natural biologically active compounds has been carried out, its physico-chemical characteristics and microbiological properties have been studied. The data of the microbiological investigations performed have demonstrated that the most of the compounds reveal the moderate antimicrobial and antifungal activity.

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

УДК 582.579.2:581.43:577.115.3

## ХІМІЧНЕ ВИВЧЕННЯ ЛІПОФІЛЬНОЇ ФРАКЦІЇ З КОРЕНЕВИЩ ПІВНИКІВ БОЛОТЯНИХ

О.О. Затильнікова, С.В. Ковалев, Т.П. Осолодченко

Національний фармацевтичний університет  
ДУ “Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова АМН України”

**Представлені результати вивчення ліпофільної фракції з кореневища півників болотяних (*Iris pseudacorus L.*). Визначено кількісний вміст ліпофільної фракції в рослинній сировині, який склав  $1,07 \pm 0,02\%$ . У результаті проведеного хроматографічного аналізу встановлена наявність каротиноїдів, токоферолів і хлорофілів. Кількісний вміст каротиноїдів склав  $0,035 \pm 0,001\%$ , хлорофілів —  $0,059 \pm 0,001\%$ . Визначено жирно-кислотний склад кореневищ. Встановлено анти-мікробну активність відносно грампозитивних мікроорганізмів.**

У теперішній час актуальним є пошук рослин з достатньою сировинною базою, які можуть використовуватися як джерело біологічно активних речовин для отримання на їх основі ліків.

Однією з таких рослин є півники болотяні — *Iris pseudacorus L.*, які добре розповсюджені по всій території України. Значні запаси сировини можна заготовляти у Харківській, Полтавській, Сумській, Рівненській, Житомирській, Донецькій та Волинській областях [3, 6].

У народній медицині використовують кореневища півників у вигляді відвару як відхаркувальний, жарознижуючий та заспокійливий засіб, при хрипоті, сухому кашлі, при болях у шлунку та кишечнику, при лікуванні дерматиту, гемороїдальних шишок [4, 6]. Також кореневища півників входять до складу збору Здренка для лікування папіломатозу сечового міхура, антацидного гаструту та виразкової хвороби шлунка [6, 8].

Лікувальні властивості півників болотяних зумовлені вмістом різних біологічно активних компонентів — ізофлавонового глікозиду іридину [8, 9], дубильних речовин, органічних кислот (шикімової, хінної, яблучної, лимонної, фумарової [13]), жирної олії, крохмалю та ефірної олії [4, 9, 12]. Ліпофільні речовини з кореневища півників болотяних практично не досліджені.

Токофероли та каротиноїди використовуються як антиоксидантні речовини, каротиноїди мають також мембрanoстабілізуючі властивості та А-про-

вітамінну активність. Хлорофіли виявляють анти-мікробну активність та стимулюють кровотворення [1, 5, 15].

Метою нашої роботи стало отримання ліпофільної фракції з кореневищ півників болотяних та дослідження її хімічного складу.

### Експериментальна частина

Одержані ліпофільні фракцію з кореневищ півників болотяних. Екстракцію проводили в апараті Сокслета.

Визначення каротиноїдів та хлорофілів проводили методом тонкошарової хроматографії на пластинках “Silufol” у системах розчинників гексан-ацетон (6:8) — I напрямок, гексан-ацетон (6:4) — II напрямок. Схема тонкошарової хроматограмми (ТШХ) хлороформного екстракту з кореневищ півників болотяних наведена на рис. 1.

Кількісне визначення каротиноїдів та хлорофілів проводили спектрофотометричним методом. Для цього брали 0,05 г (т.н.) ліпофільного екстракту та розчиняли його в 50 мл хлороформу; оптичну густину отриманого розчину визначали на спектрофотометрі СФ-46 при довжині хвилі 450 нм (каротиноїди) та 670 (хлорофіл) нм у кюветі з товщиною шару 10 мм. Розчином порівняння був хлороформ.

Кількісний вміст у % суми каротиноїдів (хлорофілів) в перерахунку на  $\beta$ -каротин (хлорофіл А) розраховували за формулою:

$$C = \frac{10 \cdot A \cdot 50 \cdot 100}{A_{1cm}^{1\%} \cdot m},$$

де: 10 — вміст каротину (хлорофілу) в 1 мл 1% розчину, мг;

A — оптична густина досліджуваного розчину;

m — маса наважки, г;

$A_{1cm}^{1\%}$  — екстинція  $\beta$ -каротину, 2400 (екстинція хлорофілу — 944,5).

Визначення якісного та кількісного вмісту жирних кислот проводили методом газорідинної хроматографії (ГРХ) метилових ефірів жирних кислот на хроматографі з полум'яно-іонізаційним детектором “Shimadzu GC-14B”.

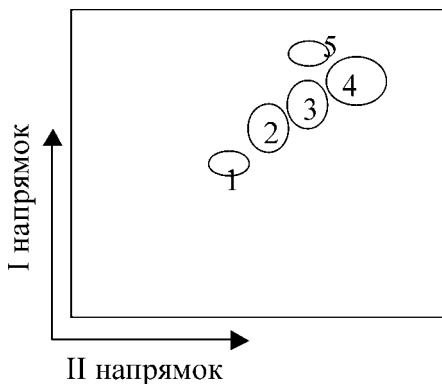


Рис. 1. Схема тонкошарової хроматограми ліпофільного екстракту з кореневищ півників болотяних. Схема розчинників: I напрямок — гексан-ацетон (6:8); II напрямок — гексан-ацетон (6:4).

Пробу для аналізу виділяли надлишком очищеного діетилсірчаного ефіру, після чого розчинник відганяли в струмі азоту для запобігання пероксидації ненасичених жирних кислот. Потім пробу піддавали негайній переетерифікації по модифікованій методиці Пейськера сумішшю хлороформ — метанол — концентрована сульфатна кислота (100:100:1) в запаяніх ампулах протягом 3 год при 100°C. Після охолодження і розкриття ампул метилові ефіри жирних кислот витягували гексаном, а витяжки піддавали ГРХ при наступних умовах: газ-носій — водень; швидкість газу-носія — 1,0 мл/хв; температура інжектора — 240°C; температура детектора — 250°C; температура колонки — 175°C; колонка капілярна кварцева розміром 60 м×0,32 мм, твердофазний носій — “НР-23” із зернінням 0,25 мкм, стаціонарна фаза ціанопропіл — метилсилоксан (1:1). Ідентифікацію метилових ефірів здійснювали за часом утримання піків стандартною сумішшю. Вміст жирних кислот розраховували у відсотках від їх суми (табл. 2).

Також нами було проведено дослідження антимікробної дії ліпофільної фракції. Для цього використовувався метод дифузії в агар з використанням наступних тест-мікроорганізмів: *S.aureus* ATCC 25923, *E.coli* ATCC 25922, *P.aeruginosa* ATCC 27853, *Proteus vulgaris* ATCC 27853, *B.subtilis* ATCC 6633, *C.ablicans* ATCC 885/653.

#### Результати та їх обговорення

Для отримання ліпофільної фракції 25,0 г підрібнених кореневищ півників болотяних вичерпно екстрагували хлороформом в апараті Сокслета. Отримані хлороформні екстракти упарювали до видалення екстрагента та зважували. Визначали

Таблиця 1

Кількісний вміст каротиноїдів та хлорофілів у ліпофільній фракції з кореневищ півників болотяних

Числові показники	Вміст, %
Каротиноїди	0,035±0,001
Хлорофіли	0,059±0,001

відсотковий вміст ліпофільної фракції у сировині, який склав 1,07±0,02%.

З метою стандартизації отриманої ліпофільної фракції були вивчені органолептичні показники. Отриманий ліпофільний екстракт являє собою густу однорідну маслянисту масу темно-коричневого кольору зі специфічним запахом, яка не розчиняється у воді, спирті і добре розчинна у хлороформі.

Внаслідок проведеного хроматографічного аналізу ліпофільної фракції встановлено наявність хлорофілів, каротиноїдів та токоферолів. Схема ТШХ наведена на рис. 1.

Каротиноїди на хроматограмах визначали у видимому світлі за жовтим забарвленням, а в УФ-світлі — за коричневою флюoresценцією плям. Для підтвердження наявності каротиноїдів хроматограми обробляли 2% розчином п-диметиламіnobензальдегіду у суміші етанолу та хлористоводневої кислоти з наступним витримуванням хроматограм у сушильній шафі при 90°C протягом 5 хв. Плями, які відповідали каротиноїдам, забарвлювалися в рожево-фіолетовий колір.

Локалізацію хлорофілів на хроматограмі визначали за характерним темно-зеленим забарвленням у видимому світлі, а в УФ-світлі — за яскраво-червоною флюoresценцією. Токофероли мали блакитну флюoresценцію в УФ-світлі та характерне синьо-фіолетове забарвлення плям на хроматограмі при обробці парами йоду [2].

У ліпофільній фракції знайдено 4 речовини. Речовини 1-2 були віднесені нами до каротиноїдів, 3, 5 — до токоферолів, 4 — до хлорофілів.

Кількісний вміст каротиноїдів у ліпофільній фракції з кореневищ півників болотяних склав 0,035±0,001%; хлорофілів — 0,059±0,001% (табл. 1).

Таблиця 2

Кількісний вміст жирних кислот кореневищ півників болотяних

Назва кислоти	Вміст, %
Міристинова	0,34
Міристоолеїнова	46,60
Пальмітоолеїнова	0,26
Маргаринова	4,20
Стеаринова	5,51
Олеїнова	2,07
Лінолева	28,91
Лінolenова	4,73
Гондолієва	0,22
Ерукова	0,25
Лігноцеринова	1,15
Сума насычених кислот	16,01
Сума ненасичених кислот	78,05

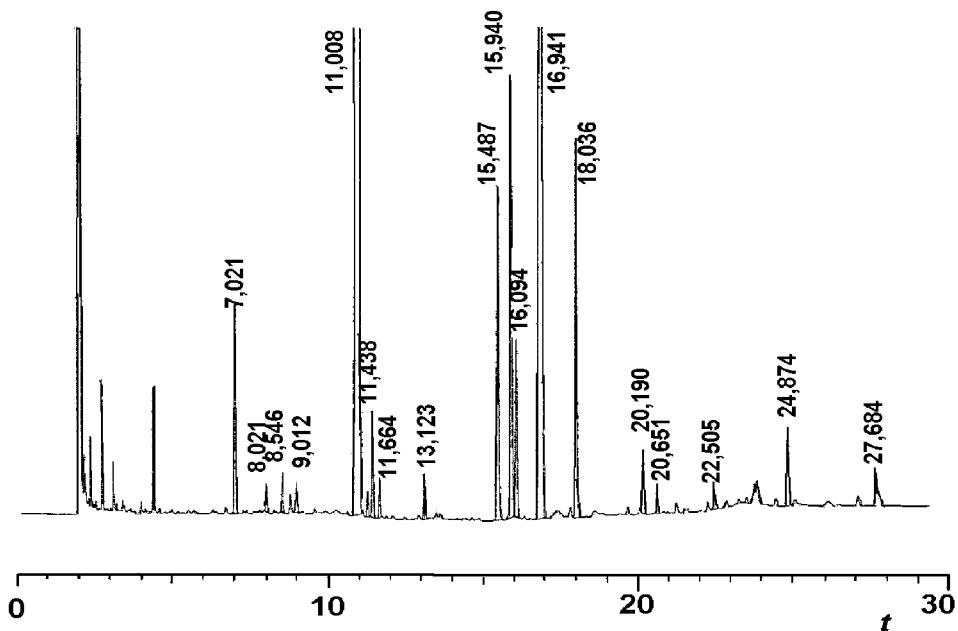


Рис. 2. Схема газорідинної хроматограми ліпофільного екстракту з кореневищ півників болотяних.

Таблиця 3

Результати визначення чутливості мікроорганізмів до ліпофільної фракції з кореневищ півників болотяних методом дифузії в агар

Ліпофільна фракція з кореневищ півників болотяних					
Діаметр зони затримки росту (мм)					
S.aureus	E.coli	P.aeruginoza	Pr. Vulgaris	B.subtilis	C.ablicans
14	14	12	13	15	11

Під час аналізу жирнокислотного складу в ліпофільній фракції кореневищ півників болотяних виявлено 19 жирних кислот, з яких 12 ідентифіковано. Значну кількість складають міристино-олеїнова (46,60%), лінолева (28,91%), маргаринова (4,20%), ліноленова (4,73%) кислоти (рис. 2, табл. 2).

Результати проведених мікробіологічних досліджень показали, що досліджений зразок — ліпофільна фракція з кореневищ півників болотяних має слабку антимікробну активність стосовно мікроорганізмів. Чутливими до ліпофільної фракції кореневищ півників є *B.subtilis* та *S.aureus*, зона затримки росту перебільшує 14 мм; майже нечутливими є *C.ablicans*, зона затримки росту — 11 мм (табл. 3).

## ВИСНОВКИ

1. Отримано ліпофільну фракцію з кореневищ півників болотяних. Кількісний вміст ліпофільної фракції склав  $1,07 \pm 0,02\%$ .
2. Встановлено наявність хлорофілів, каротиноїдів, токоферолів. Визначено кількісний вміст каротиноїдів —  $0,035 \pm 0,001\%$ ; хлорофілів —  $0,059 \pm 0,001\%$ .
3. У ліпофільній фракції з кореневищ півників болотяних виявлено 12 жирних кислот. Найбільший вміст мають: пальмітоолеїнова (46,60%), лінолева (28,91%), маргаринова (4,20%), ліноленова (4,73%) кислоти.
4. Визначено антимікробну активність ліпофільної фракції відносно грампозитивних мікроорганізмів.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Гусакова С.Д., Сагдулаев Ш.Ш., Хушбакова З.А. и др. // Химия природ. соед. — 1998. — №4. — С. 437-447.
2. Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". — 1-е вид. — Х.: РІПЕГ, 2001. — 556 с.
3. Іриси // Квіти України. — 2000. — №9. — 52 с.
4. Кьюсов Т.А. Полный справочник лекарственных растений. — М.: Эксмо-пресс, 2001. — 992 с.
5. Никитюк В.Г. // Провизор. — 1999. — №6. — С. 88-84.

6. Носаль Іван. *Від рослини — до людини. Розповіді про лікувальні та лікарські рослини України.* — К.: Веселка, 1992. — С. 258-260.
7. Родионенко Г.И. // Ботан. журн. — 2003. — №5. — С. 133-138.
8. Растительные ресурсы России и сопредельных государств: цветковые растения, их химический состав, использование: семейства Butomaceae-Turphaceae. — С.Пб.: Наука, 1994. — 271 с.
9. Чекман І.С. *Клінічна фітомедична терапія.* — К.: Вид-во А.С.К., 2003. — 550 с.
10. Christine A.W., Jeffrey B.H., Maretta C. // Biochem. Systematic and Ecol. — 1997. — Vol. 25, №4. — P. 309-325.
11. Francoise B.V., Christine I.T., Bonfils J.P., Yves S. // Phytochemistry. — 2003. — Vol. 62, №5. — P. 747-751.
12. Ilkay O., Bilge S. // Fitoterapia. — 2002. — Vol. 73, №4. — P. 316-319.
13. Henshaw G.G., Coulth D.A. // Nature. — 1962. — Vol. 194. — P. 579-580.
14. Sutherland W., Walton D. // Functional Ecol. — 1990. — №4 (5). — P. 655-660.
15. Vladimirov Yu. A. *Natural antioxidants / Ed. L.Parker.* — New York, 1996. — P. 125-241.

УДК 582.579.2:581.43:577.115.3

**ХИМИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ЛИПОФИЛЬНОЙ ФРАКЦИИ ИЗ КОРНЕВИЩ ИРИСА БОЛОТНОГО**

О.А.Затыльникова, С.В.Ковалев, Т.П.Осолодченко

Представлены результаты изучения липофильной фракции из корневищ ириса болотного (*Iris pseudacorus L.*). Определено количественное содержание липофильной фракции в растительном сырье, которое составило  $1,07 \pm 0,02\%$ . В результате проведенного хроматографического анализа установлено наличие каротиноидов, токоферолов и хлорофиллов. Количественное содержание каротиноидов составило  $0,035 \pm 0,001\%$ , хлорофиллов —  $0,059 \pm 0,001\%$ . Определен жирнокислотный состав корневищ. Установлена antimикробная активность относительно грампозитивных микроорганизмов.

UDC 582.579.2:581.43:577.115.3

**THE CHEMICAL STUDY OF THE LIPOPHILIC FRACTION FROM YELLOW IRIS RHIZOMES**

O.A.Zatylnikova, S.V.Kovalyov, T.P.Osolodchenko

The results of the study of the lypophilic fraction from yellow iris rhizomes (*Iris pseudacorus L.*) are given. The quantitative amount of the lypophilic fraction in the plant raw material has been determined, it was  $1,07\% \pm 0,02\%$ . The presence of carotenoids, tocopherols and chlorophylls has been proven as the result of the chromatographic analysis. The quantitative amount of carotenoids was  $0,035 \pm 0,001\%$  and chlorophylls —  $0,059 \pm 0,001\%$ . The rhizomes' composition of fatty acids has been determined. The antimicrobial activity as to gram-positive microorganisms has been found.

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

УДК 615.07:535.379:541.124:543

## ХЕМІЛЮМІНЕСЦЕНТНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ГІДРАЗИНОВИХ ПОХІДНИХ ФТАЛАЗИНУ ЗА РЕАКЦІЄЮ З НІТРАТОМ 9-ЦІАНО-10-МЕТИЛАКРИДИНЮ

М.Є.Блажеєвський, П.Л.Миронюк, С.В.Баюрка,  
С.А.Карпушина, В.І.Степаненко

Національний фармацевтичний університет

**Вивчена хемілюмінесцентна активність гідразинових похідних фталазину — гідралазину гідрохлориду та дигідралазину сульфату в реакції з нітратом 9-циано-10-метилакридиню у сильно лужному середовищі у присутності оксигену. Опрацьовані методики кількісного визначення гідралазину гідрохлориду і дигідралазину сульфату в субстанціях та дигідралазину сульфату у таблетках по 0,01 г “Адельфан®-Езидрекс” і “Трирезид К” методом хемілюмінесценції за реакцією з нітратом 9-циано-10-метилакридиню. При визначенні 50 нг/мл гідралазину гідрохлориду і дигідралазину сульфату  $s_r \leq 0,03$ . Нижні межі визначуваних концентрацій гідралазину і дигідралазину — 15 і 5 нг/мл відповідно.**

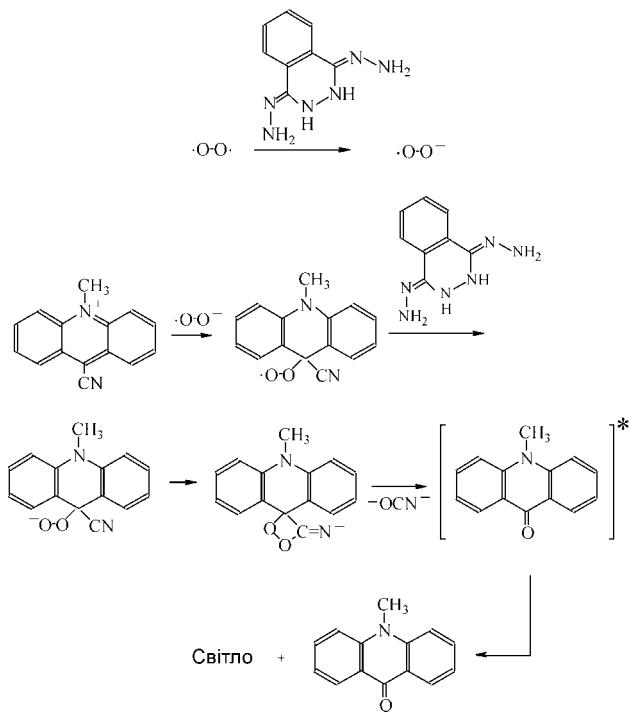
Гідразинові похідні фталазину — гідралазину гідрохлорид (1-гідразинофталазин, син. Апресин, Apresolin) ( $\Gamma$ ), дигідралазину сульфат (1,4-дигідрозинофталазину сульфат, син. Непресол) ( $\Delta\Gamma$ ) як окремо, так і в комбінації з резерпіном, гіпотіазидом та калію хлоридом широко застосовуються як гіпотензивні засоби у вигляді пігулок по 0,01 г і 0,025 г, а також розчинів для ін’єкцій для лікування захворювань серцево-судинної системи [1, 2, 3, 4]. Для їх кількісного визначення рекомендують застосовувати йодатометричне титрування [7, 9]. Однак цей метод довготривалий і характеризується низькою репродуктивністю результатів. Метод ВЕРХ запропонований для кількісного визначення  $\Gamma$  та  $\Delta\Gamma$  у багатокомпонентних лікарських формах [8] та у біологічних рідинах [6]. Але цей метод складний у виконанні, довготривалий та потребує дорогого обладнання. Розроблена пропточно-інжекційна хемілюмінесцентна методика визначення  $\Delta\Gamma$ , яка ґрунтується на реєстрації хемілюмінесценції реакції окиснення його кислими розчином калію перманганату в присутності родаміну В [10]. Градуальний графік зберігає лінійний характер в інтервалі концентрацій від 5 до 800 нг/мл.  $C_{min} = 2$  нг/мл.

Впродовж впровадження методу хемілюмінесценції у фармацевтичний аналіз нами запропоновано здійснювати кількісне визначення гідразинових похідних фталазину за новою хемілюмінесцентною реакцією — із сіллю акридиню, а саме з нітратом 9-циано-10-метилакридиню (ЦМА). У реакціях  $\Gamma$  і  $\Delta\Gamma$  з ЦМА у сильно лужному середовищі спостерігається яскрава хемілюмінесценція (ХЛ). Хімізм процесу, який приводить до виникнення хемілюмінесценції, на прикладі  $\Delta\Gamma$  зображеній на схемі.

У результаті редукції оксигену аніонними формами гідразону ( $0,03$  М КОН та  $2,5 \cdot 10^{-5}$  М ЦМА) утворюється надоксидний аніон-радикал оксигену, який приєднується до ЦМА з утворенням проміжної нестійкої сполуки — діоксетану ЦМА. Останній розпадається з утворенням молекули N-метилакрилону у збудженному стані. Релаксація збудженої молекули N-метилакрилону в основний стан супроводжується вилученням кванту світла.

Запропоновані умови, опрацьовані методики та показана можливість кількісного визначення  $\Gamma$  і  $\Delta\Gamma$  у субстанціях, а також  $\Delta\Gamma$  у пігульках, покритих оболонкою по 0,01 г, “Адельфан-Езидрекс” і “Трирезид К”.

Для досліджень використовували субстанції гідралазину гідрохлориду та дигідралазину сульфату, які відповідали вимогам аналітичної нормативної документації (АНД). Розчини робочих стандартних зразків (РСЗ) препаратів, які містили 1,0 мкг/мл основної речовини гідралазину гідрохлориду ( $C_8H_9ClN_4$ ) або дигідралазину сульфату ( $C_8H_{12}N_6O_4S$ ), виготовляли із субстанції об’ємно-ваговим методом. Наважку 0,1005 г порошку зразка дигідралазину сульфату, попередньо висушеного впродовж 5 год у вакуумній шафі ( $P=0,7$  кПа) при  $+50^{\circ}\text{C}$  (вміст основної речовини  $C_8H_{12}N_6O_4S$  за даними потенціометричного титрування [9] становив 99,5%), розчиняли у двічі дистильованій воді в мірній колбі на 1000 мл, доводили до по-значки при  $+20^{\circ}\text{C}$  і ретельно перемішували. Одер-



жаний розчин із вмістом дигідралазину сульфату 0,1 мг/мл розбавляли точно у 100 разів.

Нітрат 9-ціано-10-метилакридиню добували за методикою [8]. Його розчини виготовляли об'ємно-ваговим способом на  $10^{-3}$  М розчині нітратної кислоти. У роботі використовували концентровані розчини гідроксиду калію без карбонатів.

Інтенсивність хемілюмінесценції вимірювали на хемілюмінометрі з чутливістю  $0,43 \cdot 10^7$  (фото)/ $(4\pi)$ /поділка із фотоелектронним помножувачем ФЕП-84-А, вимірювачем малих струмів IMT-0,5 та швидкодіючим потенціометром у відносних одиницях (мВ). Хемілюмінесценцію вимірювали у кварцовій кюветі циліндричної форми діаметром 30 мм з робочим об'ємом 10 мл.

**Методика кількісного визначення дигідралазину сульфату у субстанції.** Біля 0,1 г (точна наважка) субстанції дигідралазину сульфату, попередньо висушеної впродовж 5 год у вакуумній шафі ( $P=0,7$  кПа при  $+50^\circ\text{C}$ ), розчиняли у двічі дистильованій воді в мірній колбі на 1000 мл, доводили об'єм водою до позначки при  $+20^\circ\text{C}$  і перемішували. Відбирали за допомогою піпетки 10 мл одержаного розчину і переносили в мірну колбу на 1000 мл. Об'єм доводили до позначки при  $+20^\circ\text{C}$  і перемішували. У кювету хемілюмінометра послідовно вносили 1,00 мл 0,3 моль/л розчину гідроксиду натрію, 0,50 (або 0,25) мл одержаного розчину субстанції дигідралазину сульфату, (9,50 – x) мл двічі дистильованої води (де x – сумарний об'єм гідроксиду натрію та розчину проби субстанції в мл), ретельно перемішували і переносили у світлонепроникну камеру фотометра, відкривали шторку і за допомогою піпеткового дозатора вливали 0,50 мл  $5 \cdot 10^{-4}$  моль/л розчину ЦМА.

Реєстрували максимальне значення інтенсивності світіння. Паралельно проводили досліди, у яких замість випробуваного розчину субстанції використовували розчин РСЗ, а також двічі дистильовану воду (холостий дослід) відповідно. Розраховували різницю між значеннями максимальних інтенсивностей хемілюмінесценції, одержаних у дослідах з випробуваним розчином субстанції і розчином РСЗ дигідралазину сульфату, і максимальним значенням інтенсивності світіння, одержаного у холостому досліді з двічі дистильованою водою відповідно.

При побудові градуювального графіка у кварцову кювету послідовно вносили 1,00 мл 0,3 моль/л розчину гідроксиду натрію, замість розчину проби від 0,1 до 1,00 мл розчину РСЗ дигідралазину сульфату (1 мкг/мл), (9,50 – x) мл двічі дистильованої води (де x – сумарний об'єм гідроксиду натрію та розчину робочого стандартного зразка в мл), розчин ретельно перемішували і переносили у світлонепроникну камеру фотометра, відкривали шторку і за допомогою піпеткового дозатора вливали 0,50 мл  $5 \cdot 10^{-4}$  моль/л розчину ЦМА. У кожному випадку реєстрували максимальне значення інтенсивності світіння. Паралельно проводили дослід, у якому замість розчину РСЗ використовували двічі дистильовану воду. Розраховували різницю між значеннями максимальних інтенсивностей хемілюмінесценції, одержаних у дослідах з розчинами РСЗ дигідралазину сульфату, та максимальним значенням інтенсивності світіння, одержаним у холостому досліді з двічі дистильованою водою відповідно. Будували градуювальний графік і методом найменших квадратів розраховували рівняння залежності різниці між максимальними значеннями інтенсивностей хемілюмінесценції у дослідах із РСЗ та таким із двічі дистильованою водою від концентрації дигідралазину сульфату.

Вміст дигідралазину сульфату у субстанції в перерахунку на суху речовину  $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$  у % розраховували за формулою:

$$\omega = \frac{\Delta I \times m_0 \times 0,9951 \times 100\%}{\Delta I_0 \times m_n},$$

де:  $\Delta I$  – різниця між значеннями максимальних інтенсивностей хемілюмінесценції, одержаних у дослідах з розчином проби субстанції та двічі дистильованою водою, відн. од;

$\Delta I_0$  – різниця між значеннями максимальних інтенсивностей хемілюмінесценції, одержаних у дослідах з розчинами РСЗ дигідралазину сульфату та двічі дистильованою водою, відн. од;

$m_0$  – наважка стандартного зразка порошку дигідралазину сульфату;

0,9951 – масова частка  $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$  у стандартному зразку дигідралазину сульфату;

$m_n$  – наважка випробуваної субстанції, г.

Таблиця 1

Результати визначення дигідралазину сульфату і гідралазину гідрохлориду за реакцією з нітратом 9-циано-10-метилакридиню ( $P=0,95$ )

Уведено, нг/мл	Знайдено, нг/мл	Метрологічні характеристики
Дигідралазину сульфату		
25,0	23,4	$\bar{X} = 25,1 (100,4\%)$ $S = \pm 1,19; Sx = \pm 0,53;$ $\Delta x = \pm 1,48;$ $s_r = \pm 4,7\%; \delta = +0,4\%$
25,0	26,2	
25,0	24,6	
25,0	25,0	
25,0	26,25	
Гідралазину гідрохлориду		
25,0	25,3	$\bar{X} = 24,9 (99,7\%)$ $S = \pm 0,98; Sx = \pm 0,44;$ $\Delta x = \pm 1,2$ $s_r = \pm 3,95\%; \delta = -0,3\%$
25,0	24,6	
25,0	23,4	
25,0	26,0	
25,0	25,3	
50,0	49,3	$\bar{X} = 50,4 (100,8\%)$ $S = \pm 1,46; Sx = \pm 0,65;$ $\Delta x = \pm 1,82$ $s_r = \pm 2,9\%; \delta = +0,8\%$
50,0	51,7	
50,0	50,7	
50,0	51,8	
50,0	48,5	

Методика визначення Г аналогічна. Рівняння градуювальних графіків для Г та ДГ мали відповідно вигляд:  $\Delta I = 0,15C - 0,5$  ( $r=0,999$ ) і  $\Delta I = 0,39C + 0,2$  ( $r=0,998$ ). Результати визначення вмісту основної речовини у субстанціях Г та ДГ наведені в табл. 1. Як видно, при визначенні 25-50 нг/мл Г та ДГ методом стандарту  $s_r$  становить 2,9-4,7%. Нижні межі визначуваних концентрацій Г та ДГ ( $s_n$ ) становлять 15 і 5 нг/мл відповідно.

Таблиця 2

Результати хемілюмінесцентного визначення дигідралазину сульфату в таблетках по 0,01 г за реакцією з нітратом 9-циано-10-метилакридиню ( $P=0,95$ )

Вміст дигідралазину сульфату, мг	Знайдено		Метрологічні характеристики
	мг	%	
“Адельфан®-Езидрекс” (“НОВАРТИЗ”, Індія)			
10	10,5	105,0	$\bar{X} = 10,1 (101,0\%)$ $S = \pm 0,30;$ $Sx = \pm 0,14$ $\Delta x = \pm 0,38;$ $s_r = \pm 3,0\%$
	9,7	97,0	
	10,2	102,0	
	10,3	103,0	
	10,0	100,0	
“Трирезид К” (АТ “ПЛИВА” Загреб, Хорватія)			
10	10,25	102,5	$\bar{X} = 10,2 (102,0\%)$ $S = \pm 0,315;$ $Sx = \pm 0,14$ $\Delta x = \pm 0,39;$ $s_r = \pm 3,1\%$
	10,0	100,0	
	10,2	102,0	
	9,75	97,5	
	10,6	106,0	

Опрацьована методика використана для кількісного визначення ДГ у таблетках “Адельфан®-Езидрекс” складу: дигідралазину сульфату гідратованого 10 мг, 0,1 мг резерпіну, гідрохлортіазиду 10 мг, допоміжні речовини виробництва NOVARTIS (Індія) та у таблетках, покритих оболонкою, “Трирезид К” складу: дигідралазину сульфату 10 мг, 0,1 мг резерпіну, гідрохлортіазиду 10 мг, калію хлориду 350 мг і допоміжні речовини — достатня кількість виробництва АТ “ПЛІВА” (м. Загреб, Республіка Хорватія).

**Методика кількісного визначення дигідралазину сульфату в таблетках по 0,01 г.** Наважку розтертих таблеток, що відповідає їх середній масі (приблизно 0,14 г у випадку Адельфан®-Езидрекс або 0,4 г у випадку Трирезид К), переносили у мірну колбу на 100 мл, розчиняли в двічі дистильованій воді, доводили об’єм до позначки і перемішували. 10,00 мл розчину переносили у мірну колбу на 1000 мл і доводили об’єм до позначки двічі дистильованою водою. У кварцову кювету хемілюмінометра послідовно вносили 1,00 мл 0,3 моль/л розчину натрію гідроксиду, 0,50 мл розчину проби (або РСЗ), 7,50 мл двічі дистильованої води, ретельно перемішували і переносили у світлонепроникну камеру фотометра, відкривали шторку і вливали за допомогою піпеткового дозатора 0,50 мл  $5 \cdot 10^{-4}$  моль/л розчину ЦМА. Реєстрували максимальне значення інтенсивності хемілюмінесценції. Паралельно проводили досліди, у яких замість випробуваного розчину використовували розчин РСЗ з вмістом 0,1 мг/мл дигідралазину сульфату, а також двічі дистильовану воду (холостий дослід) відповідно. Розраховували різницю між максимальними значеннями інтенсивностей хемілюмінесценції, одержаних у дослідах з випробуваним розчином таблеток препарату і розчином РСЗ дигідралазину сульфату, та максимальним значенням інтенсивності світіння, одержаним у холостому досліді з двічі дистильованою водою відповідно.

Вміст дигідралазину сульфату  $C_8H_{12}N_6O_4S$  в одній таблетці в мг  $X$  розраховували за формулою:

$$X = \frac{\Delta I \times C_0 \times 100 \times m}{\Delta I_0 \times m},$$

де:  $\Delta I$  — різниця між значеннями максимальних інтенсивностей хемілюмінесценції, одержаних у дослідах з випробуваним розчином таблеток дигідралазину сульфату та двічі дистильованою водою, відн. од;

$\Delta I_0$  — різниця між значеннями максимальних інтенсивностей хемілюмінесценції, одержаних у дослідах з розчином РСЗ дигідралазину сульфату, та двічі дистильованою водою, відн. од;

$C_0$  — концентрація розчину РСЗ дигідралазину сульфату, 0,1 мг/мл;  
 $m$  і  $m$  — наважка та середня маса таблетки відповідно, г.

Результати визначення ДГ у таблетках по 0,01 г за допомогою запропонованої методики наведені в табл. 2.

### ВИСНОВКИ

1. Опрацьовані вибіркові та достатньо чутливі методики кількісного визначення гідралазину гідрохлориду і дигідралазину сульфату методом хемілюмінесценції за реакцією з нітратом 9-циано-10-метилакридінію у субстанціях. При визначені 50 нг/мл гідралазину гідрохлориду і дигідрала-

зину сульфату  $s_r \leq 3,0\%$ . Нижні межі визначуваних концентрацій гідралазину і дигідралазину — 15 і 5 нг/мл відповідно.

2. Показана можливість використання опрацьованих методик для кількісного визначення дигідралазину сульфату у таблетках по 0,01 г “Адель-фан®-Езидрекс” і “Трирезид К”. Встановлено, що наявність у таблетках резерпіну, гідрохлортазиду та калію хлориду у регламентованих кількостях не заважає визначенню гідразинових похідних фталазину.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Крыжановский С.А., Вититнова М.В. Полный современный справочник лекарственных препаратов: Практ. руковод. 2-е изд., перераб. и доп. — М.: РИПОЛ КЛАССИК, 2002. — 1216 с.
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства: 15-е изд. — М.: ООО “Изд-во Новая Волна”, 2006. — С. 412.
3. Руководство по медицине. Диагностика и терапия. В 2-х т. Т. 1 / Пер. с англ. под ред. Р.Беркоу, Э.Флетчера. — М.: Мир, 1997. — С. 286.
4. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России: Справочник. — М.: АстраФармСервис, 1999. — С. Е-72.
5. Capita Mc.F., Richardson D.G., Chang Y.C. // Photochem. and Photobiol. — 1965. — Vol. 4, №6. — P. 1111-1121.
6. Clark's Analysis of Drugs and Poisons. 3-rd Ed. — Pharmaceutical Press, 2005 (CD).
7. Cwiczenia z chemii lekow: Wyd. II. / Pod red. M.Gorczycewnej, A.Zejca. — Krakow: Collegium Medicum UJ, 1996. — 200 s.
8. Liao Bin // J. China Pharm. Univ. — 2003. — Vol. 3, №1. — P. 38-40.
9. The European Pharmacopoeia, Suppl. — 4-ed. Council of Europe. — Strasbourg: EDQM, 2001. — 2415 p.
10. Yang Xiao-Feng, Wu Dong-Bing, Li Hua // J. Biolog. Chem. Luminesc. — 2004. — Vol. 19, №6. — P. 322-327.

УДК 615.07:535.379:541.124:543

ХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНТНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ГИДРАЗИНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ФТАЛАЗИНА ПО РЕАКЦИИ С НИТРАТОМ 9-ЦИАНО-10-МЕТИЛАКРИДИНИЯ  
Н.Е.Бляжеевский, П.Л.Миронюк, С.В.Баюрка, С.А.Карпушина, В.И.Степаненко

Изучена хемилюминесцентная активность гидразиновых производных фталазина гидралазина гидрохлорида и дигидралазина сульфата в реакции с нитратом 9-циано-10-метилакридина в сильнощелочной среде в присутствии кислорода. Разработаны методики количественного определения гидралазина гидрохлорида и дигидралазина сульфата в субстанциях и дигидралазина сульфата в таблетках по 0,01 г “Адель-фан®-Эзидрекс” и “Трирезида К” методом хемилюминесценции по реакции с нитратом 9-циано-10-метилакридина. При определении 50 нг/мл гидралазина гидрохлорида и дигидралазина сульфата  $s_r \leq 0,03$ . Нижние границы определяемых концентраций гидралазина и дигидралазина — 15 и 5 нг/мл соответственно.

UDC 615.07:535.379:541.124:543

CHEMILUMINESCENCE DETERMINATION OF HYDRAZINE DERIVATIVES OF PHTALAZINE BY THE REACTION WITH 9-CYANO-10-METHYLACRIDINIUM NITRATE  
N.Ye.Blažheeovsky, P.L.Mironyuk, S.V.Bayurka, S.A.Karpushina, V.I.Stepanenko

The chemiluminescence activity of hydrazine derivatives of phthalazine — hydralazine hydrochloride and dihydralazine sulfate in the reaction with 9-cyano-10-methylacridinium nitrate in a strong alkaline medium in the presence of oxygen has been studied. The methods of the quantitative determination of hydralazine hydrochloride and dihydralazine sulfate in the substances and dihydralazine sulfate in Adelfan®-Ezidrex and Trireside K tablets, 0.01 g, have been developed by the chemiluminescence method using the reaction with 9-cyano-10-methylacridinium nitrate. While determining 50 ng/ml of hydralazine hydrochloride and dihydralazine sulfate  $s_r \leq 0,03$ , the lower limits of the concentrations tested for hydralazine hydrochloride and dihydralazine sulfate were 15 and 5 ng/ml, respectively.

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

УДК 615.07:543.42.062

## РОЗРОБКА МЕТОДИК ІДЕНТИФІКАЦІЇ ТА КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ СУКЦИФЕНАТУ В ТАБЛЕТКАХ

П.Д.Пашнєв, М.О.Грищенко, Л.Ю.Клименко

Національний фармацевтичний університет

**Розроблено методики стандартизації таблеток сукцифенату, вкритих кишковорозчинною оболонкою. Ідентифікацію сукцифенату в лікарській формі рекомендовано проводити за допомогою якісних реакцій та методу УФ-спектроскопії. Для кількісного визначення сукцифенату розроблено УФ-спектрофотометричну методику та методику pH-потенціометричного титрування.**

Раціональна терапія кровотеч є актуальною проблемою сучасної практичної медицини, незважаючи на те, що в медичній практиці використовується достатньо велика кількість гемостатичних засобів, які відрізняються між собою токсичностю і механізмом дії [1, 7, 14, 15].

У Національному фармацевтичному університеті синтезовано натрієву сіль 4-ацетилсукциланілової кислоти, на основі якої розроблено оригінальний гемостатичний засіб сукцифенат у вигляді ліофілізованого порошку [6]. На кафедрі заводської технології ліків НФаУ під керівництвом проф. П.Д.Пашнєва розроблено склад і технологію таблеток сукцифенату, вкритих кишковорозчинною оболонкою [3].

Проведені доклінічні і клінічні випробування таблеток сукцифенату показали, що препарат добре переноситься, не має вираженої токсичної і побічної дії і є ефективним при капілярних і паренхіматозних внутрішніх кровотечах різної етіології [4].

Метою наших досліджень стала розробка методик ідентифікації та кількісного визначення сукцифенату в таблетках.

### Експериментальна частина

Об'єктом дослідження були таблетки сукцифенату, вкриті кишковорозчинною оболонкою (середня маса таблетки — 0,3056 г).

### Ідентифікація

Розчиняють 0,1 г порошку розтертих таблеток у 5 мл води очищеної Р (розвин A).

1. Декілька крапель розвину A наносять на фільтрувальний папір. Отриману пляму обробляють розвином 2,4-динітрофенілгідразину Р. З'являється жовтогаряче забарвлення.

2. До 1 мл розвину A додають 0,5 мл 0,5 М розвину купруму сульфату Р. Утворюється блакитно-зелений осад.

3. До 1 мл розвину A додають 0,5 мл 0,1 М розвину кислоти хлористоводневої Р (розвин B). На графітовий стрижень наносять декілька крапель розвину B та вносять його в безбарвне полу-м'я пальника. Безбарвне полу-м'я забарвлюється в жовтий колір.

4. Знімають УФ-спектр розвину порошку розтертих таблеток, виготовленого для кількісного визначення методом УФ-спектрофотометрії (див. нижче) на спектрофотометрі в кюветі з товщиною шару 10 мм у діапазоні довжин хвиль 220–350 нм. Паралельно знімають УФ-спектр розвину СЗ сукцифенату.

### Кількісне визначення

*Методика кількісного визначення сукцифенату в таблетках методом УФ-спектрофотометрії*

Відважують 0,25 г (точна наважка) порошку розтертих таблеток та вносять у мірну колбу місткістю 500,0 мл, додають 400 мл води очищеної, перемішують протягом 30 хв, доводять об'єм суміші до позначки водою очищеною, ретельно перемішують. Отриманий розвин фільтрують через паперовий фільтр “червона стрічка”, відкидаючи перші та останні порції; 10,00 мл отриманого розвину вносять у мірну колбу місткістю 250,0 мл та доводять об'єм розвину водою очищеною до позначки, ретельно перемішують. Вимірюють оптичну густину отриманого розвину на спектрофотометрі в кюветі з товщиною шару 10 мм при довжині хвилі 288 нм. Паралельно вимірюють оптичну густину розвину СЗ сукцифенату.

*Примітка. Приготування розвину СЗ сукцифенату.* Відважують 0,12 г (точна наважка) сукцифенату (АНД) та вносять у мірну колбу місткістю 500,0 мл, розчиняють у 400 мл води очищеної та доводять об'єм розвину до позначки водою очищеною, ретельно перемішують; 10,0 мл отриманого розвину вносять у мірну колбу місткістю 250,0 мл, доводять об'єм розвину водою очищеною до позначки, ретельно перемішують.

Термін придатності розвину — 2 доби.

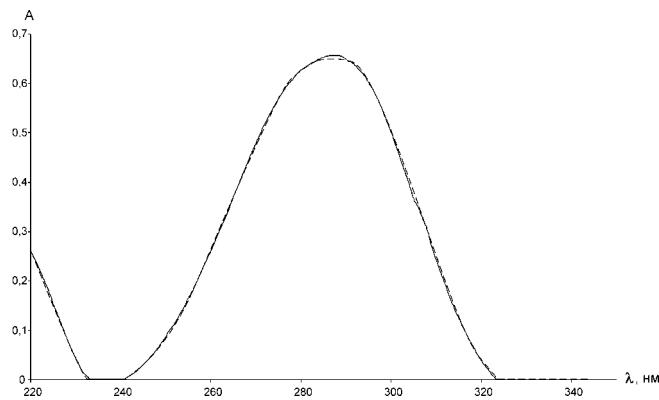


Рис. УФ-спектри: розчину порошку розтертих таблеток сукцифенату (—); розчину СЗ сукцифенату (— —).

#### Методика кількісного визначення сукцифенату в таблетках методом pH-потенціометричного титрування

У роботі використовували іономер лабораторний I-130. Як електрод порівняння використовували насичений хлоросрібний електрод ЕВЛ-1-М3 (ТУ 25-05, 2181-77), а як індикаторний — скляний електрод ЕСЛ-43-07.

Близько 1,0,Ng (точна наважка) порошку розтертих таблеток вносять у хімічний стакан місткістю 50 мл, розчиняють у 10 мл води очищеної Р, додають 30 мл діоксану та титрують 0,1 М розчином кислоти хлористоводневої Р з потенціометричною фіксацією кінцевої точки титрування.

#### Результати та їх обговорення

Таким чином, ідентифікацію сукцифенату запропоновано проводити за допомогою якісних реакцій на наявність карбоксильної групи та іонів натрію [5, 9, 13], що висвітлено в проекті АНД на субстанцію сукцифенату, та методу УФ-спектроскопії. На рис. наведені УФ-спектри випробуваного розчину порошку розтертих таблеток та розчину СЗ сукцифенату.

Кількісне визначення сукцифенату запропоновано проводити з використанням методу УФ-спектрофотометрії та за допомогою кислотно-основного титрування з потенціометричною фіксацією кінцевої точки титрування.

Таблиця 1

Результати кількісного визначення вмісту сукцифенату в таблетках (150 мг) методом pH-потенціометричного титрування  
(n = 5, P = 0,95)

$m_h$ , г	$V$ , мл	$X$ , мг	Метрологічна характеристика
1,0231	19,36	149,5	$\bar{X} = 149,1$ $S = 0,583$ $S\bar{X} = 0,261$ $\Delta X = 1,621$ $\Delta \bar{X} = 0,725$ $\underline{\varepsilon} = \pm 1,09\%$ $\varepsilon = \pm 0,49\%$
1,0123	19,06	148,7	
1,0246	19,24	148,3	
1,0187	19,25	149,3	
1,0109	19,16	149,7	

Таблиця 2

Результати кількісного визначення вмісту сукцифенату в таблетках (0,15 г) методом УФ-спектрофотометрії (n = 5, P = 0,95)

$m_h$ , г	$A$	$X$ , г	Метрологічна характеристика
0,2546	0,669	0,1498	$\bar{X} = 0,1493$ $S = 0,000627$ $S\bar{X} = 0,000280$ $\Delta X = 0,001743$ $\Delta \bar{X} = 0,000779$ $\underline{\varepsilon} = \pm 1,17\%$ $\varepsilon = \pm 0,52\%$
0,2395	0,624	0,1484	
0,2423	0,633	0,1489	
0,2514	0,659	0,1493	
0,2509	0,660	0,1499	

Примітка:  $m_0 = 0,1167$ ;  $A_0 = 0,626$

Вміст  $C_{12}H_{12}NO_4Na$  (сукцифенату) в одній таблетці має бути від 0,1425 г до 0,1575 г у перерахунку на середню масу однієї таблетки.

При виконанні кількісного визначення вмісту сукцифенату в експериментальних зразках таблеток за методом pH-потенціометричного титрування наважку порошку розтертих таблеток рекомендовано розчиняти у суміші вода — діоксан (1:3).

Вміст сукцифенату  $X$  в одній таблетці, мг, розраховують за формулою:

$$X = \frac{V \cdot 25,72 \cdot K \cdot \bar{m}}{m_h},$$

де:  $V$  — об'єм 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої Р, використаний на титрування наважки порошку розтертих таблеток, мл; 25,72 — маса сукцифенату, що відповідає 1 мл 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої Р, мг/мл;  $K$  — поправочний коефіцієнт до 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої Р;  $m_h$  — маса наважки порошку розтертих таблеток, г;  $\bar{m}$  — середня маса таблетки, г.

У табл. 1 наведені результати та метрологічні характеристики кількісного визначення вмісту сукцифенату у таблетках однієї серії методом pH-потенціометричного титрування [5].

Встановлено, що УФ-спектр поглинання сукцифенату має максимум при довжині хвилі 288 нм (див. рис.). Підпорядкування основному закону світлопоглинання Бугера-Ламберта-Бера при 288 нм відбувається в межах концентрацій сукцифенату від 1 до 15 мкг/мл.

Розрахунок вмісту сукцифенату в одній таблетці, г, проводили методом стандарту, використовуючи розчин СЗ сукцифенату.

Вміст сукцифенату  $X$  в одній таблетці, г, розраховують за формулою:

$$X = \frac{A_1 \cdot m_0 \cdot \bar{m}}{A_0 \cdot m_1},$$

де:  $A_1$  — оптична густина випробуваного розчину;  $A_0$  — оптична густина розчину СЗ сукцифенату;  $m_1$  — маса наважки порошку розтертих таблеток, г;

$m_0$  — маса наважки СЗ сукцифенату, г;  $\bar{m}$  — середня маса таблетки, г.

У табл. 2 наведені результати та метрологічні характеристики кількісного визначення вмісту сукцифенату у таблетках однієї серії методом УФ-спектрофотометрії [5].

Таким чином, розроблені нами методики pH-потенціометричного титрування та УФ-спектрофотометричного визначення дозволяють контролювати вміст сукцифенату в таблетках з достовірною точністю.

Згідно з вимогами Державної фармакопеї України [5] методики кількісного визначення, що включаються до аналітичної нормативної документації, мають бути валідовані. Нами було проведено валідацію УФ-спектрофотометричної методики кількісного визначення сукцифенату в таблетках за

основними валідаційними характеристиками — лінійністю, правильністю, точністю, робасністю згідно зі стандартизованою процедурою валідації методик кількісного аналізу лікарських засобів методом стандарту та встановлено, що розроблена методика задовільняє всім вимогам [5, 8-13, 16].

### ВИСНОВКИ

1. Розроблено методики ідентифікації та кількісного визначення сукцифенату в таблетках, вкритих кишковорозчинною оболонкою.

2. Ідентифікацію сукцифенату запропоновано проводити за допомогою якісних реакцій та методу УФ-спектроскопії.

3. Для кількісного визначення сукцифенату запропоновано методику pH-потенціометричного титрування.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Верткин А.Л., Зайратъянц О.В., Вовк Е.И., Колобов С.В. // Фарматека. — 2007. — №15. — С. 54-60.
2. Гризодуб А.И. // Фармаком. — 2002. — №3. — С. 42-50.
3. Грищенко М.О., Пашнєв П.Д., Грищенко І.С. та ін. // Вісник фармації. — 2004. — №4 (40). — С. 40-44.
4. Грищенко М.О., Пашнєв П.Д., Березнякова А.І. та ін. // Вісник фармації. — 2006. — №3 (47). — С. 76-77.
5. Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
6. Кононенко Н.М., Березнякова А.І. // Одеський мед. журн. — 2004. — №1 (81). — С. 10-13.
7. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2-х т. — 14-е изд., перераб., испр. и доп. — М.: ООО "Изд-во Новая Волна", 2002. — Т. 2. — 608 с.
8. Ali S.L., Daas A., Castle P. // Pharmeuropa. — 2003. — Vol. 15, №4. — P. 633-636.
9. British Pharmacopoeia. — London: HMSO, 2004. — P. 1123-1125.
10. Daas A.G.J., Miller J.H.McB. // Pharmeuropa. — 1997. — Vol. 9, №1. — P. 148-156.
11. Daas A.G.J., Miller J.H.McB. // Pharmeuropa. — 1998. — Vol. 10, №1. — P. 137-146.
12. Daas A.G.J., Miller J.H.McB. // Pharmeuropa. — 1999. — Vol. 11, №4. — P. 571-577.
13. European Pharmacopoeia. — 5-th ed. — Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 2006. — P. 1872-1873.
14. Rafael A., Tanjoni I., Fernandes I., Moura-da-Silva A.M. // Toxicon. — 2008. — Mar. — Vol. 51 (4). — P. 479-487.
15. Somers G.R., Chiasson D.A., Taylor G.P. // Forensic Sci. International. — 2008. — Mar. — Vol. 175 (2/3). — P. 198-201.
16. Technical guide for the elaboration of monographs. — 3-rd ed. // Pharmeuropa. — 1999. — December. — P. 8.

УДК 615.07:543.42.062

РАЗРАБОТКА МЕТОДИК ИДЕНТИФИКАЦИИ И КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ СУКЦИФЕНАТА В ТАБЛЕТКАХ

П.Д.Пашнєв, М.А.Грищенко, Л.Ю.Клименко

Разработаны методики стандартизации таблеток сукцифената, покрытых кишечнорастворимой оболочкой. Идентификацию сукцифената в лекарственной форме рекомендовано проводить с помощью качественных реакций и метода УФ-спектроскопии. Для количественного определения сукцифената разработаны УФ-спектрофотометрическая методика и методика pH-потенциометрического титрования.

UDC 615.07:543.42.062

THE ELABORATION OF THE IDENTIFICATION AND QUANTITATIVE DETERMINATION METHODS FOR SUCCIPHENATE IN TABLETS

P.D.Pashnev, M.A.Grishchenko, L.Yu.Klimenko

The methods of standardization of succiphenate tablets coated with the intestine soluble cover have been developed. It has been recommended to conduct identification of succiphenate in the medicinal form by the qualitative reactions and by the method of UV-spectroscopy. The UV-spectrophotometric method and method of pH-potentiometric titration for quantitative determination of succiphenate have been developed.

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

УДК 543.42.062:535.24:615.214.24:547.821

## ВИВЧЕННЯ МЕТОДІВ ІЗОЛЮВАННЯ ДОНОРМІЛУ З ОБ'ЄКТІВ БІОЛОГІЧНОГО ПОХОДЖЕННЯ

В.В.Болотов, І.М.Іванчук, Л.Ю.Клименко

Національний фармацевтичний університет

**Вивчені умови ізолювання донормілу з біологічного матеріалу за допомогою методів О.О.Васильєвої, Стаса-Отто та В.П.Крамаренка, а також методики, запропонованої О.В.Удаловим. Запропоновано експресну методику ізолювання донормілу хлороформом з попередньою очисткою біологічного матеріалу гексаном, що дозволяє виділити до 80% препарату. Запропоновані методики ідентифікації донормілу в отриманих витяжках методом ТШХ.**

За даними наукової літератури снодійні засоби посідають певне місце серед ліків, що призводять до отруєнь, як випадкових, так і навмисних [12, 13, 15]. Серед них останнім часом широко трапляється і донорміл — снодійний засіб групи етаноламінів, що в Україні належить до препаратів безрецептурного відпуску на відміну від інших препаратів, які застосовуються для лікування розладів сну, і тому є вельми популярним серед усіх верств населення [9, 10, 17]. Клінічна картина отруєнь донормілом і морфологічні зміни в організмі при цьому не є характерними та мають багато спільногого з препаратами групи бензодіазепінів та особливо з димедролом [14, 16-18], тому в діагностиці цих отруєнь велику увагу приділяють результатам хіміко-токсикологічних досліджень.

На першому етапі цих досліджень необхідно провести ізолювання препарату з біологічного матеріалу з максимальним виходом.

Ми поставили за мету вивчити можливості ізолювання донормілу з біологічного матеріалу за допомогою загальноприйнятих у хіміко-токсикологічному аналізі методів: О.О.Васильєвої, Стаса-Отто, В.П.Крамаренка [6, 7], а також за методикою, запропонованою О.В.Удаловим [8], що є модифікацією методу Стаса-Отто. Крім того, для виділення донормілу з біологічного матеріалу цікаво використати методики ізолювання хлороформом (з та без попередньої очистки гексаном), запропоновані раніше для снодійного препарату зопіклону [5].

Для розробки оптимальних методик виявлення препарату з біологічного матеріалу попередньо нами встановлено, що хлороформ екстрагує до-

номіл із водних розчинів у лужному середовищі, при цьому при одноразовій екстракції в органічний шар переходить близько 90% препарату. Ступінь одноразової екстракції донормілу з водних розчинів діетиловим етером сягає максимуму (75%) при pH = 10-12. Гексан практично не екстрагує донорміл із водних розчинів ні в кисловому, ні в лужному середовищі.

### Експериментальна частина

При дослідженні виділення донормілу з біологічного матеріалу використовували модельні суміші препарату з печінкою, що не зазнала гнілісних змін, взятою від трупа людини, яка загинула від травм. Для цього до 10 г подрібненої печінки (розмір частинок не повинен перевищувати 1 мм) додавали 1,00 мл розчину донормілу в воді очищений (1000 мкг препарату), ретельно перемішували і залишали на добу. Готували також контрольні суміші печінки з розчинником (вода очищена), дослідження яких проводили паралельно з основними.

Кількість донормілу, що використовували для проведення модельних дослідів, було розраховано, виходячи з даних наукової літератури щодо кількості препарату в органах і тканинах людини при смертельних отруєннях [14, 17].

Ізолювання донормілу з біологічного матеріалу проводили за методиками, описаними в роботах [5-8].

При цьому отримували: 25 мл витяжки 1 (за О.О.Васильєвою), 25 мл витяжки 2 (за В.П.Крамаренком), 25 мл витяжки 3 (за Стасом-Отто), 25 мл витяжки 4 (за О.В.Удаловим), 100 мл витяжки 5 (ізолювання хлороформом), 100 мл витяжки 6 (ізолювання хлороформом з наступною екстракційною очисткою) та 100 мл витяжки 7 (ізолювання хлороформом з попередньою очисткою біологічного матеріалу гексаном).

По 5, 10 та 100 мкл витяжок 1-4 та по 10, 20, 50 та 100 мкл витяжок 5-7 використовували для ідентифікації донормілу методом ТШХ.

Кількісне визначення донормілу проводили за УФ-спектрофотометричною та екстракційно-фотометричною методиками в 10 мл витяжок 1-4 та в 20 мл витяжок 5-7 до та після їх ТШХ-очистки.

Таблиця

Результати ізолювання донормілу з біологічного матеріалу (модельні суміші з печінкою) та їх метрологічні характеристики ( $n = 3$ ,  $\alpha = 0,95$ )

Метод ізолювання	Виділено донормілу, % (метод кількісного визначення)
За О.О.Васильєвою	71,24±5,66 (А) 74,88±3,44 (Б) 74,17±4,19 (В)
За В.П.Крамаренком	10,27±4,12 (А) 10,50±0,92 (Б) 10,83±1,79 (В)
За Стасом-Отто	60,87±3,92 (А) 64,88±2,82 (Б) 62,17±3,39 (В)
За О.В.Удаловим	61,24±5,12 (А) 65,81±3,42 (Б) 64,17±4,09 (В)
Метод ізолювання хлороформом	85,17±2,40 (А)
Метод ізолювання хлороформом (після екстракційної очистки)	73,58±3,12 (А)
Модифікований метод ізолювання хлороформом	83,02±2,15 (А) 81,37±3,41 (Б) 79,61±1,84 (В)

Примітки:

А — УФ-спектрофотометричний; Б — екстракційно-фотометричний; В — метод ВЕРХ після ТШХ-очистки.

Кількісне визначення донормілу методом ВЕРХ проводили в 10 мл витяжок 1-4 та в 20 мл витяжок 5-7 після їх очистки за методом ТШХ.

ТШХ-Очистку витяжок із біологічного матеріалу проводили як зазначено в роботі [5].

Ідентифікацію донормілу методом ТШХ проводили на хроматографічних пластинах "Sorbfil" (пластини попередньо обробляли 0,1 М розчином калію гідроксиду в метанолі, а потім висушували при 110°C протягом 30 хв) в системі розчинників хлороформ — метанол (90:10) у присутності "свідка" — донормілу за методикою, розробленою нами раніше [3]. За необхідності пластини попередньо елюювали у хлороформі з метою очистки від співекстрактивних речовин (за цих умов донорміл залишається на лінії старту, а співекстрактивні речовини мігрують до лінії фінішу). Для проявлення плям на пластинах використовували реактив Драгендорфа та пари йоду [11].

Крім того, ідентифікацію донормілу проводили методом реакційної ТШХ за наступною методикою: на лінії старту двох хроматографічних пластинах "Sorbfil" наносили зазначену кількість отриманих витяжок. Після висушування проб при кімнатній температурі в ці ж точки вводили по 2 мкл розчину натрію гіпохлориту (0,5 г/л активного хлору) в 6% розчині натрію гідрокарбонату, плями висушували і елюювали пластини в системах розчинників хлороформ — метанол (9:1) і

гексан — діетиловий етер (2:1) відповідно. Після елюювання пластини висушували і обробляли 1% водним розчином *n*-амінодіетиланілонсульфату або 1% розчином калію йодиду у присутності 0,3% крохмалю [4].

**Кількісне визначення донормілу за УФ-спектрофотометричною методикою.** Зазначену кількість витяжок випаровували на водяній бані при температурі 80°C у присутності краплі кислоти хлористоводневої концентрованої до повного видалення органічного шару. Залишок розчиняли в 10,00 мл 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої. Оптичну густину отриманого розчину або відповідного елюату (при проведенні ТШХ-очистки) визначали при  $\lambda = 262$  нм та довжині кювети 10 мм. Концентрацію донормілу в розчині розраховували за допомогою градуювального графіка або за відповідним рівнянням лінійної залежності оптичної густини розчину від його концентрації [1].

**Кількісне визначення донормілу за екстракційно-фотометричною методикою.** Зазначену кількість витяжок випаровували на водяній бані при температурі 80°C у присутності краплі кислоти хлористоводневої концентрованої до повного видалення органічного шару. Залишок розчиняли в 10,00 мл 0,01 М розчину кислоти хлористоводневої. У дільницю лійку вносили 5,00 мл ацетатного буферного розчину з pH = 4,6, додавали 5,00 мл 0,02% розчину метилового оранжевого та 5,00 мл отриманого розчину або 5,00 мл відповідного елюату (при проведенні ТШХ-очистки), до отриманої суміші додавали 10,00 мл хлороформу. Суміш у дільниці лійці струшували протягом 5 хв за допомогою механічного струшувача і залишали на 10 хв для розділення шарів. Збирави 8,00 мл хлороформного шару, відкидаючи його перші та останні порції (блізько 1,00 мл), і додавали до нього 2,00 мл 1% розчину кислоти сульфатної в абсолютному етанолі. Одержану суміш ретельно перемішували та визначали її оптичну густину на фотоелектроколориметрі КФК-2 (довжина кювети 5 мм, світлофільтр з  $\lambda_{\text{ef}} = 540 \pm 10$  мм). Кількість донормілу в об'ємі розчину розраховували за допомогою градуювального графіка або за відповідним рівнянням лінійної залежності оптичної густини розчину від вмісту донормілу в пробі [1].

Методику кількісного визначення донормілу методом ВЕРХ наведено в літературі [2].

#### Результати та їх обговорення

Результати кількісного визначення донормілу у витяжках із біологічного матеріалу наведені в таблиці.

Для всіх витяжок із біологічного матеріалу в умовах проведення ідентифікації отримано позитивний результат. За допомогою запропонованих методик можна виявити до 0,2 мкг донормілу в пробі. Співекстрактивні речовини в умовах проведення ідентифікації не заважають виявленню донормілу в витяжках із біологічного матеріалу.

Слід підкреслити, що за методом В.П.Крамаренка донорміл із біологічного матеріалу практично не ізолюється. Методи О.О.Васильєвої, Стаса-Отто та О.В.Удалова дозволяють виділити достатньо велику кількість донормілу з біологічного матеріалу. Крім того, за цими методами ми отримуємо витяжки, що є практично звільненими від співекстрактивних речовин, які могли б заважати виявленню донормілу методом ТШХ. Кількісне визначення донормілу в цих витяжках можна проводити за УФ-спектрофотометричною та екстракційно-фотометричною методиками без додаткової ТШХ-очистки, оскільки поглинання в контрольних дослідах для цих випадків не перевищує 5% від поглинання у відповідних основних дослідах.

Найбільш експресним та зручним у виконанні методом ізолювання донормілу з біологічного матеріалу є, на наш погляд, модифікований метод ізолювання хлороформом. Метод дозволяє швидко виділити до 80% препарату. При цьому отримана витяжка звільнена від більшої кількості ліофільних сполук, завдяки чому є більш зручною в роботі.

Пряме УФ-спектрофотометричне кількісне визначення донормілу в витяжках 5 та 7 є небажаним, оскільки для цих випадків поглинання в

контрольних дослідах сягає 20% від поглинання у відповідних основних дослідах.

Проведення кількісного визначення за методом ВЕРХ після ТШХ-очистки взагалі дозволяє виключити вплив співекстрактивних речовин на результати аналізу.

Запропонована методика ТШХ-очистки дозволяє виділити з пластини не менш як 90% препарату.

#### ВИСНОВКИ

1. Вивчено умови ізолювання донормілу з біологічного матеріалу на модельних сумішах з печінкою за допомогою модифікованих методів О.О.Васильєвої, Стаса-Отто та В.П.Крамаренка, а також методики, запропонованої О.В.Удаловим. З використаних методів найбільш ефективними є метод О.О.Васильєвої та модифікації методу Стаса-Отто, які дозволяють ізолювати 70% та 60% донормілу відповідно. За методом В.П.Крамаренка донорміл практично не ізолюється з біологічного матеріалу.

2. Запропоновано експресну методику ізолювання донормілу за допомогою хлороформу з передньою очисткою біологічного матеріалу гексаном, що дозволяє виділити до 80% препарату.

3. Запропоновано методики ідентифікації донормілу в отриманих витяжках методами ТШХ та реакційної ТШХ.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Болотов В.В., Іванчук І.М. // Вісник фармації. — 2005. — №4 (44). — С. 16-19.
2. Болотов В.В., Іванчук І.М. // ЖОФХ. — 2006. — Т. 4, вип. 2 (14). — С. 74-77.
3. Болотов В.В., Клименко Л.Ю., Іванчук І.М. // Вісник фармації. — 2005. — №2 (42). — С. 7-11.
4. Болотов В.В., Клименко Л.Ю., Іванчук І.М. // ЖОФХ. — 2008. — Т. 6, вип. 2 (22). — С. 76-79.
5. Болотов В.В., Клименко Л.Ю. // Вісник фармації. — 2006. — №3 (47). — С. 26-30.
6. Крамаренко В.Ф. Токсикологическая химия. — К.: Вища школа, 1989. — 456 с.
7. Токсикологическая химия: Учеб. для вузов / Под ред. Т.В.Плетеневой. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. — 512 с.
8. Удалов А.В. // Лабораторный журнал. — 2003. — №1 (3), липень. — С. 54-58.
9. Bayley M., Walsh F.M., Valaske M.J. // Clin. Pediatr. (Phila). — 1975. — May. — Vol. 14 (5). — P. 507-509, 514.
10. Bockholdt B., Klug E., Schneider V. // Forensic Sci. Int. — 2001. — Jun. 1. — Vol. 119 (1). — P. 138-140.
11. Clarke's isolation and identification of drugs in pharmaceuticals body fluids and postmortem material. — 2-nd ed. — London: The Pharm. Press, 1986. — 1200 p.
12. Haga C. // Tidsskr Nor Laegeforen. — 2003. — Feb. — Vol. 123 (4). — P. 473-474.
13. Jonsson A., Holmgren P., Ahlner J. // Forensic Sci. Int. — 2004. — Vol. 143. — P. 53-59.
14. Koppel C., Tenczer J., Ibe K. // Hum. Toxicol. — 1987. — Sep. — Vol. 37 (9). — P. 355-359.
15. Lahti R.A., Vuori E. // Forensic Sci. Int. — 2003. — Vol. 136. — P. 35-46.
16. Leybushis B., Fasseas P., Ryan K.F. // Am. J. Med. Sci. — 2001. — Jul. — Vol. 322 (1). — P. 48-49.
17. Siek T.J., Dunn W. // J. Forensic Sci. — 1993. — May. — Vol. 38 (3). — P. 713-720.
18. Soto L.F., Miller C.H., Ognibere A.J. // Postgrad. Med. — 1993. — Jun. — Vol. 93 (8). — P. 227-229, 232.

УДК 543.42.062:535.24:615.214.24:547.821

ИЗУЧЕНИЕ МЕТОДОВ ИЗОЛИРОВАНИЯ ДОНОРМИЛА ИЗ ОБЪЕКТОВ БИОЛОГИЧЕСКОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ  
В.В.Болотов, И.М.Иванчук, Л.Ю.Клименко

Изучены условия изолирования донормила из биологического материала с помощью методов А.А.Васильевой, Стаса-Отто и В.Ф.Крамаренко, а также методики, предложенной А.В.Удаловым. Предложена экспрессная методика изолирования донормила хлороформом с предварительной очисткой биологического материала гексаном, которая позволяет выделить до 80% препарата. Предложены методики идентификации донормила в полученных извлечениях методом ТСХ.

UDC 543.42.062:535.24:615.214.24:547.821

THE STUDY OF DONORMIL ISOLATION METHODS FROM THE OBJECTS OF BIOLOGICAL ORIGIN  
V.V.Bolotov, I.M.Ivanchuk, L.Yu.Klimenko

The conditions of donormil isolation from the biological material by the methods of A.A.Vasilyeva, Stas-Otto and V.F.Kramarenko, as well as the method suggested by A.V.Udalov have been studied. The express method of donormil isolation by chloroform with the preliminary purification of the biological material by hexane, which allows isolating up to 80% of medicine, has been suggested. The methods of donormil identification in the extracts obtained by the TLC have been suggested.

# ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

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

УДК 615.322:615.451.16:616.13-004.6

## ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ СКЛАДНОЇ НАСТОЙКИ “РАВІСОЛ”

О.І.Тихонов, С.І.Трутаєв, О.С.Шпичак

Національний фармацевтичний університет

**Досліджені показники якості складної настоїки “Равісол” для лікування атеросклерозу. Вивчені органолептичні властивості, якісні реакції на основні групи біологічно активних реактивів, сухий залишок, спирт етиловий, важкі метали, мікробіологічна чистота, кількісне визначення суми флавоноїдів з метою стандартизації розробленої настоїки.**

На сьогоднішній день у системі охорони здоров'я найбільш поширеним хронічним захворюванням артерій залишається атеросклероз, який перебігає з формуванням та відкладенням холестерину у внутрішній оболонці артерій, що призводить до деформації та звуження просвіту аж до повної її закупорки. Атеросклероз є основною причиною інфаркту міокарда, крововиливу в мозок, гангреди та порушення функції кінцівок, послаблення пам'яті й іншої патології [3, 6, 8, 12-15]. Хвороби серця і судин щорічно передчасно забирають більше 3 млн життів в Європі і близько 1 млн в США. За деякими даними в мегаполісах республік СНД гіпертонічна хвороба як наслідок атеросклерозу зустрічається у 18-27% населення, а ішемічна хвороба серця — у 12-19% чоловіків у віці 44-59 років [6, 10, 11, 16-19].

На сучасному етапі при фармакотерапії атеросклерозу використовуються 5 основних груп лікарських засобів, які застосовують з урахуванням їх механізму дії, ефективності та наявності побічної дії, а також протипоказання при тому чи іншому виді дисліпідемії: статини, нікотинова кислота та її похідні, фібратори, секвестранти жовчних кислот та антиоксиданти. Однак загальну смертність від серцево-судинних захворювань і ризик розвитку серцево-судинних ускладнень підтверджено лише для групи статинів [7].

Довгострокове (впродовж всього життя) вживання статинів для корекції дисліпідемії є обов'язковою умовою комплексної вторинної профілак-

тики повторних коронарних подій, після перенесеного інфаркту міокарда.

Основним недоліком довгострокової терапії статинами є поява суттєвих розладів печінки. На початкових етапах вони проявляються у вигляді відхилень від норми її функціональних основних проб. З іншого боку, у більшості пацієнтів з дисліпопротеїнемією ще до лікування статинами з'являються ті або інші прояви ураження печінки. Частіше за все виникає стеатогепатит (жирова дистрофія і гепатоз). Звичайно їх діагностують у хворих з серйозною серцево-судинною патологією (ішемія міокарда, гострі порушення мозкового кровообігу, атеросклероз периферичних артерій), які знаходяться під впливом токсичних речовин (важких металів, ацетону, пестицидів, алкоголю, ліків тощо) і мають такі супутні захворювання як цукровий діабет, ожиріння та ін. У хворих з ураженою печінкою статини приймати небажано, так як збільшується ризик подальшого зниження її функції. Через такі умови лікар має часто робити вибір: призначати статини або відмовитись від їх застосування та перейти до менш ефективних гіполіпідемічних засобів. Тому альтернативою у лікуванні атеросклерозу у цьому відношенні є фітотерапія, більш безпечна при тривалому застосуванні з м'якою багатосторонньою дією та економічно доступною для більшості населення, що відрізняє її від хіміотерапії [1, 2, 8, 9].

До складу лікарських препаратів рослинного походження для лікування атеросклерозу входять засоби в різних лікарських формах, а саме: рідкі та тверді, у т.ч. збори. Перевагою рідких форм над іншими є значно швидша та більш виражена фармакологічна дія лікарських речовин.

На кафедрі аптечної технології ліків Національного фармацевтичного університету під керівництвом академіка Української АН, д.ф.н., проф. О.І.Тихонова було розроблено склад і технологію лікарського препарату у формі складної настоїки

Таблиця

## Показники якості складної настоїки “Равісол”

Показники якості	Номер серії				
	010906	020906	030906	040906	050906
Зовнішній вигляд	Прозора рідина від жовто-коричневого до коричневого кольору зі специфічним запахом. Допускається наявність осаду				
Сухий залишок, %	2,27±0,02	2,28±0,02	2,32±0,03	2,31±0,04	2,32±0,03
Спирт етиловий, %	39,35±0,02	39,33±0,03	39,37±0,03	39,31±0,02	39,26±0,02
Важкі метали, %	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Об'єм вмісту контейнера, мл	98,45±0,03	99,62±0,02	99,38±0,03	99,34±0,03	99,75±0,04
Результати кількісного визначення вмісту суми флавоноїдів у перерахунку на рутин, %	0,15±0,01	0,17±0,01	0,16±0,02	0,15±0,01	0,18±0,02

на основі стандартизованої рослинної сировини для фармакотерапії атеросклерозу під умовою назвою “Равісол”.

Метою даної роботи стало проведення фізико-хімічних досліджень і визначення показників якісного складу та кількісного вмісту біологічно активних речовин складної настоїки “Равісол”, а також розробка аналітичної нормативної документації з метою його стандартизації.

#### Експериментальна частина

Фітотерапевтичний засіб “Равісол” завдяки виготовленню його у формі настоїки з використанням екстрагенту спеціально визначененої концентрації має максимальний вміст комплексу біологочно активних речовин та широкий спектр фармакологічної дії.

Настоїка “Равісол” складається з 7 компонентів різнопланової рослинної сировини, а також містить спирт етиловий у концентрації 40%.

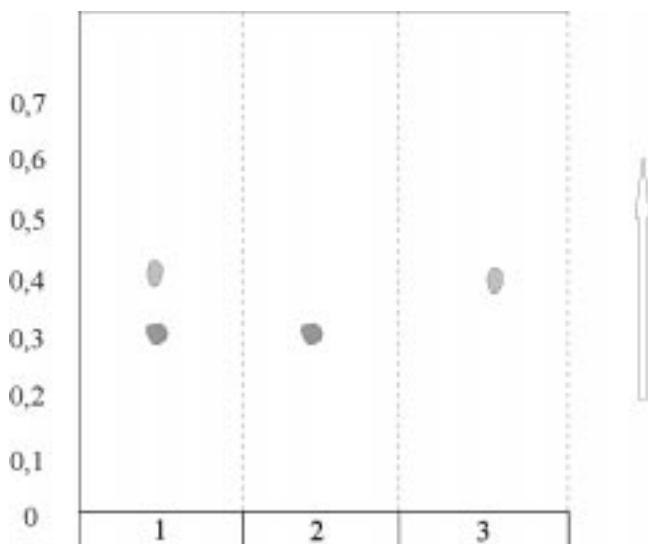


Рис. Схема одномірної тонкошарової хроматограми виявлення флавоноїдів у системі розчинників толуол — етилацетат — хлороформ — мурсашина кислота 94% (20:6:6:3): 1) настоїка “Равісол”, 2) С3 кверцетину; 3) С3 кемпферолу.

Контроль якості складної настоїки “Равісол” проводили за показниками, які регламентуються ДФ України (опис, ідентифікація, сухий залишок, вміст етанолу, важкі метали, об'єм вмісту контейнера, мікробіологічна чистота та кількісне визначення) [4, 5].

При вивченні даних показників використовували загальноприйняті методи органолептичних та фізико-хімічних досліджень, які дозволяють об'єктивно оцінювати якість розробленого препарату на основі отриманих результатів.

Експериментальні дані представлені у таблиці та на рисунку.

#### Результати та їх обговорення

За зовнішнім виглядом досліджувана настоїка є прозорою рідиною від жовто-коричневого до коричневого кольору зі специфічним запахом. При зберіганні в ній допускається наявність осаду.

Вміст спирту етилового (Х) у відсотках за об'ємом обчислювали за формулою:

$$X = \frac{50 \times a}{50},$$

де: а — вміст спирту етилового за об'ємом, %;

50 — об'єм відгону, мл;

50 — об'єм препарату, взятий для відгону, мл.

#### Ідентифікація

##### Поліфенольні сполуки:

У реакції препарату з розчином залізу (ІІІ) хлориду з'являється темно-буре забарвлення з зеленим відтінком, яке зникає від додавання 2 мл кислоти сульфатної розведеної, характерне для поліфенольних сполук.

##### Катехіни:

У реакції препарату з реагентом Шталя при нагріванні до  $t = 110^{\circ}\text{C}$  протягом 5–10 хв з'являється червоно-малинове забарвлення розчину, характерне для катехінів.

##### Флавоноїди:

У реакції препарату з 40% спиртом етиловим та 3% розчином алюмінію хлориду в 96% етанолі при розгляданні через 10 хв в УФ-світлі при дов-

жині хвилі 365 нм з'являється жовто-зелена флуоресценція, характерна для флавоноїдів.

Крім кольорових реакцій, ідентифікацію флавоноїдів у розробленому препараті проводили методом тонкошарової хроматографії (ТШХ) відповідно до ДФУ, п. 2.2.27.

На лінію старту хроматографічної пластинки "Silicagel 60 F<sub>254</sub>" розміром 7,5×15 см (25 TLC aluminium sheets, Merk) наносили на лінію довжиною 2 см 100 мкл випробуваного розчину, 1 мкл (1 мкг) розчину СЗ кемпферолу, 1 мкл (2 мкг) розчину СЗ кверцетину.

Пластинку висушували на повітрі протягом 10 хв і поміщали вертикально у камеру, попередньо насичену за допомогою фільтрувального паперу протягом 1 год, із сумішшю розчинників толуол — етилацетат — хлороформ — мурашина кислота 94% (20:6:6:3) і хроматографували виходним способом.

Коли фронт розчинників проходив близько 12 см, пластинку виймали з камери, висушували на повітрі протягом 10 хв та знову поміщали у камеру.

Коли фронт розчинників знову проходив близько 12 см, пластинку виймали з камери, висушували на повітрі протягом 40 хв та обприскували 3% розчином алюмінію хлориду, нагрівали у сушильній шафі при температурі від 100°C до 105°C протягом 5 хв та переглядали в УФ-світлі при довжині хвилі 365 нм.

На хроматограмі випробуваного розчину проявлялися плями з жовтою або жовто-зеленою флуоресценцією, серед яких були плями з R<sub>f</sub> близько 0,3 з жовтою флуоресценцією на рівні плями СЗ кверцетину та плями з R<sub>f</sub> близько 0,4 з жовто-зеленою флуоресценцією на рівні плями СЗ кемпферолу.

#### *Сапоніни:*

При струшуванні препарату з водою з'являється піна.

#### *Кількісне визначення*

У зв'язку з тим, що основними діючими речовинами у складі розробленого препарату "Равісол" є флавоноїди, нами було проведено кількісне визначення флавоноїдів відповідно до вимог ДФУ, 2.2.25 методом УФ-спектрофотометрії.

#### ЛІТЕРАТУРА

- Громовик Б.П., Юрченко Е.В., Павлычко С.С., Попович В.П. // Провизор. — 2000. — №14. — С. 14-17.
- Громовик Б.П., Ярко Н.Б., Бензель И.Л. и др. // Провизор. — 2006. — №7. — С. 28-31.
- Глезер М.Г., Глезер Г.А. Справочник по фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний. — М.: Авиценна, ЮНИТИ, 1996. — 564 с.
- Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр" — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
- Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр" — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — Доп. 1. — 2004. — 520 с.
- Гажев Б.Н., Виноградова Т.А., Мартынов В.К., Виноградова В.М. Лечение атеросклероза и ишемической болезни сердца. — С.Пб.: ЗАО "ВЕСЬ", 1996. — 244 с.

Препарат (1 мл) поміщали у мірну колбу місткістю 50 мл, додавали 5 мл розчину 3% хлориду алюмінію в 96% спирті етиловому, 0,1 мл 0,1 М розчину хлористоводневої кислоти Р, доводили об'єм розчину 40% спиртом етиловим Р до позначки та перемішували. Через 30 хв вимірювали оптичну густину отриманого розчину на спектрофотометрі при довжині хвилі 400 нм у кюветі з товщиною шару 10 мм, використовуючи як компенсаційний розчин, що містить 1 мл препарату, 0,1 мл 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої, який поміщали у мірну колбу місткістю 50 мл і доводили 40% спиртом етиловим Р до позначки.

Вміст суми флавоноїдів (Х) у відсотках у препараті у перерахунку на рутин обчислюють за формулою:

$$X = \frac{D \times 50}{200},$$

де: D — оптична густина випробуваного розчину; 200 — питомий показник поглинання комплексу рутину з 3% розчином алюмінію хлориду при довжині хвилі 400 нм.

Вміст суми флавоноїдів у перерахунку на абсолютно сухий препарат повинен бути не менше 0,10%.

Випробування мікробіологічної чистоти проводили відповідно до вимог ДФ України [5]. У препараті допускається загальне число життєздатних аеробних мікроорганізмів: не більше 10<sup>3</sup> бактерій і 10<sup>2</sup> грибів в 1 мл. Не допускається наявність бактерій родин Enterobacteriaceae, Staphylococcus aureus та Pseudomonas aeruginosa.

#### ВИСНОВКИ

1. Вивчено органолептичні властивості та проведено фізико-хімічні дослідження складної настоїки "Равісол" для лікування атеросклерозу.

2. Узагальнено результати досліджень фізико-хімічних властивостей розробленого препарату та проведено якісні реакції на основні групи біологічно активних речовин, які були покладені в основу методик контролю його якості.

3. Розроблено методики стандартизації складної настоїки "Равісол": опис, ідентифікація, сухий залишок, спирт етиловий, важкі метали, об'єм вмісту контейнера, мікробіологічна чистота та кількісне визначення.

7. Мнушко З.Н., Труфан С.Б. // Провизор. — 2002. — №21. — С. 18-21.
8. Назарчук І.А. // Фитотерапія. — 2006. — №4. — С. 58-60.
9. Солодовниченко Н.М., Журавльов М.С., Ковалев В.М. Лікарська рослинна сировина та фітопрепарати: Посібник з фармакогнозії з основами біохімії лікарських рослин. — Х.: Золоті сторінки, 2001. — 408 с.
10. Ascaso G.F. // Am. G. Cardiovasc. Drugs. — 2004. — Vol. 4. — P. 299-314.
11. Brewer H.B. Increasing HDL cholesterol levels. // N. Engl. J Med. — 2004. — №350. — P. 1491-1494.
12. European Pharmacopoeia 4-th ed. — Strasbourg: Council of Europe, 2002. — 2416 p.
13. Hansson L., Hedner T., Lindholm L. et al. // Blood press. — 1997. — №6. — P. 365-367.
14. Harborne G.B. // Lond. Ac. Press. — 1989. — Vol. 1. — 451 p.
15. Middleton E. // Intern. J. Pharmacognosy. — 2000. — Vol. 52. — №4. — P. 673-751.
16. Rise-Evans C.A., Miller N.D., Papanga G. // Free Radical Biol. Med. — 1996. — №20. — P. 933-956.
17. Zelgan Males // Acta Pharm. — 1998. — №48. — P. 215-218.
18. Zelgan Males, Misko Plazibat, Vera Bilusic Vundac, Irena Zuntar // Acta Pharm. — 2006. — №56. — P. 245-250.
19. Zelgan Males, Misko Plazibat, Vera Bilusic Vundac, Irena Zuntar // Acta Pharm. — 2003. — №53. — P. 139-144.

УДК 615.322:615.451.16:616.13-004.6

**ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ СЛОЖНОЙ НАСТОЙКИ “РАВИСОЛ”**

А.И.Тихонов, С.И.Трутаев, О.С.Шпичак

Исследованы показатели качества настойки сложной под условным названием “Рависол”. Изучены органолептические свойства, качественные реакции на основные группы биологически активных веществ, сухой остаток, спирт этиловый, тяжелые металлы, микробиологическая чистота, количественное определение суммы флавоноидов с целью стандартизации разработанной настойки.

UDC 615.322:615.451.16:616.13-004.6

**THE PHYSICAL AND CHEMICAL STUDY OF THE “RAVISOL” COMPLEX TINCTURE**

A.I.Tikhonov, S.I.Trutaev, O.S.Shpichak

The qualitative parameters of the complex tincture under the conditional name “Ravisol” have been investigated. Organoleptics properties, qualitative reactions on the basic groups of biologically active substances, dry residue, ethyl alcohol, heavy metals, microbiological purity, quantitative determination of the sum of flavonoids have been studied with the purpose of standardization the tincture developed.

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

УДК 615.276.014

## ВИБІР ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН ДЛЯ ОТРИМАННЯ ТАБЛЕТОК ІНДОМЕТАЦИНУ З ТІОТРИАЗОЛІНОМ МЕТОДОМ ПРЯМОГО ПРЕСУВАННЯ

Л.І. Кучеренко

Запорізький державний медичний університет  
НВТ “Фарматрон”

**Здійснені дослідження з вибору допоміжних речовин, які впливають на якість таблеток тіотриазоліну з індометацином (“Індотрилу”): їх міцність, однорідність дозування, розпадання, стираність.**

Основна категорія хворих, які змушені тривалий час приймати нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), — це люди з хронічною запальною і дегенеративною патологією опорно-рухового апарату (ревматологічні хворі, пацієнти з остеоартрозами, артритами та ін.), особливо серед осіб старшої вікової групи [6, 8-16], що вимагає особливого відношення до питань безпеки препаратів цієї групи. Тому створення нових протизапальних препаратів зорієнтовано не тільки на підвищення ефективності терапії, але й на її більшу безпеку [2, 3, 7]. До найбільш частих і небезпечних проявів побічної дії НПЗП відносяться ураження шлунково-кишкового тракту (ШКТ), які виділені в окремий синдром — НПЗП-гастродуоденопатія. Індометацин є одним з найбільш потужних НПЗП і досить яскравим власником широкого спектра побічних ефектів. Так, частота розвитку небажаних реакцій (у тому числі й з боку ШКТ) — 35-50%, причому їхня частота і виразність залежать від добової дози. Була здійснена спроба вдосконалити індометацин за допомогою перспективного вітчизняного антиоксидантного препарату — тіотриазоліну. У ході досліджень було встановлено, що комбіноване застосування індометацину з тіотриазоліном у фіксованих дозах перешкоджає розвитку гепатоцелюлярних і холестатичних уражень печінки при хронічному введенні, а також значно знижується ризик розвитку гастротоксичності індометацину [3-5]. Грунтуючись на вищезгаданих дослідженнях, була встановлена доцільність створення комбінованого лікарського засобу, властивості якого обумовлені його складовими — індометацином і тіотриазоліном (індотрилом) [3, 5].

Метою досліджень є вибір кращих допоміжних речовин для отримання таблеток індотрилу методом прямого пресування.

### Експериментальна частина

Попередніми дослідженнями відібрані допоміжні речовини, за допомогою яких можна отримати таблетки індотрилу методом прямого пресування. Допоміжні речовини за технологічними ознаками були згруповані в чотири групи: А — змащувальні речовини (а<sub>1</sub> — кальцію стеарат, а<sub>2</sub> — магнію стеарат, а<sub>3</sub> — кислота стеаринова); В — ковзні речовини (b<sub>1</sub> — тальк, b<sub>2</sub> — крохмаль висушений, b<sub>3</sub> — аеросил); С — розпушувачі на основі полідону (c<sub>1</sub> — полівінілпіролідон (ПВП), c<sub>2</sub> — Колідон 30, c<sub>3</sub> — Колідон 90); D — речовини, які забезпечують сипкість порошкової маси (d<sub>1</sub> — таблетоза 80, d<sub>2</sub> — фарматоза ДЦЛ 14, d<sub>3</sub> — лудіпрес, d<sub>4</sub> — фарматоза ДЦЛ 21, d<sub>5</sub> — просольв 90, d<sub>6</sub> — вітацель тип 290, d<sub>7</sub> — вівапрес тип СА 800, d<sub>8</sub> — МКЦ 112, d<sub>9</sub> — МКЦ 102).

Для вивчення 4-х факторів, три з яких взяті на 3-х рівнях і один — на 9-ти використовували латинський куб другого порядку. Матриця планування експерименту [1] та результати дослідження таблеток індотрилу за основними фармако-технологічними показниками наведені в таблиці.

### Результати та їх обговорення

Дослідженнями встановлено, що визначальний вплив на текучість порошкових мас тіотриазоліну з індометацином має фактор D. Ранжирований ряд переваг рівнів цього фактора має наступний вигляд: вівапрес > фарматоза ДЦЛ 14 > таблетоза 80 > лудіпрес > просольв 90 > фарматоза ДЦЛ 21 > МКЦ 102 > МКЦ 112 > вітацель тип 290.

При пресуванні таблеток індотрилу на лабораторній таблетковій машині встановлено, що на процес пресування таблеток і якість їх поверхні впливають фактори D, C і В. Ряд переваг для рівнів фактора D має наступний вигляд: МКЦ 112 > МКЦ 102 = просольв 90 > таблетоза 80 = вівапрес > лудіпрес > фарматоза ДЦЛ 21 > вітацель > фарматоза ДЦЛ 14.

При визначені однорідності в масі таблеток індотрилу встановлено, що на цей показник впли-



D. Ефективність рівнів цього фактора можна проілюструвати наступним рядом переваг: просоль 90 > МКЦ 112 > МКЦ 102 > лудіпрес > вітацель > фарматоза ДЦЛ 21 > вівапрес > фарматоза ДЦЛ 14 > таблетоза 80.

Серед розпушувачів найбільш міцні таблетки тіотриазоліну з індометацином до роздавлювання отримували при використанні ПВП, який має перевагу над Колідоном 30 і Колідоном 90. Найбільшу міцність до роздавлювання серед ковзних речовин забезпечує аеросил, а серед змащуючих — магнію стеарат.

На стираність таблеток індотрилу впливають всі чотири фактори. Ефективність допоміжних речовин групи D ілюструє наступний ряд переваг: лудіпрес > просоль 90 > МКЦ 102 > вітацель = МКЦ 112 > фарматоза ДЦЛ 21 > вівапрес-таблетоза 80 > фарматоза ДЦЛ 14. За показником стираності серед змащуючих речовин найкращий результат отримували при використанні кислоти

стеаринової, серед ковзних речовин — аеросилу, серед розпушувачів — Колідону 30.

За впливом на час розпадання таблеток індотрилу допоміжні речовини групи D можна розмістити в наступній послідовності: лудіпрес > фарматоза ДЦЛ 21 > таблетоза 80 > фарматоза ДЦЛ 14 > вівапрес > просоль 90 > МКЦ 102 = МКЦ 112 > вітацель. Ефективність розпушувачів можна проілюструвати наступним рядом переваг: Колідон 90 > Колідон 30 > ПВП.

#### ВИСНОВКИ

1. Вивчено вплив 18 допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості таблеток індометацину з тіотриазоліном, які були отримані методом прямого пресування.

2. З врахуванням вивчених показників якості таблеток індометацину з тіотриазоліном для подальших досліджень з метою розробки оптимального складу таблеток відібрані МКЦ 102, ПВП, таблетоза 80, тальк, аеросил, кальцію стеарат.

#### ЛІТЕРАТУРА

- Грошовой Т.А., Белей Н.М., Васенда М.М. та ін. Використання математичного планування експерименту при створенні лікарських засобів / Тези доп. І-ї Міжнар. науково-практ. конф. "Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів". — м. Тернопіль, 2006. — С. 50-51.
- Зиганшина Л.Е., Султанова А.Ф., Хазиахметова В.Н. // Эксперимент. и клин. фармакол. — 2002. — Т. 65, №2. — С.49-52.
- Мазур И.А., Чекман И.С., Беленичев И.Ф. и др. Изучение безопасного применения комбинированных лекарственных средств полигипного действия / Матер. Глауко-практическая конф. "Безопасность лекарств: от разработки до медицинского применения" (31 мая-1 июня 2007 г.). — К., 2007. — С 47-48.
- Мамчур В.И., Мазур И.А., Подплетня Е.А. та ін. Нестероидный противапальпильный аналгетичний засіб // Пат. України №76677 від 15.08.2006.
- Мамчур В.И., Мазур И.А., Волошин Н.А. Противовоспалительный и хондропротекторный эффекты новых комплексных препаратов индометацина и тиотриазолина // Матер. междунар. научно-практической конф. 20.04.2007 г. Коломна, Россия "Безопасность питания: Проблемы, пути и способы решения". — Коломна, 2007. — С. 97-100.
- Насонова В.А., Эрдес Ш. // Науч.-практич. ревматол. — 2000. — №4. — С. 14-16.
- Подплетня Е.А., Мамчур В.И., Мазур И.А. и др. Возрождение индометацина, возможно ли это? / Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики: Збірник наук. статей. — Вип. XV. — Т. III. — Запоріжжя: Вид-во ЗДМУ, 2006. — С. 507-513.
- Риггз Б.Л., Меллон Л.Д. Остеопороз. — С.Пб.: Бином, 2000. — С. 557.
- Свінціцький А.С., Хомченкова Н.І., Пузанова О.Г. // Сучасна гастроентерологія. — 2003. — №1. — С. 11-16.
- Anderson J.J., Wells G., Verhoeven A.C. et al. // Arthritis rheumatol. — 2000. — Vol. 43. — P. 22-29.
- Bareille M.P., Montastruc J.L., Lapeyre-Mestre M. // Therapy. — 2001. — Vol. 56. — P. 51-55.
- Callahan L.F. // J. Rheumatol. — 1998. — Vol. 25 (Suppl. 53). — P. 8-12.
- Emerry P., Breedveld F.C., Dougados M. et al. // Ann. Rheum. Dis. — 2002. — Vol. 61, №4. — P. 290-297.
- Hiraishi H., Yajima N., Yamaguchi N. et al. // Gastroenterol. Jpn. — 1993. — Vol. 28, №5. — P. 132-138.
- Mierau R., Genth E. // Clin. Chem. Lab. Med. — 2006. — Vol. 44, №2. — P. 138-143.
- Ortiz-Alvarez O., Morishita K., Avery G. et al. // J. Rheumatol. — 2004. — Vol. 31(12). — P. 2501-2506.

УДК 615.276.014

ВИБОР ВСПОМОГАТЕЛЬНИХ ВЕЩЕСТВ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ТАБЛЕТОК ИНДОМЕТАЦИНА С ТІОТРИАЗОЛИНОМ МЕТОДОМ ПРЯМОГО ПРЕССОВАННЯ

Л.І.Кучеренко

Проведено исследование по выбору вспомогательных веществ, влияющих на качество таблеток тиотриазолина с индометацином (индотрила): их прочность, однородность дозирования, распадаемость, истираемость.

UDC 615.276.014

THE CHOICE OF AUXILIARY SUBSTANCES FOR MANUFACTURING INDOMETACINE TABLETS WITH THIOTRIAZOLINE BY THE DIRECT COMPRESSION METHOD  
L.I.Kucherenko

The research on the choice of auxiliary substances influencing on the quality of thiotaiazoline tablets with indometacine (indotril): their hardness, homogeneity of dosage, disintegration, friability has been conducted.

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

УДК 615.453.42:615.213

## ВИБІР ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН ДЛЯ РОЗРОБКИ КАПСУЛ ДИБАМКУ

Н.О.Ніколайчук, Є.В.Гладух

Національний фармацевтичний університет

**Вивчено вплив допоміжних речовин у складі капсул дібамку на фармако-технологічні властивості маси для капсулювання. Встановлено, що визначальний вплив на властивості капсульної маси дібамку має кількість лактози моногідрату і крохмалю картопляного в їх складі. Показано, що для промислового виробництва капсул необхідно використовувати метод вологої грануляції.**

Незважаючи на те, що асортимент протисудомних засобів у світі з кожним роком розширяється, проблема створення нових антиконвульсантів продовжує залишатися досить актуальною. Еколо-гічний стан, напруженість ритму життя, економічні негаразди викликають поступове зростання захворюваності на епілепсію, а також випадків та станів, що супроводжуються судомами.

На кафедрі фармацевтичної хімії НФаУ під керівництвом проф., д.ф.н. В.А.Георгіянць синтезована нова субстанція протисудомної дії дібамк — похідна N,N'-дibenзиламіду малонової кислоти, яка на доклінічному рівні проявила досить високу фармакологічну дію. У зв'язку з цим створення лікарського препарату з дібамком у формі капсул з вираженою протисудомною дією є актуальною задачею фармації.

Розробка сучасних технологічних прийомів, які дозволяють капсулювати лікарські субстанції з різноманітними фізико-хімічними характеристиками, сприяє істотному розширенню номенклатури препаратів у формі капсул [4-8].

Желатинові капсули завдяки ряду переваг і технічному прогресу (випуск високопродуктивних і високоточних автоматичних установок по виготовленню і наповненню капсул), починаючи з 50-х років минулого сторіччя, набувають все більшої популярності, яка пояснюється також високими медико- фармацевтичними і виробничими характеристиками: високою біодоступністю, стабільністю, корегуючою здатністю, точністю дозування, високою продуктивністю [3, 9, 10].

Метою наших досліджень стала розробка складу і технології лікарського препарату на основі

дібамку протисудомної дії у формі твердих желатинових капсул.

### Експериментальна частина

Дослідження проводились з розрахунку, що одна капсула буде містити дібамку 0,5 г. В якості допоміжних речовин використовували моногідрат лактози, цукор-пісок, крохмаль, тальк, магнію карбонат, кальцію стеарат.

Виbrane допоміжні речовини відносяться до різних груп, що дає змогу покращити не тільки технологічні властивості, але й визначити фізико-хімічні властивості капсул. Важливим є також співвідношення насипний об'єм / насипна густіна. Ці показники відображають здатність порошку до заповнення одиниці об'єму і залежать від питомої маси, дисперсності, форми і характеру поверхні часток [11-22]. Одержані капсульні маси та капсули аналізували згідно з вимогами Державної фармакопеї України [1, 2].

На першому етапі дослідження вивчали вплив допоміжних речовин з групи наповнювачів на плинність дібамку. Вводили лактозу, цукор-пісок, крохмаль та магнію карбонат у концентрації від 1 до 5%. Результати досліджень представлені на рис. 1.

Як видно з отриманих даних, найкращі значення плинності спостерігаються при введенні моногідрату лактози, крохмалю картопляного, цукру-піску та магнію карбонату показали приблизно однакові значення. Але ці кількості, які застосовували при додаванні до дібамку, показали незадовільні результати, оскільки не вдалося значно поліпшити плинність лікарської субстанції. Більші кількості наповнювачів в експерименті не застосовували, враховуючи ту обставину, що доза дібамку у складі капсул досить значна — 0,5 г.

Технологічні характеристики композицій з використаними допоміжними речовинами наведені у табл. 1.

Як видно з даних табл. 1, композиції дібамку з допоміжними речовинами мають незадовільну плинність, що підтверджується високим значенням їх кута природного укусу. Застосування допоміжних речовин не поліпшило об'ємні характе-

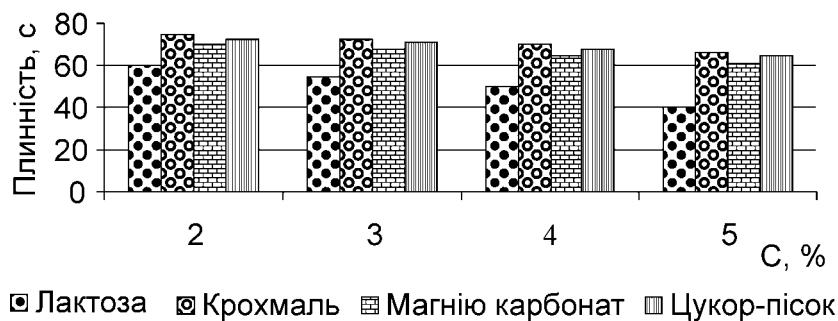


Рис. 1. Залежність плинності дібамку від вмісту допоміжних речовин.

Таблиця 1

Технологічні характеристики композиції дібамку з допоміжними речовинами ( $n=5$ )

Допоміжні речовини в кількості 5%	Плинність, с	Кут природного укусу, град.	Насипний об'єм, $V_{1250}$ , мл	Насипна густота, $m/V_{1250}$ , г/мл	Вологопоглинання при 90% відн. вол., %
Крохмаль картопляний	$66,12 \pm 0,52$	$56 \pm 5$	$10,99 \pm 0,02$	$1,04 \pm 0,09$	$5,15 \pm 0,15$
Лактози моногідрат	$40,04 \pm 0,25$	$46 \pm 5$	$9,75 \pm 0,02$	$0,95 \pm 0,04$	$4,26 \pm 0,02$
Магнію карбонат	$61,30 \pm 0,07$	$50 \pm 5$	$10,31 \pm 0,07$	$2,90 \pm 0,12$	$4,03 \pm 0,08$
Цукор-пісок	$65,14 \pm 0,28$	$52 \pm 5$	$10,14 \pm 0,02$	$0,15 \pm 0,05$	$5,32 \pm 0,11$

ристики дібамку — насипний об'єм та насипну густину суміші, що робить неможливим одержання капсул з визначеною дозою дібамку. Найкращі значення технологічних показників суміші дібамку відтворювали лише лактози моногідрат, яка був введений до складу капсул для подальших досліджень як наповнювач.

Враховуючи дані табл. 1, доцільно включати до складу капсул лактози моногідрат, який поліпшує фармако-технологічні властивості.

На наступному етапі досліджень вивчали вплив подвійних композицій наповнювачів на плинність дібамку. Готовали бінарні суміші з вищепереліченими допоміжними речовинами, кількість яких максимально становила 10% від вмісту дібамку в суміші. Кількість лактози моногідрату не змінювали (5%), а крохмаль картопляний, магнію карбонат та цукор-пісок варіювали від 1 до 5%. Результати досліджень наведені на рис. 2.

Найкращі параметри суміші спостерігаються при використанні комбінації лактози з крохмалем картопляним у співвідношенні 1:1.

При концентрації крохмалю картопляного та лактози моногідрату у співвідношенні 1:1 майже вдвічі поліпшується плинність дібамку. Магнію карбонат та цукор-пісок у концентрації до 5% майже не впливають на цей показник, плинність покращилася на 8,5 та 20% відповідно.

Таким чином, використання в якості наповнювачів лактози моногідрату та крохмалю картопляного дозволило значно поліпшити показник сипкості дібамку, але його значення не дозволяє такі суміші капсулювати на автоматах промислового виробництва. Тому для подальших досліджень був застосований метод вологої грануляції капсульної маси.

Капсультну масу одержували просіюванням і змішуванням інгредієнтів, зволоженням відповідним розчином допоміжної речовини (склади наведені у табл. 2), протиранням вологої маси через сітку з розмірами отворів ( $2,0 \pm 0,5$ ) мм. Вологі гранули сушили до постійної вологої  $5 \pm 1\%$  і після сушки опудрювали кальцієм стеаратом. Кількість зволожувача встановлена експериментально і є індивідуальною для кожного окремого випадку.

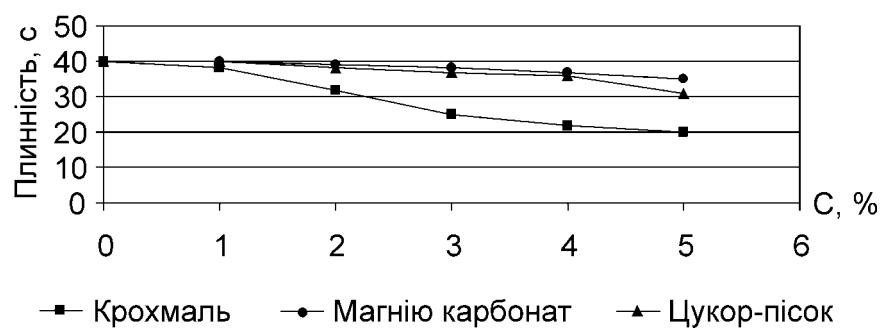


Рис. 2. Залежність плинності суміші дібамку з лактозою від вмісту допоміжних речовин.

Таблиця 2

## Склади модельних сумішей дібамку

Зволожувач	Кількість зволожувача на 100 г сухої суміші, %	Плинність, с	Розпадання, хв
Вода очищена	8	20,22±0,24	8,04±0,08
Крохмальний клейстер 2,5%	9,5	18,60±0,12	10,12±1,22
Крохмальний клейстер 5%	11	18,24±0,12	15,82±1,12
Крохмальний клейстер 7,5%	13,5	17,92±0,14	28,66±1,08
Розчин желатину 5%	15	18,44±0,22	35,82±1,28
Розчин ПВП 6%	10	19,46±0,16	8,54±0,64
Цукровий сироп 64%	12	19,02±0,88	9,12±0,42
Розчин метилцелюлози 6%	11	18,04±0,18	31,54±1,14

Визначали параметри якості гранул, згідно з вимогами ДФУ. Дані наведені в табл. 2.

Як свідчать дані табл. 2, лише вода очищена, крохмальний клейстер, розчин ПВП та цукровий сироп дозволяють отримати капсули, що відповідають вимогам ДФУ за показником розпадання (не більше 30 хв). Плинність маси покращилася майже у всіх складів. Використання крохмального клейстера в концентрації 7,5% недоцільне, адже показник розпадання знаходиться на верхній межі допустимих значень (28,66 хв). Одержані гранули не володіють достатньою міцністю, відразу ж руйнуються у порошок, а результати розпадання свідчать лише про розпадання самої оболонки капсули.

Наступним етапом досліджень стало вивчення розчинення капсул. Згідно з вимогами ДФУ, до розчину твердих лікарських засобів за 45 хв повинно перейти не менше 75% діючої речовини від її вмісту, зазначеного у розділі "Склад".

Вивільнення дібамку є незадовільним при використанні як 2,5% та і 5% розчину крохмального клейстера. Для подальших досліджень був вибраний в якості зволожувача 5% крохмальний клейстер, який дозволяє одержати більш стабільні гранули з механічної точки зору. У своїх досліджен-

нях ми застосовували натрію кроскармелозу в концентраціях до 5%, яку вводили на стадії змішування компонентів до зволоження маси 5% розчином крохмального клейстера.

Як показали дослідження, додавання вже мінімальних кількостей натрію кроскармелози приводить до значного підвищення вивільнення дібамку. При використанні 1% концентрації цієї допоміжної речовини одержали капсули, що повністю відповідають вимогам ДФУ, і за 45 хв переходить до розчину понад 80% лікарської субстанції.

На підставі проведених експериментів концентрацію 1% натрію кроскармелози слід вважати оптимальною у складі капсул дібамку.

Також було обґрунтовано введення кальцію стеарату та тальку в якості антифрикційних речовин для покращення плинності капсульної маси дібамку.

## ВИСНОВКИ

1. Вивчені фізико-хімічні та технологічні властивості капсульних мас дібамку, що дозволило провести цілеспрямований вибір допоміжних речовин для розробки капсульної форми дібамку.

2. Розроблені склад і технологія капсул дібамку. Вивчені показники якості капсул дібамку.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
2. Державна фармакопея України. Доп. 1 на підставі Європейської фармакопеї / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". — Х.: РІРЕГ, 2004. — 494 с.
3. Кучеренко Л.І., Грошовий Т.А. Порівняльна оцінка допоміжних речовин при отриманні таблеток тіотриазоліну прямим пресуванням // Наука і соціальні проблеми суспільства: медицина, фармація, біотехнологія: Тези доп. III Міжнар. наук. практичн. конф. — Ч. 1. — Х.: Вид-во НФаУ, 2003. — С. 178.
4. Никитюк В.Г., Козлова Н.Г. // Провізор. — 2000. — №16. — С. 9-10.
5. Никитюк В.Г., Шемет Н.А. // Провізор. — 1999. — №5. — С. 20.
6. Никитюк В.Г., Шемет Н.А. // Фармаком. — 1999. — №5. — С. 6-9.
7. Никитюк В.Г., Шемет Н.А. // Фармаком. — 2001. — №1. — С. 42-46.
8. Никитюк В.Г., Шемет Н.А. // Фармаком. — 2001. — №2. — С. 61-66.
9. Никифорова О.В., Арзамасцев А.П., Крученков А.А. // Хим.-фармац. журн. — 1998. — №12. — С. 3-6.
10. Ошковський А.І., Геращенко І.І., Вільцанюк О.О. // Фармаком. — 2001. — №3. — С. 54-57.

11. Bigliardi P.L., Izakovic J., Weber J.M., Bircher A.J. // *Dermatol.* — 2003. — №207 (1). — P. 100-103.
12. Ferrero C., Munoz N., Velasco M.V. et al. // *Int. J. Pharm.* — 1997. — №147. — P. 11-21.
13. Gordon M.S., Rudraraju V.S., Dani K., Chowhan Z.T. // *Pharm. Sci.* — 1993. — №82 (2). — P. 220-226.
14. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 6-th ed. / Ed. by Ainley Wade and Paul J Weller. American Pharmaceutical Association. — Washington: The Pharmaceutical Press, London, 2006. — 651 p.
15. Hay W.P., Mueller P.O., Harmon B., Amoroso L. // *Vet. Surg.* — 2001. — №673 (3). — P. 223-227.
16. Liu L.S., Berg R.A. // *Biomed. Mater. Res.* — 2002. — №63 (3). — P. 326-332.
17. *Manufacturing of Gelatin Capsules. Capsule Technology International Ltd.* — Canada, Montreal, 1992. — 17 p.
18. Marschutz M.K., Caliceti P., Bernkop-Schnurch A. // *Pharm. Res.* — 2000. — №17 (12). — P. 1468-1474.
19. Montoro J., Valero A., Elices A. et al. // *Allergol. Immunopathol.* — 2000. — №28 (6). — P. 332-333.
20. *Pharmazeutische Technologie fuer Studium und Beruf / Rudolf Voigt. Unter Mitarb. von Manfred Bornschein.* — 8. Aufl.-Berlin: Ullstein Mosby, 1995. — 794 S.
21. *Scientia Pharmaceutica: Abstracts of 4-th Central European Symp. on Pharmaceutical Technology, 23-25 Sept. 2001.* — Suppl. 1, *Sci. Pharm.* 69. — 330 p.
22. Swarbrick Ed.J., Boyalan. J.C. — New-York, Basel: Marcel Dekker, Inc., 2002. — Vol. 3. — P. 2654-2668.

УДК 615.453.42:615.213

ВЫБОР ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ КАПСУЛ ДИБАМКА

Н.А.Николайчук, Е.В.Гладух

Изучено влияние вспомогательных веществ в составе капсул дибамка на фармако-технологические свойства массы для капсулирования. Установлено, что определяющее влияние на свойства капсульной массы дибамка имеет количество лактозы моногидрата и крахмала картофельного в их составе. Показано, что для промышленного производства капсул необходимо использовать метод влажной грануляции.

UDC 615.453.42:615.213

THE CHOICE OF AUXILIARY SUBSTANCES FOR DEVELOPING DIBAMK CAPSULES

N.A.Nikolaychuk, Ye.V.Gladukh

The influence of auxiliary substances in the composition of Dibamk capsules on the pharmaceutical and technological properties of the mass for capsulation has been studied. It have been proven that the amount of lactose monohydrate and potato starch in the composition has a significant impact on the properties of Dibamk capsule mass. The wet granulation method has been shown to be used for the industrial production of capsules.

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

УДК 615.276:615.453.81].012.014.21

## РОЗРОБКА СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ СТОМАТОЛОГІЧНИХ ЛІКУВАЛЬНИХ ПЛІВОК З ДЕКАМЕТОКСИНОМ

І.С.Гриновець, Т.Г.Калинюк

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

**Розроблено оптимальний склад і технологію стоматологічної лікувальної плівки з декаметоксином на полімерній основі як аналог розчину декаметоксина для полоскань. Така форма у порівнянні з традиційними дасть можливість отримати необхідну відносно локалізації терапевтичну концентрацію, пролонгований ефект, виражену біологічну доступність, зменшити терміни лікування, покращити сприймання хворими за рахунок скорочення кількості процедур та забезпечити точність дозування лікарських речовин.**

Застосування антисептичних засобів — один із важливих етапів при лікуванні хвороб слизової оболонки ротової порожнини, зумовлених патологічними змінами, що відбуваються у поверхневому шарі тканин пародонту під впливом чинників різної етіології [4, 5]. Розвиток таких хвороб як гінгівіт, пародонтит та інших ушкоджень слизової оболонки розпочинається та перебігає під впливом мікробіологічних змін і розглядається як вплив мікробного чинника не тільки локально на клітинному рівні, але й на організм у цілому [3, 9, 10].

На сьогодні засоби для антисептичної обробки ротової порожнини представлені рядом різних м'яких лікарських форм, розчинів, крапель, зубних еліксирів для орального застосування [8]. Прикладами використання антисептиків є застосування у стоматологічній практиці розчинів декаметоксина, хлоргексидину біглюконату, спиртового розчину рекутану, ромазулану, полімінеролу, ма-раславіну та ін. Показання до застосування декаметоксина — профілактика і лікування захворювань порожнини рота, зіву, гортані, санація носіїв патогенного стафілокока і дифтерійної палички, профілактика інфекційних ускладнень завдяки виражений бактерицидній дії, відсутності алергічних реакцій та сприянню регенерації ушкоджених тканин.

Декаметоксин проявляє активність стосовно штамів: *S.aureus*, *S. pyogenes*, середовища Ендо, *E. Coli*, Сабуро та *C. albicans*[1]. Це — бісчетвертинна амонієва сполука, яка широко використовується в антисептикотерапії у вигляді полоскань та іригацій [7]. Останні часто створюють хворим ряд незручностей у процесі лікування. Короткотер-

міновий контакт м'яких лікарських форм та розчинів часто призводить до побічного впливу і таким чином унеможлилює забезпечення відповідної терапевтичної дії та підтримку необхідної концентрації за умов локального застосування [6].

Недоліки перелічених вище лікарських засобів змушують розробляти, досліджувати та впроваджувати нові ефективніші лікарські форми. Одним із прикладів таких сучасних лікарських форм є трансдермальні терапевтичні системи у вигляді стоматологічних лікувальних плівок (СЛП), в основу яких включена активнодіюча речовина [2, 11]. Для виготовлення основи та власне СЛП нами були підібрані складові компоненти і розроблено технологію декаметоксина в складі полімерної форми, проведено фармако-технологічні випробування і кількісне визначення активнодіючої речовини.

### Експериментальна частина

При опрацюванні складу та технології СЛП була вивчена плівкоутворююча здатність наступних полімерних матеріалів: похідних метилцелюлози, полівінілового спирту (ПВС), полівінілпіролідону (ПВП) та желатину в залежності від їх концентрації. Декаметоксин у склад основи включено як аналог до 0,025% розчину для полоскань. Такі речовини як ПВС і натрій-карбоксиметилцелюлоза (NaKMЦ) мають адгезивні властивості, в'язкі водні розчини яких при висиханні утворюють еластичні полімерні плівки гідрофільного типу. Присутність ПВС у складі СЛП забезпечує пролонгований ефект, що пояснюється наявністю водневих зв'язків між сусідніми ланками його макромолекул. Поліетиленоксид-400 (ПЕО-400) покращує осмотичні властивості полімера, має підсушуючу дію на тканини пародонту, малотоксичний і не піддається мікробній контамінації. Необхідну еластичність, гідрофільність, добру проникність через слизову оболонку ясен діючої речовини забезпечують гліцерин і твін-80. Сахарин корегує гіркий смак декаметоксина.

У процесі експериментального підбору компонентів розроблено технологію СЛП з декаметоксином наступного складу: декаметоксину — 0,25, гліцерину, ПВС, ПЕО-400, твіну-80, сахарину,

Таблиця 1  
Фармакотехнологічні випробовування СЛП із декаметоксином

Товщина плівки, мм	Маса висиченої плівки 10x60 мм, г	рН плівки		Відносне видовження плівки до межі розриву		Статистичні показники
		свіжовиготовленої	через 12 міс.	свіжовиготовленої ( <i>l</i> <sub>1</sub> ), %	через 12 міс. ( <i>l</i> <sub>2</sub> ), %	
0,49	0,1643	5,7	5,9	96,9	97,7	$\bar{x}_{\text{маси}} \pm \Delta x = 0,1693 \pm 0,030$
0,48	0,1581	5,8	5,9	97,2	97,9	$\bar{x}_{\text{товщ}} \pm \Delta x = 0,49 \pm 0,03$
0,51	0,1840	6,0	6,1	98,0	98,7	$\bar{x}_{\text{рН}} \pm \Delta x = 5,8 \pm 0,3$
0,50	0,1712	5,9	6,1	96,2	97,1	$\bar{l}_1 \% = 97,1 \pm 0,9$
0,49	0,1687	5,7	6,0	97,1	97,9	$\bar{l}_2 \% = 97,9 \pm 0,8$

NaKMЦ — скільки необхідно, води очищеної — до 100,0. Пропис СЛП розраховано на десять висічених відрізків для разової аплікації розміром 10x60 мм. Для отримання полімерної форми використовували метод поливу.

Розраховану кількість декаметоксина розчиняють у гліцерині, невеликій частині води очищеної, ПЕО-400 і твіні-80. У частині киплячої води очищеної розчиняють сахарин, а пізніше ПВС. Третій розчин готують шляхом набухання NaKMЦ при кімнатній температурі у частині води очищеної. До розчину декаметоксина додають при перемішуванні розчин NaKMЦ та попередньо охолоджений розчин сахарину і ПВС.

Отриманий гелеподібний розчин гомогенізують до утворення в'язкої маси, фільтрують і розливають у форми з нержавіючої сталі. Висушування проводять при температурі 45°C та мінімальному показнику вологості протягом 6-8 год, після чого плівки висікають за допомогою форми із розміром лунок 10x60 мм.

Для стандартизації СЛП після висушування проводилися наступні визначення: відносне видовження полімера (до межі розриву), pH, середній показник товщини, розчинність і вивільнення декаметоксина із СЛП при температурі 37°C, середній показник маси.

Окрім того, для готових СЛП визначались: прилипання (ступінь адгезії) до скляної поверхні шляхом встановлення точки відриву за умов максимального навантаження, електропровідність, час розчинення у воді та оральний (ротовий) рідині при температурі 37°C, органолептичні показники (смак, колір, прозорість, однорідність).

Відносне видовження визначали за формулою:

$$l = \frac{a}{b} \cdot 100\%,$$

де: *l* — показник відносного видовження;  
*a* — показник початкової довжини плівки;  
*b* — показник довжини плівки в момент розриву.

Кількісне визначення розчину декаметоксина (1,10-декаметилен-біс(*N,N*-диметилментоксикарбонілметил)-амонію дихлориду) проводили спектрофотометрично при довжині хвилі 540 нм на основі взаємодії з розчином еозину (2,4,5,7-тетрабромфлуорисцеїну).

Крім досліджуваного розчину готували розчини стандартного зразка (РСЗ) декаметоксина та допоміжні розчини відповідної концентрації.

Розрахунок концентрації декаметоксина проводили за наступною формулою:

$$X = \frac{D \cdot m_0 \cdot 100}{D_0 \cdot 500 \cdot 0,5},$$

де: *D* — оптична густина досліджуваного розчину;

Таблиця 2

Визначення концентрації декаметоксина в СЛП

Наважка плівки, г	Знайдено декаметоксину після приготування		Наважка плівки, г	Знайдено декаметоксину через 12 міс.		Статистичні показники
	г	%		г	%	
0,1222	0,0248	99,2	0,1216	0,0242	96,4	$\bar{x} = 102,08$ $x_{12} = 99,92$
0,1224	0,0253	101,2	0,1215	0,0249	99,6	$S^2 = 17,73$ $S^2_{12} = 18,69$
0,1225	0,0255	102,0	0,1219	0,0251	100,4	$S = 4,211$ $S_{12} = 4,323$
0,1227	0,0258	103,2	0,1222	0,0253	101,2	$RSD = 4,121\%$ $RSD_{12} = 4,326\%$
0,1228	0,0262	104,8	0,1224	0,0255	102,0	$RSD_x^- = 1,804\%$ $RSD_{x_{12}}^- = 1,934\%$

D<sub>0</sub> — оптична густина РСЗ;  
 m<sub>0</sub> — маса наважки декаметоксину для приготування РСЗ, г.

Дослідження фармакотехнологічних параметрів СЛП проводилися також через 12 місяців зберігання на предмет стабільності лікарської форми.

### Результати та їх обговорення

У результаті проведених досліджень нами розроблено склад та опрацьовано технологію СЛП із декаметоксином у концентрації 0,25%. Результати визначень фармакотехнологічних параметрів СЛП наведені у табл. 1.

Показник прилипання (рівень адгезії) до скляної поверхні із граничним навантаженням у момент відриву складав  $12,15 \pm 0,80$  г, електропровідність розчину СЛП до процесу висушування —  $894 \pm 1$  см<sup>-1</sup> при вимірюванні за допомогою приладу DIST 3. Час повного розчинення СЛП без діючої речовини у воді та оральній рідині знаходився в межах  $80 \pm 12$  хв та  $30 \pm 5$  хв відповідно. Коливання при визначенні часу розчинення СЛП залежать від складу полімерної форми та ферментного і мікробного складу оральної рідини, рельєфу слизової оболонки та ін. Органолептичні показники протягом 12 місяців зберігання залишалися без змін. Результати спектрофотометричного визначення декаметоксину у складі СЛП наведені у табл. 2. Абсолютна і відносна похибка визначення становлять 4,121 і відповідно 1,804%. Максимум концентрації декаметоксину в оральній рідині досягався на 4 хв. Концентрація діючої речовини залишалась постійною протягом 4-10 хв.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Вовк І.М. // Клінічна фармація. — 1999. — Т. 3, №1. — С. 105-108.
2. Давтян Л.Л. Технология и изучение стоматологических лекарственных пленок для лечения больных с воспалительными заболеваниями пародонта. Автoref. дис. ... канд. фармац. наук (15.00.01). — Запорожье, 1996. — 24 с.
3. Дмитриева Л.А., Крайнова А.Г. // Пародонтология. — 2004. — №1. — С. 8-15.
4. Carranza F.A., Newman M.G. Clinical Periodontology. 8th ed. — Philadelphia: W.B.Saunders Co., 1996. — 782 p.
5. Costerton J.W., Stewart P.S., Greenberg E.P. // Scince. — 1999. — Vol. 284. — P. 1318-1322.
6. Dangel C. // Pharmac. Technol. — 2001. — Vol. 24, №3. — P. 64-70.
7. Kramer A., Groschel D., Heeg P. Klinische Antiseptic. — Berlin, 1993. — S. 1-22.
8. Mueller R.H., Hilderbrand G.E. Technologia nowoczesnych postaci lekow. — Warszawa: PZWL, 1986. — 287 p.
9. Socransky S.S., Haffajee A.D. // J. Clin. Periodontal. — 1992. — Vol. 63. — P. 322-331.
10. Socransky S.S., Haffajee A.D., Cugini M.A. // J. Clin. Periodontal. — 1998. — Vol. 25. — P. 134-144.
11. Tonetti M.S. The use of topical antibiotics in periodontal pockets. — Berlin: 2-nd Eur. Workshop on periodontol. — 1997. — P. 78-109.

УДК 615.276:615.453.81].012.014.21

РАЗРОБКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЛЕЧЕБНЫХ ПЛЕНОК С ДЕКАМЕТОКСИНОМ

И.С.Гриновец, Т.Г.Калынюк

Разработан оптимальный состав и технология стоматологической лечебной пленки с декаметоксином на полимерной основе как аналог раствора декаметоксина для полосканий. Такая форма в сравнении с традиционными даст возможность получить необходимую относительно локализации терапевтическую концентрацию, пролонгированный эффект, выраженную биологическую доступность, уменьшить сроки лечения, улучшить восприятие больными за счет сокращения количества процедур и обеспечить точность дозирования лекарственных веществ.

### ВИСНОВКИ

1. Розроблено оптимальний склад і технологію стоматологічної лікувальної плівки з декаметоксином на полімерній основі як аналог розчину декаметоксина для полоскань. Ця лікарська форма у порівнянні з традиційними дає можливість отримати необхідну терапевтичну концентрацію антисептика в місці локалізації, пролонгований ефект, виражену біологічну доступність, зменшили терміни лікування, скоротити кількість процедур (полоскань) та забезпечити точність дозування.

2. Вивчені фізичні, фізико-хімічні, фізико-механічні, технологічні, біофармацевтичні та органолептичні властивості плівок протягом 12 місяців при кімнатній температурі. Встановлено, що у процесі зберігання запакованих у поліетиленову упаковку плівок практично не змінюються такі показники як вміст декаметоксина, граници міцності на розрив, границя прилипання до скляної поверхні, границя розчинення, середній показник товщини полімера та органолептичні властивості. Незначні відхилення показників кислотно-лужного балансу (рН) та еластичності (показник міцності на розрив) практично не впливають на якість СЛП.

3. Антисептичний засіб у формі СЛП із декаметоксином доцільно застосовувати у стоматологічній практиці при лікуванні захворювань слизової оболонки ротової порожнини різної етіології не тільки на початковій стадії альтерациї, але і на подальших стадіях ексудації, грануляції та регенерації.

UDC 615.276:615.453.81].012.014.21

ELABORATION OF THE COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF DENTAL MEDICINAL FILMS WITH DECAMETHOXINUM

I.S.Grynovets, T.G.Kalynuk

The optimal composition and technology of periodontal films with decametoxine on the polymeric basis has been developed as the prototype of the solution of decametoxine used for rinsing. Such a form when compared with traditional ones will give the possibility to achieve the necessary therapeutic concentration relative to localization, prolonged effect, expressed bioavailability and to reduce the terms of treatment, to improve endurance by the patients due to the reduction of the number of procedures and to provide the accuracy in dosing of medicinal substances.

# ОРГАНІЗАЦІЯ ТА ЕКОНОМІКА ФАРМАЦІЇ

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

УДК 615.15: 614.25

## НАУКОВО-МЕТОДИЧНІ ПІДХОДИ ДО РЕГЛАМЕНТАЦІЇ ДІЯЛЬНОСТІ СПЕЦІАЛІСТІВ ФАРМАЦІЇ

Л.В.Галій, В.М.Толочко

Національний фармацевтичний університет

**Обґрунтовані сучасні науково-методичні підходи до регламентації діяльності спеціалістів фармації, які базуються на конвергентному поєднанні різних теоретичних підходів до їх підбору і підготовки та на раціональній послідовності виконання певних дій на рівні окремого фармацевтичного підприємства. Така послідовність включає аналіз роботи, складання посадової інструкції, аналіз організації та створення особистісної специфікації спеціаліста. Наукові розробки затверджені на прикладі організацій з роздрібної реалізації лікарських засобів, доведене підвищення продуктивності праці спеціалістів, що займають різні фармацевтичні посади.**

Розгляд сучасних теоретичних концепцій з менеджменту [3, 5-7, 10] та особистий досвід практичної діяльності у фармації доводять, що первинним елементом системи організації праці на підприємствах є види робіт. Це те підґрунтя, яке зумовлює відбір працівників, визначає рівень відповідальності та характер взаємодії між ними, впливає на розташування та оснащення робочих місць, умови праці тощо. Тобто ефективна регламентація праці є першоосновою загальної ефективної діяльності будь-якого фармацевтичного підприємства. У зв'язку з цим актуальною є розробка науково-методичних підходів до регламентації професійної діяльності спеціалістів фармації, що й стало метою цієї роботи.

Зазначимо, що під регламентацією діяльностіми розуміємо створення документів, зокрема внутрішньоорганізаційних, які містять вимоги як до змістовності роботи, так і до працівників, які спроможні виконувати цю роботу.

Необхідно підкреслити, що взагалі існує два підходи до оцінки професійної придатності працівника та виконуваної роботи: класичний, заснований на відповідності працівника змісту роботи,

та підхід, заснований на відповідності працівника організації [4, 9, 12].

Класичний підхід реалізується на практиці у вигляді визначення чітких вимог до роботи та у подальшому пошуку або підготовці працівника, особистісні характеристики якого відповідають зазначеним вимогам. Цей підхід засновано на передбаченні того, що поведінка людини визначається її індивідуальними характеристиками, а тому потрібно вимірювати та порівнювати ці характеристики з необхідними характеристиками. Останнім часом такий класичний підхід до пошуку або підготовки персоналу піддається критиці за рядом ознак. Перш за все, у зв'язку з тим, що значний темп змін на підприємствах, спричинений високою конкуренцією на фармацевтичному ринку, спонукає часті зміни у змістовності самої роботи, потенціал працівника повинен бути вищим за теперішні вимоги до роботи. Тобто сучасні підприємства зацікавлені в тому, щоб вплив працівника на загальну діяльність не був обмежений лише функціональними обов'язками.

Другий підхід, заснований на відповідності працівника організації, передбачає значний вплив на його поведінку та показники роботи внутрішнього оточення. Відомо, що успішне виконання роботи працівником в одній організації не обов'язково свідчить про його здатність успішно виконувати аналогічну роботу в іншій. Отже, у сучасних умовах важливим є врахування відповідності працівника таким характеристикам організації як загальний стиль управління, підходи до ведення діяльності, темп змін, змістовність роботи, неформальні аспекти роботи тощо.

Але, на нашу думку, лише поєднання вказаних підходів може нівелювати їх недоліки і обмеженості та задовільнити вимоги практичної фармації. Тому нами запропоновано використовувати *конвергентний підхід* до регламентації професійної діяльності спеціалістів фармації. На рис. наведено послідовність її проведення.



Рис. Послідовність здійснення регламентації діяльності спеціалістів фармації за конвергентним підходом.

Отже, на першому етапі необхідно здійснити *аналіз роботи*, тобто, ретельне та систематизоване її вивчення. На нашу думку, найбільш інформативними для такого аналізу є методи безпосереднього спостереження (фотографія робочого часу, хронометраж, миттєві нагляди) або метод експертних оцінок. Враховуючи те, що зазначені методи відрізняють висока трудомісткість та значні витрати часу на обробку результатів спостереження, нами вперше запропонуваний і активно використаний метод фотографії у варіанті відеографії робочого часу з обробкою відеозапису за допомогою створеної комп’ютерної програми [1].

Альтернативою методам безпосереднього спостереження у проведенні аналізу роботи є використання переліку контрольних запитань щодо роботи [8].

Для аналізу робіт у діяльності спеціалістів фармації ми пропонуємо використовувати приблизний перелік запитань, що охоплює:

- ключові характеристики роботи (що, де, коли, яким чином повинно бути зроблено);
- відповіальність (за матеріальні цінності, за роботу інших працівників);
- взаємозв’язки (з керівництвом, підлеглими, постачальниками, споживачами, колегами, іншими підрозділами);
- вимоги до працівника (спеціальна освіта, навички та досвід, певні розумові здібності, стан здоров’я, стандарти роботи та результати);
- умови праці (соціальні, психологічні, економічні, оточення фізичне).

Другий етап регламентації діяльності спеціалістів фармації передбачає *складання посадової інструкції*. Зазначимо, що на цьому етапі доцільно проводити адаптацію типових посадових інструкцій працівників до специфіки діяльності фармацевтичних підприємств. Вказане нами апробоване

на прикладі організацій з роздрібної реалізації лікарських засобів.

Запропоновані нами типові посадові інструкції працівників організації з роздрібної реалізації лікарських засобів [2] складені відповідно до загальних положень Довідника кваліфікаційних характеристик професій працівників та узгоджені Центральним комітетом профспілок працівників охорони здоров’я України. До збірника увійшло двадцять посадових інструкцій, у тому числі інструкція для уповноваженої особи аптеки з контролю якості лікарських засобів.

Відмітимо, що типові посадові інструкції, а саме розділ “Завдання та обов’язки”, базується на результатах аналізу сучасної організації праці спеціалістів фармації, який здійснювався авторами протягом 2005-2007 рр. У ході наукового дослідження було складено понад сто фотографій робочого часу, проведено п’ять тисяч миттєвих наглядів, залучено двісті тридцять експертів — керівників аптечних закладів з восьми областей України.

Третій етап передбачає *аналіз організації (підприємства)*. З урахуванням загальних характеристик та організаційної культури підприємства визначаються такі вимоги до працівника як креативність, гнучкість, вміння працювати у команді тощо.

На останньому етапі на підставі посадової інструкції та аналізу організації визначаються вимоги до працівника та *складається особистісна специфікація спеціаліста*. Тобто окрім знань, кваліфікації та досвіду потрібно сформулювати перелік навичок та особистісних характеристик, які необхідні для виконання роботи в умовах певної організаційної культури. Наприклад, це вимоги до фізичних характеристик людини, її розумових здібностей, рівня емоційного інтелекту тощо.

Дослідження показали, що за кордоном, зокрема в США, особистісна специфікація спеціаліста скла-

дається за п'ятьма параметрами: вплив на оточуючих (фізичні дані, зовнішність, речові здібності, манера поведінки); кваліфікація (освіта, досвід роботи); природні здібності (швидкість розуміння, здатність до навчання); мотивація (цілі, послідовність та успіх в їх реалізації); адаптація (можливість протистояти стресам, емоційна сталість) [11].

Отже, особистісна специфікація спеціаліста будується на ключових аспектах посадової інструкції з урахуванням вимог організації до працівника, що сприяє визначеню рис характеру, специфічних характеристик особи, попереднього досвіду, які необхідні для ефективного виконання роботи. Пропонуємо у діяльності фармацевтичних підприємств використовувати табличну форму особистісної специфікації спеціаліста, де у відповідних графах вказувати мінімальні та бажані вимоги до спеціаліста та протипоказання до зайняття певної посади.

У цілому проведення за такими науково-методичними підходами регламентації діяльності спеціалістів фармації сприятиме підвищенню ефективності підбору кваліфікованого персоналу, оптимальній оцінці роботи вже працюючих спеціалістів під час атестації, а також може буде використано при визначенні потреб у їх післядипломному навчанні.

Отримані результати дослідження використані у методичних рекомендаціях, які направлені на розгляд ПК “Фармація” АМН і МОЗ України, з наступним впровадженням у практичну діяльність.

#### ВИСНОВКИ

1. Підвищення ефективності використання персоналу на фармацевтичних підприємствах потребує регламентації діяльності спеціалістів шляхом створення внутрішньоорганізаційних документів, які містять вимоги до змістовності виконуваної роботи та до працівників, здатних її виконувати.

2. Вивчення сучасних концепцій з управління персоналом обґрунтоває необхідність конвергентного поєднання підходів як з відповідності спеціаліста роботі, так і з відповідності його особливостям організації (певного фармацевтичного підприємства).

3. Науково-методичні підходи до регламентації діяльності спеціалістів фармації шляхом послідовного проведення аналізу роботи, складання посадової інструкції, аналізу організації та створення особистісної специфікації спеціаліста апробовані на прикладі організацій з роздрібної реалізації лікарських засобів та рекомендовані для використання при здійсненні підбору, проведенні атестації, визначенні потреб у навчанні персоналу фармацевтичних підприємств.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Галій Л.В., Васілін В.Ю. Використання сучасних інформаційних технологій у дослідженнях з організації праці спеціалістів фармації: Інформаційний лист. — Х.: Вид-во НФаУ, 2008. — 4 с.
2. Галій Л.В., Толочко В.М. Посадові інструкції працівників організації з роздрібної реалізації лікарських засобів: Науково-практ. рекоменд. — Х.: Вид-во НФаУ, 2008. — 56 с.
3. Менеджмент персонала: Учебное пособие / П.В.Журавлев. — М.: Изд-во “Экзамен”, 2004. — 448 с.
4. Найм и развитие персонала. Кн. 2: Учеб. пособ. / Пер. с англ. — Жуковский: МИМ ЛИНК, 2007. — 112 с.
5. Управление персоналом организации: Учебник / Под ред. А.Я.Кибанова. — 2-е изд., доп. и перераб. — М.: ИНФРА-М, 2004 — 638 с.
6. Armstrong M. A Handbook of Personnel Management Practice, 5th edn. — London, Kogan Page, 1995. — 585 p.
7. Billsberry J. Finding and Keeping the Right People. 2-nd ed. — London, Prentice-Hall, 2000. — 264 p.
8. Cowling A.G., Mailer C.J.B. Managing Human Resources. — London, Edward Arnold, 1981. — 152 p.
9. Fowler A. Employee Induction: A Good Start. — London, Institute of Personnel and Development, 1996. — 87 p.
10. Harris D.M., DeSimone R.L. Human Resource Development, Fort Worth, Tex., Dryden Press, 1994. — 374 p.
11. Ludlow R., Panton F. The Essence of Successful Staff Selection. — London, Prentice-Hall, 1991. — 113 p.
12. Marchington M., Wilkinson A. Care Personnel and Development. — London, Institute of Personnel and Development, 1996. — 188 p.

УДК 615.15: 614.25

НАУЧНО-МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К РЕГЛАМЕНТАЦИИ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ СПЕЦИАЛИСТОВ ФАРМАЦИИ

Л.В.Галий, В.М.Толочко

Обоснованы современные научно-методические подходы к регламентации деятельности специалистов фармации, которые основаны на конвергентном соединении разных теоретических подходов к их подбору и подготовке, а также рациональной последовательности мероприятий, проводимых на уровне конкретного фармацевтического предприятия. Такая последовательность включает анализ работы, составление должностной инструкции, анализ организациии и составление личностной спецификации специалиста. Проведена апробация научных разработок на примере организаций, осуществляющих розничную реализацию лекарственных средств, и доказано повышение производительности труда специалистов фармации, занимающих различные должности.

UDC 615.15: 614.25

THE SCIENTIFIC AND METHODOLOGICAL APPROACH TO REGULATION OF THE ACTIVITY OF SPECIALISTS IN PHARMACY

L.V.Galy, V.M.Tolochko

The authors of the article have grounded the modern scientific and methodological approaches to regulation of the activity of specialists in pharmacy. These approaches are based on the convergent combination of different theoretical approaches to their selection and training, as well as the rational sequence of the activities carried out at the level of the specific pharmaceutical enterprise. Such sequence includes the labour analysis, compilation of the position's description, organization analysis and the personality's specification of a specialist. The approbation of the scientific developments on the example of organizations exercising the retail trade of medicines has been carried out and the increase of the labour productivity of specialists in pharmacy occupying different positions has been proven.

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

УДК 331.108.2:615.1

## **ВПРОВАДЖЕННЯ ІНТЕГРОВАНОЇ СИСТЕМИ УПРАВЛІННЯ ТРУДОВИМ ПОТЕНЦІАЛОМ НА ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПІДПРИЄМСТВАХ НА ПІДСТАВІ ВИКОРИСТАННЯ ПРОЦЕСНИХ ТЕХНОЛОГІЙ**

Ю.С.Братішко, О.В.Посилкіна, О.А.Яремчук

Національний фармацевтичний університет  
ТОВ “Фармтехнологія”

**Актуальність проблематики полягає у необхідності вдосконалення організаційного забезпечення управління трудовим потенціалом та впровадження інтегрованої системи управління персоналом, побудованої на підставі використання процесних технологій. Визначена сутність та склад інтегрованої системи управління персоналом. Побудований процес управління трудовим потенціалом, визначені його основні параметри та виконавці.**

Ефективність впровадження сучасних систем управління якістю на українських фармацевтичних підприємствах (ФП) залежить від досконалості організаційного забезпечення управління трудовим потенціалом (ТП), для використання автоматизованих систем управління персоналом, підґрунтам яких є впровадження процесного підходу до управління ТП.

Як один з перспективних напрямів по вдосконаленню системи управління персоналом на ФП в умовах впровадження правил GMP слід розглядати використання інтегрованої системи управління персоналом (ІСУП). Впровадження ІСУП обумовлене необхідністю стандартизації процесу управління персоналом, забезпечення його прозорості та контролюваності, своєчасного отримання інформації для прийняття рішень з ефективного управління ТП, складання відповідної звітності з праці, запобігання дублювання функцій з управління персоналом різними підрозділами ФП, а також створення автоматизованого обліку кадрів на ФП.

### **Результати та їх обговорення**

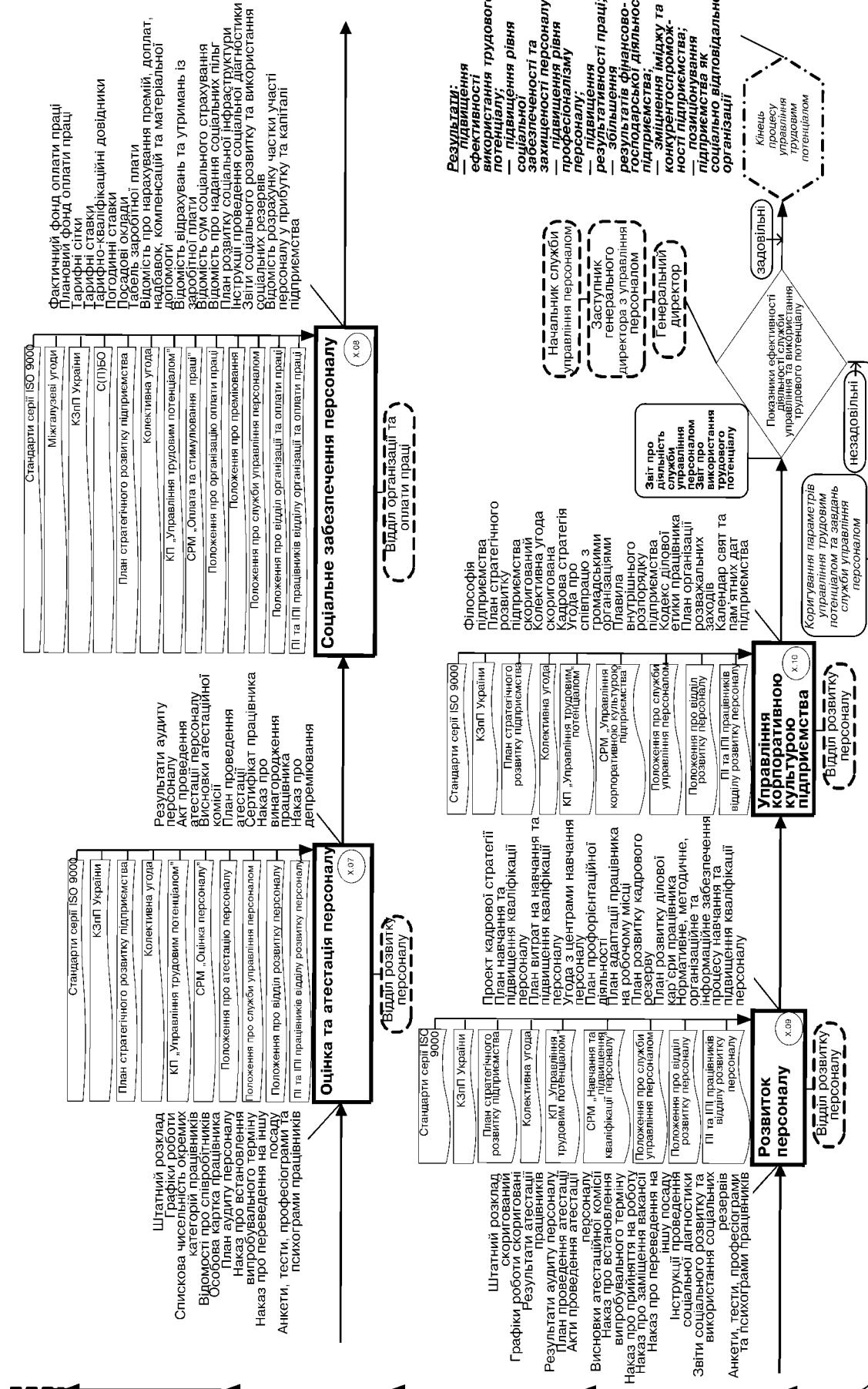
Запропонована ІСУП на ФП, до складу якої входять певні функції та управлінські операції, включає 10 модулів:

- модуль “Організаційно-функціональна структуризація”;
- модуль “Управління документообігом”;
- модуль “Планування персоналу”;

- модуль “Облік складу та руху персоналу”;
- модуль “Організація та нормування праці”;
- модуль “Соціальне забезпечення персоналу”;
- модуль “Охорона праці”;
- модуль “Оцінка та атестація персоналу”;
- модуль “Розвиток персоналу”;
- модуль “Управління корпоративною культурою”.

У загальному вигляді процес управління ТП в умовах впровадження ІСУП може бути представлений у вигляді схеми (рис.). Побудова системи управління ТП сучасних ФП на основі бізнес-процесів є найбільш ефективним способом досягнення конкурентних переваг та збільшення результативності використання трудових ресурсів в умовах впровадження правил GMP. Перехід від функціонально-структурної до процесної моделі управління ТП найбільш ефективний саме у вигляді реінженірінгу, який представляє собою фундаментальне переосмислення і радикальне пере-проектування організаційної структури управління ТП з метою покращення показників результативності, якості та оперативності управління персоналом ФП. Впровадження процесного підходу до управління ТП передбачає застосування більш довершених технологій управління персоналом. Сутність організаційної перебудови, впорядковування елементів і зміна самої структурної організації ФП полягає у переході від технологічних структурних одиниць до економічних на підставі бізнес-процесів. Трансформація організаційної структури управління ТП веде до зміни способу її впорядковування, а саме: здійснюється перехід від ієрархічного вертикального способу побудови функціональних залежностей у структурі управління ТП до мережевого горизонтального, в основу якого покладені принципи узгодження і скріплення завдань і функцій з управління персоналом у комплексні системи з переважно децентралізованим підходом до затвердження рішень на рівні внутрішньофірмових структур.





Економічний аспект використання процесної технології управління ТП полягає в тому, що в результаті подібних заходів на вітчизняних ФП з'являються конкурентні переваги не внаслідок ефекту від масштабу або диверсифікації діяльності, а внаслідок підвищення загальної ефективності використання наявних трудових ресурсів.

У цілому сутність сучасних підходів до управління ТП може бути зведена до декількох тез: 1) сучасні ФП стають не просто гнучкими, вони перетворюються на системи мереж, являють собою "суму контрактів" між постачальниками, підприємством, споживачами і суспільством у цілому; 2) відносини стають джерелами управління; 3) все більш значущими стають здібності і рівень кваліфікації працівників, зростає роль нематеріальних активів, знижується роль традиційних матеріально-речових активів ФП. Створюється новий "соціальний капітал", який визначає взаємні зобов'язання працівників, керівників і власників; 4) сучасні ФП набувають вигляду сукупності працівників і їх взаємин.

Загальні рекомендації, які можуть бути зроблені на підставі впровадження нових підходів до

організації процесу управління ТП полягають у наступному: з одного боку, вертикальні ієархічні структури повинні поступово замінюватися на горизонтальні, мережеві, з іншого — за цих умов різко зростає роль комунікаційної організації ФП.

### ВИСНОВКИ

Запропоновано впровадження інтегрованої системи управління персоналом на ФП на підставі використання процесної технології, яка містить десять підсистем-модулів, які дозволяють комплексно висвітлювати всі функціональні роботи з організації управління персоналом та підвищити ефективність використання наявного ТП на ФП. Впровадження на вітчизняних ФП ІСУП дозволить стандартизувати процес управління ТП, закріпити кожну функцію з управління ТП за конкретним виконавцем, що підвищить ефективність реалізації кадрової політики ФП, сприятиме підвищенню ефективності інвестицій в управління персоналом, надасть змогу вчасно реагувати на зміну умов при реалізації стратегії управління персоналом та, в кінцевому підсумку, підвищити ефективність використання трудових ресурсів ФП.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Беляцкий Н.П. Управление персоналом: Учеб. пособ. — Мн.: Интерпресссервис, Экоперспектива, 2003. — 352 с.
2. Веснин В.Р. Практический менеджмент персонала: Пособ. по кадровой работе. — М.: Юристъ, 2003. — 496 с.
3. Качан Є.П. Управління трудовими ресурсами. — К.: ВД "Юридична книга", 2003. — 312 с.
4. Одегов Ю.Г. Управление персоналом: оценка эффективности / Ю.Г.Одегов, Л.В.Карташова. — М.: Экзамен, 2002. — 256 с.
5. Одегов Ю.Г., Никонова Т.В. Аудит и контроллинг персонала. — 2-е изд. — М.: Экзамен, 2004. — 544 с.
6. Посиліна О.В., Яремчук О.А., Братішко Ю.С. // Фармац. журн. — 2006. — №5. — с. 3-9.
7. Посиліна О.В., Яремчук О.А., Братішко Ю.С. Сучасні підходи до стратегічного управління трудовим потенціалом фармацевтичних підприємств // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики: Зб. наук. стат. ЗДМУ. — Вип. XV. — Запоріжжя: Вид-во ЗДМУ, 2006. — Т. 2. — С. 366-369.
8. Технология кадрового менеджмента. / Под ред. И.В.Мишурой. - М.: ИКЦ "MapT"; Ростов н/Д: Издательский центр aMapT", 2004. — 368 с.
9. Управління трудовим потенціалом: Наукове видання / В.С.Пономаренко, В.М.Гриньова, М.М.Салун та ін. — Х.: Вид-во ХНЕУ, 2006. — 348 с.
10. Murphy K.R. Understanding Performance Appraisal. Social and Organizational Perspectives. — London: SAGE Publications, 1995. — 403 р.
11. Peretti J.-M. Ressources Management. Mc Graw. — Hill Ryerson Limited, 1990. — 693 р.
12. Sholz C. Personalmanagement. — Vol. 2. — Muenchen: Verlag F. Vahlen, 2001. — 424 р.
13. Uwe Schnorrenberg. Die Gestaltung von Informationssystemen fur das Management, Habilitationsschrift. — Uni. — Bremen, 1996. — 548 р.
14. Varhol Peter D. Enterprisewide Reengineering and Restructuring. CTR Corp. — Charleston, 1994. — 322 р.

УДК 331.108.2:615.1

ВНЕДРЕНИЕ ИНТЕГРИРОВАННОЙ СИСТЕМЫ УПРАВЛЕНИЯ ТРУДОВЫМ ПОТЕНЦИАЛОМ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕДПРИЯТИЯХ НА ОСНОВЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРОЦЕССНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Ю.С.Братишко, О.В.Посылкина, А.А.Яремчук

Актуальность проблематики заключается в необходимости совершенствования организационного обеспечения управления трудовым потенциалом и внедрения интегрированной системы управления персоналом, построенной на основе использования процессных технологий. Определена сущность и состав интегрированной системы управления персоналом. Построен процесс управления трудовым потенциалом, определены его основные параметры и исполнители.

UDC 331.108.2:615.1

INTRODUCTION OF THE INTEGRATED CONTROL LABOUR POTENTIAL SYSTEM AT PHARMACEUTICAL ENTERPRISES ON THE BASIS OF USING THE PROCESS TECHNOLOGIES

Yu.S.Bratishko, O.V.Posylkina, A.A.Yaremchuk

Actuality of the problem consists in the necessity of improving the organizational providing of labour potential management and introduction of the integrated personnel control system built based on using the process technologies. The essence and the composition of the integrated personnel control system have been determined. The process of the labour potential management has been constructed, its basic parameters and performers have been determined.

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

УДК 659.1:661.12

## МАРКЕТИНГОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ СВІТОВИХ ТЕНДЕНЦІЙ І АНАЛІЗ ПАТЕНТНО-ЛІЦЕНЗІЙНОЇ СИТУАЦІЇ В ГАЛУЗІ СТВОРЕННЯ НОВИХ ПРОТИГЛАУКОМНИХ ОЧНИХ КРАПЕЛЬ

О.П. Півень

Державний науковий центр лікарських засобів

**Досліджені світові тенденції в галузі створення нових лікарських засобів для лікування глаукоми, проведений аналіз патентно-ліцензійної ситуації. Визначені основні напрямки створення нових протиглаукомних препаратів. Встановлені перспективні для відтворення очні краплі на основі діючих речовин різних фармакотерапевтичних груп.**

Світовий ринок офтальмологічних препаратів на теперішній час переживає період стрімкого росту. У 2003 р. він оцінювався приблизно в 6,0 млрд дол. при темпах щорічного приросту близько 9%. Прогнозне місце на ринку офтальмологічних препаратів займають препарати для місцевого застосування у формі очних крапель (офтальмологічних розчинів, сусpenзій і емульсій). На теперішній час на їхню частку приходитьться близько 95% світових продажів офтальмологічних препаратів, серед яких ЛЗ для лікування глаукоми займають найбільший сегмент світового ринку (45%) при щорічному його прирості 2-4% [5, 7, 9, 13, 15, 23].

Велика частка на ринку препаратів протиглаукомної дії пов'язана насамперед з високими показниками захворюваності. За даними ВООЗ кількість хворих на глаукому в світі сягає 50 млн осіб, у тому числі у США — більше 4 млн, у Європі — від 4 до 5 млн з позитивною динамікою зростання. У Росії зафіксовано 750 тис. хворих на глаукому. В Україні розповсюдженість цього захворювання за останні п'ять років збільшилась на 25% і вже досягла біля 200 тис. осіб. Кількість випадків цього захворювання у світі серед дорослого населення складає 1 на 200 осіб. Половину випадків не діагностовано, що призводить до великої кількості випадків сліпоти серед хворих на глаукому (біля 5 млн). Так, у США біля 2 млн хворих не підозрюють про свою хворобу. Тому в останні десятиріччя глаукома в світі стала розглядана як соціально-економічна проблема [5, 8, 9].

У зв'язку з тим, що починаючи з 1995 р. принципово змінились тенденції розвитку світової кон'юн-

ктурі ринку протиглаукомних ЛЗ, в тому числі у структурі споживання (набули пріоритети нові групи ЛЗ) [2, 6, 10], а також зростаюча динаміка цієї хвороби як в усьому світі, так і в Україні, доцільним є визначення перспективних до відтворення ЛЗ для лікування глаукоми.

Метою нашої роботи є дослідження світових тенденцій у галузі створення нових ЛЗ для лікування глаукоми і визначення споживацьких переваг у їх застосуванні.

### Матеріали та методи

Для проведення маркетингових досліджень як об'єкти були обрані провідні інноваційні фірм-виробники протиглаукомних ЛЗ у формі очних крапель, ринки США, Німеччини, Швейцарії, Великобританії, які займають провідне положення на світовому ринку даної групи ліків. На підставі історичного, документального, логічного, економіко-статистичного, кон'юнктурного і патентно-ліцензійного аналізу визначені тенденції у створенні і споживанні протиглаукомних ЛЗ у світі.

### Результати та їх обговорення

У результаті проведених маркетингових досліджень встановлено, що у провідних країнах світу використовується широкий спектр діючих речовин у групі протиглаукомних препаратів (більше 30). Це визначає великий асортимент ЛЗ для офтальмології даної фармакотерапевтичної групи на найбільших фармацевтических ринках. У табл. 1 наведені результати проведеного нами порівняльного аналізу основного асортименту протиглаукомних засобів у формі очних крапель, представленого на європейському ринку (на прикладі Німеччини, Швейцарії, Великобританії) і на ринку США за основними фармакотерапевтичними групами. Наведені дані свідчать про те, що у провідних країнах світу для лікування глаукоми використовують ЛЗ усіх основних фармакотерапевтических груп. Найбільш широкий асортимент (за міжнародними непатентованими найменуваннями (МНН), що є на ринку) мають препарати, що відносяться до бета-адреноблокаторів; агоністів

Таблиця 1

Аналіз асортименту протиглаукомних очних крапель, представлених на ринках провідних країн світу

Фармакотерапевтична група	Кількість МНН				
	Німеччина	Швейцарія	Великобританія	США	всього у 4-х країнах
Бета-адреноблокатори	7	5	4	4	7
Агоністи альфа-2 адренорецепторів	4	3	2	3	6
Парасимпатоміметики	3	3	2	5	6
Інгібітори карбоангідрази	2	1	2	2	2
Комбіновані ЛЗ на основі пілокарпіну	6	3	-	-	6
Комбіновані ЛЗ на основі тимололу	1	1	1	2	3

альфа-2 адренорецепторів (симпатоміметики); парасимпатоміметиків (міотики, холіноміметики); комбінованих ЛЗ на основі пілокарпіну. Нові групи офтальмологічних препаратів (простагландини і похідні; інгібітори карбоангідрази) мають менший асортимент, але ЛЗ саме цих груп є лідерами за обсягами продажу та кількістю лікарських призначень [19].

Тенденції розвитку світового ринку протиглаукомних препаратів за останні роки, за даними аналітичної компанії “IMS Pharma Statagy Grup”, свідчать про те, що лідерами по світових обсягах продажів серед протиглаукомних ЛЗ є препарати “Xalatan (Latanoprost)” групи простагландинів (1051 млн дол.) і препарат “Trusopt (Dorzolamide)” групи інгібіторів карбоангідрази (461 млн дол.) з річною динамікою росту 28,5% і 8,5% відповідно (табл. 2) [3, 5, 11]. Виходячи з динаміки обсягів продажів і кількості лікарських призначень за кордоном, серед препаратів, що застосовуються для лікування глаукоми, найбільш перспективними є аналоги простагландинів, інгібітори карбоангідрази, симпатоміметики (альфа-2 агоністи), а також препарати групи бета-блокаторів. Ці препарати мають високу терапевтичну ефективність, добре переносяться хворими, мають порівняно невелику кількість побічних ефектів, зручні для клінічного застосування. У зв'язку з викладеним нами проведені маркетингові дослідження цих перспективних фарма-

котерапевтичних груп ЛЗ, які застосовуються для лікування глаукоми.

Протиглаукомні препарати групи бета-блокаторів (представниками якої є препарати на основі тимололу малеату, бетаксололу, левобунололу, картеололу, метипранололу) у 1980-х роках стали препаратами першого вибору для зниження внутрішньоочного тиску завдяки меншим побічним ефектам у порівнянні з групами препаратів попереднього покоління. Препарати групи бета-блокаторів забезпечують зниження внутрішньоочного тиску на 20-31%. Серед ЛЗ цієї групи лідером по обсягах продажу та кількості лікарських призначень є препарати тимололу малеату — неселективного бета-адреноблокатора. Термін дії патентного захисту на цю субстанцію (препарат-брэнд Timoptic фірми “Merck”) закінчився ще в 1997 р. і в теперішній час на ринку також представлена широка група генериків тимололу малеату з міжнародним непатентованим найменуванням. Як свідчать дані табл. 2, частка на ринку цього препарату поступово знижується внаслідок появи на ринку більш сучасних ЛЗ для лікування глаукоми. Проте за прогнозами закордонних аналітичних компаній світовий ринок протиглаукомних препаратів буде розвиватися не лише за рахунок нових груп ЛЗ, але й завдяки препаратам групи бета-блокаторів. Це пов’язано з активізацією наукових досліджень і розробок, направлених на модифікацію та удос-

Таблиця 2

Динаміка обсягів продажу протиглаукомних препаратів на світовому ринку

Торгова назва	МНН	Механізм дії	Виробник	Обсяг випуску, млн дол. США		Приріст 2003/2002 pp., %
				2002 р.	2003 р.	
Xalatan	Latanoprost	Аналог простагландину F2Альфа	“Pharmacia”	818	1051	28,5
Trusopt/Cosopt	Dorzolamide	Інгібітор карбоангідрази	“Merck”	425	461	8,5
Alphagan	Brimonidine	Альфа 2-Агоніст	“Allergan”	252	254	0,8
Timoptic-Timoptic XE	Timolol	Неселективний бета-блокатор	“Merck”	210	159	-24,3

коналення давно відомих та ефективних препаратів цієї групи.

Як показали дослідження, одним з найбільш перспективних препаратів для лікування глаукоми з групи бета-блокаторів є пролонгована лікарська форма тимололу малеату компанії “Merck Sharp&Dohme”. Торговельне найменування препарату-брэнду “Timoptic XE”. Даний ЛЗ є модифікацією відомих ЛЗ на основі тимололу малеату і являє собою офтальмологічний гелеутворюючий розчин, в якому використана нова система доставки на гелевій основі (ксантанова камедь). Це забезпечує можливість введення препарату в рідкій формі з наступним утворенням гелю при контакті з оком і, відповідно, можливість пролонгування дії ЛЗ. Препарат “Timoptic-XE” зареєстрований в США у 1994 р. і займає одне з перших місць у США по числу лікарських призначень по групі препаратів первого ряду для лікування глаукоми. На частку “Timoptic/Timoptic XE” приходиться 30% річних продажів бета-блокаторів у США. Термін патентного захисту “Timoptic XE” в США та країнах ЄС закінчився в 2006-2007 рр. [4, 8, 12, 13, 14, 18].

Іншою модифікацією препарату на основі тимололу є препарат “Betimol” (timolol hemihydrate), розроблений компанією “Santen Pharmaceutical Co Ltd”. Препарат “Betimol 0,25% та 0,5%” в 2000 р. випущено на ринок Японії, а у 2001 р. — на ринок США. Цей препарат за ефективністю не поступається препарату “Timoptic”, а за вартістю відповідає препаратам-генерикам, що забезпечує більш низькі витрати на лікування. Зараз частка препарату на ринку офтальмологічних бета-блокаторів складає 5-6%. Очні краплі “Betimol” захищені рядом охоронних документів. Так, патентом США №5231095, який діє до 27.07.2010 р., захищена нова сполука s-timolol та композиції на її основі. На цей препарат діє європейський патент ЕР0440684, термін дії якого закінчується 28.09.2011 р. Також подана міжнародна заявка на винахід (W09004592), що дає можливість отримати патент в інших країнах. Іншим патентом США, який діє до 26.03.2019 р., захищена офтальмологічна гелеутворююча композиція, до складу якої входить ксантанова камедь [16]. На сучасному етапі серед гіпотензивних ЛЗ, що пригнічують продукцію внутрішньоочної рідини, офтальмологічні лікарські форми інгібіторів карбоангідрази викликають особливу зацікавленість у офтальмологів. Ця група протиглаукомних ЛЗ, які виявляють досить виражену гіпотензивну дію, практично не викликає розвитку побічних ефектів системного характеру. На світовому фармацевтичному ринку ця група офтальмологічних ЛЗ представлена препаратами “Дорзоламід” і “Бринзоламід”. Проведені дослідження показали, що в групі інгібіторів карбоангідрази найбільш перспективним є препарат на основі дорзоламіду (dorzolamide) для місцевого

застосування. Він чинить виражену гіпотензивну дію, практично не викликає розвитку побічних ефектів системного характеру. Препаратом-брэндом є офтальмологічний розчин Trusopt компанії “Merck”. Препарти на основі дорзоламіду відомі вже протягом багатьох років як антигіпертензивні препарати для орального введення, але Trusopt є першим розчином для застосування в офтальмології, випущеним на світовий ринок. Препарат “Trusopt” є лідером за обсягом продажів у даній групі, а його частка на ринку складає 56%. Термін дії охоронних документів на активний інгредієнт препарату “Trusopt” як лікарську субстанцію для зниження внутрішньоочного тиску закінчився у 2003 р. Проте водний розчин на його основі має патентний захист у США (патент США №4797413) до 2008 р. [9, 16, 20].

У результаті проведених нами досліджень встановлено, що в групі симпатоміметиків найбільш перспективним є препарат компанії “Allergan” на основі брімонідину (brimonidine) — селективного агоніста альфа-2 адренорецепторів, селективність якого в 30 разів більш виражена, ніж у інших препаратів цієї групи — клонідину та апраклонідину. У порівнянні із іншими препаратами цієї групи брімонідин має більшу ефективність і кращу переносимість. Препарти-брэнди — офтальмологічні розчини на основі брімонідину Alpha-gan i Alphagan P. Препарти цієї серії протягом декількох років займають лідеруюче положення за обсягом продажів серед протиглаукомних препаратів і займають у теперішній час перше місце серед препаратів групи альфа-агоністів за обсягами продажів на ринку США і світовому ринку і 3-те місце на ринку протиглаукомних препаратів США після препаратів “Xalatan” (latanoprost) і “Timoptic” (timolol maleat) за числом лікарських призначень (14%). Частка препарату “Alphagan” по даній групі на ринку США в 2002 р. сягала 93%. Препарти “Alphagan” і “Alphagan P” також як і в цілому група альфа-агоністів мають позитивну динаміку росту обсягів продажів (табл. 2) [8].

Препарат “Alphagan” зареєстрований більш ніж у 50 країнах світу, в тому числі у 14 державах членах ЄС. Період ексклюзивності як нової хімічної сполуки для препарату “Alphagan” у США закінчився наприкінці 2001 р., але був подовжений до початку 2002 р. як для препарату, що є об'єктом досліджень з метою його використання в педіатрії. Починаючи з 2003 р., на світовий ринок випущений ряд препаратів-генериків брімонідину. Внаслідок того, що з 1996 р. на світовому ринку почали з'являтися перші представники аналогів простагландинів, які у теперішній час розглядаються як найбільш перспективні для лікування глаукоми, з'явилася тенденція до зниження числа лікарських призначень та обсягів продажу препарату “Alphagan”. З метою зbere-

ження своєї позиції на ринку компанія “Allergan” наприкінці 2001 р. випустила нову версію препаратору. Це “Alphagan P” (офтальмологічний розчин бримонідину, 0,15%), який є модифікацією препаратору “Alphagan” і містить унікальний консервант — purite, який забезпечує на 41% меншу імовірність алергійних реакцій. Крім того, наявність у складі препаратору консерванту purite також є перевагою нової версії, оскільки він чинить більш сприятливий вплив на стан поверхні очного яблука. Новий препаратор “Alphagan P” вийшов на ринок США у 2002 р. Зараз проводиться реєстрація в інших країнах світу. На цей препаратор у США діє ряд охоронних документів (патенти США №5424078, №5736165, №6562873), які забезпечують патентний захист препаратору “Alphagan P” і патентні права на нього компанії “Allergan”. Терміни закінчення патентного захисту ЛЗ — 2012–2015 р.р. Завдяки створенню модифікованого препаратору “Alphagan P” на світовому ринку зберігається позитивна тенденція до росту сумарних обсягів продажу офтальмологічних розчинів серії “Alphagan” [9].

Проведені дослідження дозволили встановити, що в групі аналогів простагландинів, яка є лідеруючою на ринку протиглаукомних препаратів, найбільш перспективним є препарат на основі латанопросту (latanoprost). Ефект досягається при однократному застосуванні ЛЗ і складає 27–34% зниження внутрішньоочного тиску в порівнянні з вихідним рівнем. Препаратор призначається один раз на добу на ніч, що представляє безсумнівну зручність для пацієнта. Латанопрост ефективний як при монотерапії, так і в комбінації з іншими гіпотензивними препаратами [4, 21, 22].

Препаратор-бренд “Xalatan”, випущений на ринок компанією “Pharmacia Corporation” (США) у 1996 р., займає у теперішній час перше місце у світі за кількістю лікарських призначень серед ЛЗ первого ряду для лікування відкритокутної глаукоми. Крім того, у теперішній час препарат є світовим лідером у групі протиглаукомних препаратів за показником, що характеризує частку препаратору на ринку, і входить до числа 200 препаратів-лідерів за обсягами світових продажів. Препаратор “Xalatan” реалізується на ринках 57 країн світу. Число виписаних у США рецептів на препаратор складає 74 млн, а у світі число лікарських призначень препаратору вже перевищило 100 млн. У 2002 р. FDA санкціонувало розширене застосування препаратору, видавши ліцензію на його використання у якості препаратору як першого, так і другого ряду, що дозволило підвищити його конкурентоспроможність у порівнянні з іншими ЛЗ групи аналогів простагландину — “Lumigan” (bimatoprost) компанії “Allergan” і “Travatan” (travoprost) компанії “Alcon”, які одержали ліцензії на застосування як лікарські засоби первого ряду в 2001 р. Термін патентного

захисту препаратору “Xalatan” у США закінчився у 2006 р., у Європі і Японії — у 2009 р. (патент США №4599353). Ця розробка також захищена рядом патентів-аналогів, що діють в Австрії, Німеччині, Канаді, Данії [4, 9, 16, 17, 21, 22].

Для створення офтальмологічних ЛЗ надзвичайно перспективним є напрямок комбінованих препаратів на основі зазначених вище лікарських субстанцій, які належать до груп, що завоювали останнім часом лідеруюче положення на ринку, у комбінації з тимололом малеату. Комбінація двох фармакологічно активних компонентів забезпечує зниження внутрішньоочного тиску по різних механізмах, що зумовлює додатковий ефект і підвищення ефективності в порівнянні з монопрепаратами. На світовий ринок випущені два ЛЗ, які є представниками даного напрямку. Це комбінований препарат на основі латанопросту і тимололу малеату (Timoptic/Xalatan) під торговельною назвою “Xalcom (Xalamet)”. Препаратор має ліцензію ЄС, видану у 2001 р., яка діє в усіх країнах Європейського Союзу. Препаратор зареєстровано в США. На ринок також випущений комбінований препаратор “Cosopt” на основі тимололу малеату і дорзоламіду, зареєстрований у США у 1998 р. За 2 роки перебування на ринку препаратор “Cosopt” піднявся на перше місце серед комбінованих препаратів для лікування глаукоми. Так, його продажі вже у 2000 р. склали близько 109 млн дол. Незважаючи на інтенсивну конкуренцію, препаратор успішно продається на ринках 30 країн світу. Препаратор “Cosopt” знаходитьться під патентним захистом у США і Канаді до 2011 р. Ряд комбінованих препаратів на основі тимололу малеату, у тому числі з бримонідином і брінзоламідом, проходить клінічні випробування [9, 20, 22].

У зв’язку з тим, що перспективні комбінації ще знаходяться під патентним захистом, для вітчизняних виробників становить інтерес комбінація на основі тимололу малеату і пілокарпіну як добре відомих і ефективних ЛЗ. Переваги цієї комбінації доведено клінічно: при однократному введенні лікарського засобу спостерігається більш виражений гіпотензивний ефект у порівнянні з ізольованим застосуванням цих ЛЗ, тому що пілокарпін і тимолол взаємно потенціюють один одного. У теперішній час комбінація пілокарпіну і тимололу у вигляді очних крапель випускається провідними західними фармацевтичними фірмами. Препаратори-брренди “Фотил” і “Фотил-форте” фірми “Santen” знайшли широке застосування в офтальмологічній практиці [1].

У табл. 3 наведені дані Чикагського університету про вартість лікування в США найбільш широко застосовуваними протиглаукомними ЛЗ. З представлених даних видно, що добова вартість лікування латанопростом (простагландином) (0,92 дол.) порівнянна або нижче за таку у бримонідину

Таблиця 3

Вартість лікування протиглаукомними лікарськими препаратами в США на добу\*

МНН	Торгове найменування (фірма)	Дозування на добу	Фармакотерапевтична група	Вартість лікування на добу, дол.	Зниження внутрішньоочного тиску, %
Timolol	Timoptic (Merck)	2 рази	Бета-блокатор	0,46	29-30
Betaxolol	Betoptic (Alcon)	2 рази	Бета-блокатор	0,65	20-21
Timolol	Різні	2 рази	Бета-блокатор	0,30-0,46	23-30
Levobunolol	Betagan (Allergan)	2 рази	Бета-блокатор	0,81	23-31
Levobunolol	Різні	2 рази	Бета-блокатор	0,61	23-31
Brinzolamide	Azopt (Alcon)	3 рази	Інгібітор карбоангідрази	0,96	17-19
Dorzolamide	Trusopt	3 рази	Інгібітор карбоангідрази	1,02	17-23
Dorzolamide/Timolol	Cosopt (Merck)	3 рази	Інгібітор карбоангідрази/бета-блокатор	1,12	18-33
Порівняльні інгібітори карбоангідрази/бета-блокатори	Різні	3 та 2 рази	Інгібітор карбоангідрази/бета-блокатор	1,26-1,83	14-33
Brimonidine	Alphagan (Allergan)	2 рази	Альфа-агоніст	0,90	23-27
Latanoprost	Xalatan (Pharmacia)	1 раз	Простагландин	0,92	27-34

\* Джерело: University of Illinois at Chicago and Industry Data (альфа-2 агоністу) (0,90 дол.), дорзоламіду (інгібітор карбоангідрази) (1,02 дол.) і його комбінації (1,12-1,83 дол.). У той же час латанопрост характеризується більш високим терапевтичним ефектом (зниження внутрішньоочного тиску складає 27-34%) щодо препаратів порівняння [21, 22].

### ВИСНОВКИ

1. Проведені дослідження показали, що починаючи з другої половини 90-х років минулого століття, принципово змінились тенденції розвитку світової кон'юнктури ринку протиглаукомних ЛЗ, в тому числі в структурі споживання. Поряд з препаратами бета-блокаторами набули пріоритету нові групи офтальмологічних ЛЗ — простагландини, інгібітори карбоангідрази, агоністи альфа-2 адренорецепторів і комбіновані препарати на їхній основі.

2. Серед препаратів, що застосовуються у світі для лікування глаукоми, найбільш перспективними для відтворення, виходячи з терапевтичної ефективності, безпечності, вартості курсу лікуван-

ня, динаміки обсягів продажів і кількості лікарських призначень, є аналоги простагландинів (Xalatan — латанопрост), інгібітори карбоангідрази (Trusopt — дорзоламід), агоністи альфа-2 адренорецепторів (Alphagan — брімонідин), а також препарати групи бета-блокаторів (пролонгована лікарська форма тимололу малеату).

3. Для створення офтальмологічних ЛЗ перспективним є напрямок комбінованих препаратів на основі субстанцій, які належать до груп, що завоювали останнім часом лідеруюче положення на ринку, у комбінації з тимололом малеату.

4. Проведений аналіз патентної ситуації показав, що провідною країною в галузі створення нових офтальмологічних препаратів протиглаукомної дії є США. Основні патенти, що були отримані для захисту ексклюзивних прав на виробництво і продаж протиглаукомних препаратів, належать провідним американським фірмам-патентовласникам “Alcon”, “Merck”, “Allergan”.

### ЛІТЕРАТУРА

1. *Формулярное руководство для врачей по использованию лекарственных средств. Формулярная система.*. Вып. III. — М.: ЭХО, 2005. — 936 с.
2. *Alcon Report for IV Quarter and Full Year 2002 Results.* — Hunenberg, Switzerland, 2003. — 10 p.
3. *Alm A. // Glaucoma World.* — 1998. — №13. — P. 12-16.
4. *Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations.* — Washington: US FDA, CDER, 2002. — 680 p.
5. *Eye Pharmaceuticals & Disease Treatments: Back-of-the-Eye Therapies Driving Double-Digit Category Growth / OptiStock Market Watch.* — London: Access Media Group, 2003. — 123 p.
6. *FDA Approves New Drug Treatment for Glaucoma — Rescula // Health Care in the News.* — 2000. — P. 2-7.
7. *FDA Issues Approvable Letter For Istalol (Timolol), Treatment For Glaucoma / Doctor's Guide. Personal ed.* — New York: Doctor's Guide Publishing Ltd, 2003. — P. 298.

8. Fiscella R.G. // P&T DIGEST. — 2003. — №8. — P. 25-51.
9. Glaucoma in 21<sup>st</sup> Century. — New York: Dain Rauscher Wessels, 2001. — 28 p.
10. Glaucoma medications // Rev. of Optometry. — 2002. — P. 3-9.
11. Hidalgo-Simon A. // Eurotimes. — 2002. — July. — P. 2-9.
12. Import of anti-glaucoma drugs // AIPM-RMBC Marekt Bulletin. — 2002. — Iss. 3. — P. 15-21.
13. Melissa Anne Elder. U.S. Market for Prescription Ophthalmic Drugs. — New York, 2000. — №37. — 188 p.
14. Morehead J. Finding and Licensing new products and technology from the USA. — Technology Search International, Inc. — Illinois (USA), 1982. — P. 21-27.
15. New possibilities for the medical treatment of glaucoma // Glaucoma World. — 1998. — №13. — P. 1-7.
16. OptiStock MarketWatch // Ophthalmic Pharmaceuticals and Eye Diseases Report. — 2003. — March. — 213 p.
17. Par Pharmaceutical ANDA Filed for Latanoprost, Generic Equivalent of Xalatan // Press Releases Par Pharmaceuticals. — New York: Spring Valley, 2001. — P. 12-13.
18. Pharmacia Cleared to Market Xalatan, Drug for Glaucoma // The Wall Street J. — 1996. — №7. — P. 17-23.
19. Rote List. — Hgb: Frankfurt / Main: Service GmbH, 2006. — 1535 p.
20. Shedden A.H. // Chibret Intern. J. Ophthalmol. — 1994. — №10. — P. 32-36.
21. Strohmaier K., Snyder E., Dubiner H. // Ophthalmol. — 1998. — Vol. 105. — P. 1936-1944.
22. Titcomb L. // Pharmac. J. — 1999. — P. 900-905.
23. Titcomb L. // Pharmac. J. — 1999. — Vol. 263, №7060. — P. 324-329.

УДК.659.1:661.12

МАРКЕТИНГОВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ МИРОВЫХ ТЕНДЕНЦИЙ И АНАЛИЗ ПАТЕНТНО-ЛИЦЕНЗИОННОЙ СИТУАЦИИ В ОБЛАСТИ СОЗДАНИЯ НОВЫХ ПРОТИВОГЛАУКОМНЫХ ГЛАЗНЫХ КАПЕЛЬ

Е.П.Пивень

Исследованы мировые тенденции в области создания новых лекарственных средств для лечения глаукомы, проведен анализ патентно-лицензионной ситуации. Определены основные направления создания новых противоглаукомных препаратов. Установлены перспективные для воспроизведения противоглаукомные глазные капли на основе действующих веществ разных фармакотерапевтических групп.

UDC 659.1:661.12

MARKETING RESEARCH OF THE WORLD TENDENCIES AND ANALYSIS OF THE PATENT-LICENSE SITUATION IN THE FIELD OF CREATING NEW ANTIGLAUCOMA EYE DROPS

Ye.P.Piven'

The world tendencies in the field creating new drugs for treating glaucoma have been studied, the analysis of the patent-license situation has been conducted. The basic directions of creating new antiglaucoma drugs have been determined. The antiglaucoma eye drops perspective for reproduction on the basis of active substances of different pharmacotherapeutic groups have been determined.

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

УДК 615.22:615.31:547:615.322:616.1

## ПЕРСПЕКТИВИ СТВОРЕННЯ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ

I.В.Ковалевська, О.А.Рубан, В.І.Чуєшов, О.С.Кухтенко, І.В.Трутаєв

Національний фармацевтичний університет

**З метою створення нового кардіотонічного засобу здійснено аналіз сучасного стану терапії захворювань серцево-судинної системи. Наведена стисла характеристика основних класів лікарських засобів та економічна оцінка ефективності лікування захворювань серцево-судинної системи і напрямки створення нового препарату.**

За даними медичної статистики, протягом останніх 20 років в індустріально розвинених країнах спостерігається прогресуюче підвищення частоти випадків серцево-судинних захворювань, що є однією з основних причин смертності осіб віком понад 35 років. Хвороби системи кровообігу займають значне місце в загальній структурі смертності населення і становлять 62,2%. У 2004 р. в Україні зареєстровано 7,6 млн хворих на ішемічну хворобу серця і майже 3 млн — на судинно-мозкові захворювання [5]. Щороку вперше виявляється близько 2 млн хворих з такою патологією, причому кожен другий з них працездатного віку. Кількість вперше зареєстрованих випадків захворювань системи кровообігу у пацієнтів віком від 16 років у 2000 р. по регіонах склала 28,46% від загального числа хворих, які страждають на патологію серцево-судинної системи. Проведені дослідження свідчать про надзвичайну поширеність факторів ризику серцево-судинних і судинно-мозкових захворювань в Україні: у 33,5% дорослого населення виявлено артеріальна гіпертензія, 56,8% — мають надлишкову вагу, 44% чоловіків та 16,5% жінок палять [15].

Рівень інвалідності та смертності, зумовлений хворобами системи кровообігу, свідчить про недостатню ефективність заходів, що вживаються в Україні для їх подолання. Останніми роками зростає інтерес до проблем економічної оцінки ефективності лікування різних захворювань, що обумовлене появою альтернативних методів терапії, великої кількості нових дорогих медичних технологій, лікарських препаратів, підвищеннюм вартості медичних послуг, а також обмеженістю фінансових ресурсів, що направляються на охорону

здоров'я. Не є виключенням і лікування серцево-судинних захворювань. За 10 років вартість тільки гіпотензивної терапії збільшилася в 4 рази, що обумовлене як підвищеннем ціни сучасних класів гіпотензивних препаратів, так і необхідністю досягнення нижчих цільових рівнів артеріального тиску [11]. Сьогодні кожна десята упаковка лікарських засобів, яка продається в аптекі, є препаратом, який впливає на серцеву-судинну систему [7]. У 2007 р. відмічалося збільшення продажу лікарських засобів у грошовому виразі (на 14,9%) та зменшення в натуральному (на 11,8%). Разом з тим збільшилися об'єми продажу більш дорогих та імпортних препаратів (до 76,5%). У той же час оригінальні препарати закордонного виробництва, які представлені на нашему ринку, недоступні за ціною широким верствам споживачів, а генерична продукція деяких зарубіжних фірм не викликає довіри.

У зв'язку з цим створення оригінальних вітчизняних препаратів для профілактики та лікування найбільш поширених захворювань серцево-судинної системи є одним з актуальних завдань вітчизняної медицини. На рисунку представлени етапи розвитку серцево-судинних уражень. Спричинити розвиток захворювання можуть різні фактори, починаючи від нервових стресів, паління, артеріальної гіпертензії, недостатньої рухової активності і закінчуячи несприятливим впливом на вколишнього середовища, нових харчових добавок, зокрема жирів. Все це призводить до змін в організмі на клітинному рівні, які на початкових стадіях захворювання малопомітні [14].

Серцева недостатність, ішемічна хвороба серця, гіпертонія, інсульт — ось ті головні проблеми, які найчастіше доводиться вирішувати лікарям-кардіологам. В останні роки в лікуванні хворих з кардіопатологією все більше уваги приділяється застосуванню препаратів з кардіопротекторною метаболічною дією, які можуть скласти досить аргументовану альтернативу традиційній антиангінальній терапії. Вони істотно нормалізують метаболічні порушення в міокарді, безпосередньо



Рис. Послідовність етапів прогресування серцево-судинних уражень.

пов’язані з патогенезом хвороб серцево-судинної системи [9, 12]. Метаболічні засоби безпечні, діють м’яко, використовують головним чином можливості саморегуляції без виснаження ресурсів хворого організму. Кардіопротекторна дія препаратів реалізується завдяки адаптаційній перебудові метаболізму. Під впливом препаратів разом зі змінами метаболічних процесів у серцевому м’язі, особливо тих, що спрямовані на стабілізацію енергопостачання та інших метаболічних реакцій, відбуваються зміни системної гемодинаміки. За сучасною класифікацією кардіопротектори поділяють на дві основні групи — прямої (справжні кардіопротектори) та непрямої дії [1]. До кардіопротекторів непрямої дії належать лікарські засоби, які застосовуються при специфічній фармакотерапії серцево-судинних захворювань. Для лікування пацієнтів з цими захворюваннями сучасні європейські та національні клінічні керівництва рекомендують до застосування у якості препаратів широкого використання п’ять основних класів лікарських засобів у вигляді монотерапії або у різних комбінаціях [4, 6]:

- Антагоністи кальцію. Вони інактивують кальціеві канали і тим самим зменшують кількість іонів кальцію, які проникають із позаклітинного простору внутрішньоклітинно. У теперішній час найбільш часто використовують амлодипін, верапаміл-ретард, ніфедіпін-ретард [8].
- Інгібтори ангіотензинпретворюючого ферменту (АПФ). На сьогоднішній час є декілька десятків хімічних сполук (зофеноприл, каптоприл, лізиноприл, моексиприл, периндоприл, раміприл, спіраприл, трандолаприл, фозиноприл, хінаприл, цілазаприл, еналаприл, енала-прилат та ін.), здатних блокувати перехід ангіотензину I в біологічно активний ангіотензин II. При тривалій терапії цими лікарськими засобами спостерігається зниження загального периферійного опору судин, пост- і переднавантаження на міокард, зниження систолічного та діастолічного артеріального тиску, зменшення

тиску наповнення лівого шлуночка, зменшення частоти виникнення шлуночкової і реперфузійної аритмій, поліпшення регіонарного (коронарного, церебрального, ниркового, м’язового) кровообігу [13]. Кардіопротекторний ефект забезпечується запобіганням і зворотним розвитком гіпертрофії і дилатації лівого шлуночка, поліпшенням функції діастоли серця, послабленням процесів фіброзу міокарда і ремоделюванням серця; ангіопротективним запобіганням гіперплазії і проліферації гладком’язових клітин, зворотним розвитком гіпертрофії гладкої мускулатури судинної стінки артерій [10].

• Блокатори  $\beta$ -адренорецепторів. Їх ефективність, позитивний вплив на прогноз доведені у ряді багатоцентрових рандомізованих досліджень [17]. Проте частота призначення бета-блокаторів при серцево-судинних захворюваннях залишається недостатньо високою. Оскільки пацієнти в більшості випадків мають супутні захворювання, зокрема цукровий діабет і хронічні обструктивні хвороби легенів, лікарі не призначають пацієнтам бета-блокатори через можливість по-гіршення перебігу супутніх хвороб.

• Антагоністи АТ<sub>1</sub>-ангіотензину II. Механізм дії антагоністів Т<sub>1</sub>-ангіотензину II полягає в селективній блокаді рецепторів ангіотензину II першого типу на відміну від інгібіторів ангіотензинпретворюючого (АПФ) ферменту, які блокують утворення ангіотензину II. Блокатори рецепторів ангіотензину II діють на наступному на етапі гіперактивації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) і теоретично воно повинні забезпечувати більш повну та ефективну її блокаду.

• Діуретики. Вони залишаються лише необхідним додатковим компонентом при лікуванні цих захворювань, тому що сприяють прогресуванню хронічної серцевої недостатності (ХСН) та викликають електролітні порушення [4].

До групи прямих кардіопротекторів відносять препарати, які [2]:

- регулюють обмінні процеси в міокарді;
- впливають на електролітний баланс у серцево-му м’язі;
- стабілізують мембрани клітин міокарда;
- пригнічують активність синусового вузла;
- зменшують потребу міокарда в кисні.

На теперішній час терапія серцево-судинних захворювань спрямована на тривалий, а часто довічний прийом вищезазначених препаратів. На ринку сучасних препаратів зустрічається мало багатокомпонентних препаратів з різноплановими фармакологічними ефектами. У теперішній час добре обґрунтовано застосування комбінованої терапії у хворих з патологією серцево-судинної системи [16]. З одного боку, є великий клінічний досвід ефективності комбінації препаратів. З друг-

гого, згідно з сучасними уявленнями в розвитку серцево-судинних захворювань беруть участь різні механізми, які тісно взаємодіють між собою. Дія препаратів часто порушується через контррегуляторні механізми. Комбінація двох та більше речовин, які взаємодіють з компенсаторними відповідями кожного з них, значно збільшує фармакологічну дію препарату в цілому. Але використовується, як правило, комбінація сполук синтетичного походження, а це несприятливо при лікуванні хворих, які мають супутні хронічні захворювання.

Тому в останній час все більше уваги приділяється використанню фітотерапевтичних засобів. Пошук більш щадних методів лікування зумовив відродження інтересу до фітотерапії [3]. На сьогоднішній день за даними Інституту громадської думки у Німеччині більше 50% опитуваних вважають за краще лікуватися лікарськими засобами природного походження і лише 20% вважають, що хімічні засоби більш надійні. За розрахунками ВООЗ близько 80% мешканців планети користуються традиційними медикаментами природного походження. Постійне зростання попиту на лікарські рослини пов'язано з тим, що їх хімічна природа близька людському організму і легко включається в його біохімічні процеси. Вони надають багатобічну, м'яку та безпечну дію при тривалому застосуванні.

## ВИСНОВКИ

1. Сучасні лікарські препарати, як правило, мають високу вартість, що в умовах обмеженого фінансування охорони здоров'я і низької платоспроможності населення робить використання цих груп неприйнятним для постійного лікування.

2. Лікарі, як правило назначають одночасно декілька препаратів, що призводить до подорожчання лікування хворих. Крім позитивного ефекту при тривалому прийомі синтетичні лікарські препарати представляють певну небезпеку.

3. Останнім часом великий інтерес викликає застосування синтетичних сполук у комбінації з природними речовинами. Тому раціональна фармакотерапія набуває великого значення. Необхідно тільки грамотно скористатися тим арсеналом лікарських засобів, який пропонує сучасна фармакологія.

4. На теперішній день для вітчизняного виробництва є актуальним завданням створення нового оригінального комбінованого препарату, який би не поступався препаратам закордонного виробництва, був доступним соціально незахищеним верствам населення та придатним для тривалого застосування, чинив фармакологічну дію у вигляді антиангінального, протиаритмічного, антигіпертензивного, антикоагулянтного, антиоксидантного та седативного ефектів.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Васильєв А.Н., Стрельцова Н.Н., Сенаторов Ю.Н. // Клінічна фармація. — 2004. — №4. — С. 59-62.
2. Горчакова Н. // Вісник фармакол. та фармації. — 2005. — №11. — С. 2-7.
3. Горчакова Н.А., Олейник С.А., Гаркавая Е.Г. // Фітотерапія в Україні. — 2000. — №1. — С. 7-12.
4. Зупанець І.А., Корж О.М. // Клінічна фармація. — 2002. — №1. — С. 38-42.
5. Концепція державної програми запобігання та лікування серцево-судинних і судинно-мозкових захворювань на 2006-2010 роки від 16 березня 2006 р. №152-р. // Аптека. — 2006. — №24 (545). — С. 78.
6. Мазур Н.А. // Практикуючий врач. — 1996. — №3. — С. 4-5.
7. Потребление ЛС для лечения артериальной гипертензии // Аптека. — 2007. — №40 (611). — С. 106-109.
8. Сорокіна І.О. // Клінічна фармація. — 2002. — №4. — С. 14-16.
9. Чекман И.С., Горчакова Н.А. // Лікування та діагностика. — 2003. — №4. — С. 50-56.
10. Abizaid A., Costa M.A., Cantemero M. et al. // Circulation. — 2001. — Vol. 104. — P. 533-538.
11. Amar J., Vaur L., Perret M. et al. // J. Hypertens. — 2002. — Vol. 20. — P. 79-84.
12. Cairns J.A., Connolly S.J., Roberts R., Gent M. // Lancet. — 1997. — Vol. 349. — P. 675-682.
13. Cowie M.R., Mosterd A., Wood D.A. et al. // Eur. Heart J. — 1997. — Vol. 18. — P. 208-225.
14. Epstein F.H. // Engl. J. Med. — 1992. — Vol. 327. — P. 1735-1739.
15. Lamm G. The Cardiovascular Disease Programm of WHO in Europa. — Copenhagen, 1981. — 164 p.
16. Lancaster S.G., Todd P.A. // Drugs. — 1988. — Vol. 35. — P. 646-669.
17. Neal B., MacMahon S., Chapman N. // Lancet. — 2000. — Vol. 356. — P. 1955-1964.

УДК 615.22:615.31:547:615.322:616.1

ПЕРСПЕКТИВЫ СОЗДАНИЯ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

И.В.Ковалевская, Е.А.Рубан, В.И.Чуешов, А.С.Кухтенко, И.В.Трутав

С целью создания нового кардиотонического средства проведен анализ современного состояния терапии заболеваний сердечно-сосудистой системы. Приведена краткая характеристика основных классов лекарственных средств, экономическая оценка эффективности лечения сердечно-сосудистой системы и пути создания нового препарата.

UDC 615.22:615.31:547:615.322:616.1

PROSPECTIVES OF CREATING NEW MEDICINES FOR TREATING CARDIOVASCULAR DISEASES SYSTEM

I.V.Kovalevskaya, Ye.A.Ruban, V.I.Chuyshev, A.S.Kukhtenko, I.V.Trutayev

To create a new cardiotonic medicine the analysis of the modern state of the therapy of cardiovascular diseases system has been performed. A brief characteristic of the main classes of medicines, economic valuation of efficiency of treating cardiovascular system and the ways of creating a new medicine have been given.

# ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ФАРМАКОЛОГІЯ

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

УДК 615.371:579.844

## ДОСЛІДЖЕННЯ ІМУНОГЕННОСТІ ХІМІЧНО МОДИФІКОВАНИХ АНТИГЕНІВ – БІОПОЛІМЕРІВ P. AERUGINOSA

Н.П.Волянська, Н.І.Городницька, А.В.Мартинов,  
Т.П.Осолодченко, Є.М.Бабич

ДУ “Інститут мікробіології та імунології ім. І.І.Мечникова АМН України”

**Внаслідок досліджень, результати яких представлені в статті, вивчені біологічні властивості хімічно модифікованих антигенів P. Aeruginosa, які призначалися для розробки вакцин. Отримано ряд полісукупнільованих похідних, проведена їх очистка та стандартизація за молекулярною масою та зарядом. Серед отриманих варіантів ацильованих антигенів вибрано ацильований на 3% від маси білка розчинний антиген, який при пероральному застосуванні на 15-ту добу викликав індукцію синтезу специфічних антитіл у титрі (1:1280), а при ін’єкційному застосуванні — (1:5120).**

Вакцини і на сьогодні залишаються основними ефективними засобами попередження спалахів клінічних інфекцій. Чума, холера, віспа, сибірська виразка, поліоміеліт — лише мінімальний перелік інфекційних захворювань, які вдалося в певній мірі побороти завдяки застосуванню вакцин. Незважаючи на деякі успіхи у боротьбі з епідеміями, значна частина небезпечних інфекційних захворювань, таких як туберкульоз, ВІЛ/СНІД, грип, псевдомонози, герпесвірусні захворювання та ін. залишається проблемою сучасної медицини у зв’язку з низькою імуногеністю відомих антигенів збудників. Одним з напрямків підвищення імуногенності та збільшення кількості епітоptів антигенів у вакцині є хімічна модифікація їх структури [5, 6]. Така процедура не тільки значно підвищує стабільність антигенів щодо дії гідролітичних ферментів, а й проявляє для імунної системи недоступні раніше епітоptи антигенів.

Мета дослідження — отримати хімічно модифіковані антигени P. Aeruginosa вакцинного штаму 66-16, відібрати найбільш імуногенний варіант для створення імунобіологічного препарату.

### Матеріали та методи

У роботі використано: штам P. Aeruginosa 66-16 (IEIX ім. Л.В.Громашевського АМНУ, Київ); миші білі, неімбретні, 300 особин; бурштиновий ангідрид (Merck, США); хроматографічна колонка для гель-хроматографії з сефадексом G-75 (Bio-Rad, Izrael); набір реактивів для встановлення концентрації білків (BioRad, Ізраїль); карбонат амонію (Маяк, Росія). Синьогнійну паличку культивували на твердому поживному середовищі (МПБ з додаванням 1% глюкози). За кількістю мікробних тіл через добу отримана суспензія відповідала 10 млрд клітин /мл; 0,1 мл суспензії розводили в 100 разів 0,9% розчином натрію хлориду і встановлювали концентрацію поверхневих білків за Біуретовим методом та реакцією комплексоутворення з бромфеноловим блакитним за методом Флореса [2]. У перерахунку на білок проводили реакцію ацилювання розчином бурштинового ангідриду [4]. Отримали 8 зразків з різними ступенями ацилювання: 1%, 3%, 5%, 7%, 9%, 11%, 13%, 15%. Корпускулярний антиген з різним ступенем ацилювання далі використовували для встановлення його імуногенності. Іншу частину антигену центрифугували протягом 40 хв при швидкості 3 тис об/хв. Осад відкидали, а надосадну рідину пропускали через колонку з сефадексом G-75. Першу найважчую фракцію збирали та використовували далі для встановлення концентрації білка і ступеня модифікації хімічної модифікації. Отриманий антиген являв собою однорідну фракцію (одну полімерну речовину) та мав молекулярну масу 1,5 мДа і заряд — 186000 (методи встановлення останніх зазначені в подальшому). Отримували розчинний мураміл-пептидний антиген з такими ступенями ацилювання: 1%, 3%, 5%, 7%, 9%, 11%, 13%, 15%. Загальновідомо, що при використанні гель-фільт-

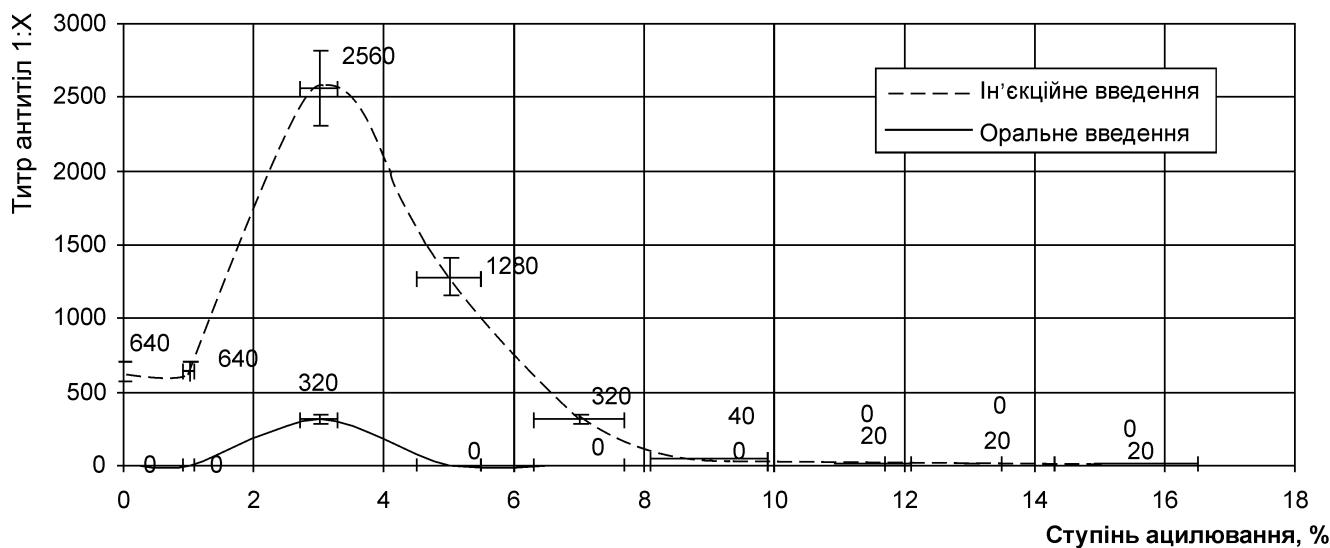


Рис. 1. Залежність між титром індукованих специфічних антитіл та ступенем ацилювання корпускулярного ацильованого синьогнійного антигену.

рації розподіл білків проходить за розмірами білкової глобули. Гель-фільтрацію [7] проводили на колонках, заповнених гелем сефадекс G-75. Для виділення антигену використовували колонку діаметром 25 мм та довжиною 1000 мм. Елюент — 0,1 М ТРИС — HCl та 0,1 М NaCl, pH=8,0. Елюат збиралі у пробірки по 0,5 мл та аналізували на спектрофотометрі СФ-56 при довжині хвилі 280 нм за методикою [3].

Антисиньогнійна сироватка для діагностичних цілей з титром специфічних антисиньогнійних антитіл (1:1000) була отримана за стандартною схемою імунізації мишей, за схемою [1] термічно інактивованою корпускулярною синьогнійною вакциною з концентрацією часток 10 млрд/мл, яку вводили на 3; 5 та 7 добу в дозі 0,2 мл внутрішньом'язово, а як ад'ювант використовували препарат “Ліпін” (“Біолік”, Україна). Для отримання контрольної сироватки використали 20 мишей. Для імунізації тварин у дослід залучено ацильовані зразки як корпускулярного антигену (по 10 тварин у групі на один зразок, 8 груп), так і ацильованого розчинного антигену (8 зразків по 10 тварин на зразок). Першій групі тварин вводили 8 зразків антигену (по 10 тварин на кожний зразок перорально по 0,2 мл) за схемою Пастера (в 1; 3 та 7 день), другій групі — за схемою професора Бабича Є.М. (через день по 0,2 мл перорально протягом 15 днів) [1]. Рівень антитіл встановлювали двома методами: реакцією гемаглютинації та методом флуоресценціючих антитіл. По 3 тварини з кожної групи залишали живими до 15 доби, морталізували ефіром та отримували сироватку, де також встановлювали рівень специфічних антитіл вищеведеними методами. Як контрольні використовували нормальний людський імуноглобулін (титр антисиньогнійних антитіл складав від 0 до (1:10)

згідно з АНД) та сироватку крові невакцинованих мишей (титр від 0 до 1:10).

#### Результати та їх обговорення

Першим зразком була модель корпускулярної вакцини на основі інактивованої пастеризацією синьогнійної палички. Ацилювали тільки поверхневі антигени. Ступінь ацилювання коливався від 1% до 15% з кроком в 2%. Всього досліджено по 8 зразків модифікованого розчинного антигену та по 8 корпускулярного антигену. Результати дослідження імуногенності отриманих зразків ілюструють дані рис. 1.

Як видно з рис. 1, на 15 добу після ін'єкційного введення нативного вакцинного препарату середній титр антитіл у вакцинованих тварин складав (1:640). При цьому пероральне використання нативного корпускулярного антигену не викликало індукції синтезу специфічних антитіл. Хімічно модифікований антиген зі ступенем модифікації на 1% від концентрації в ньому білка індукував такий же рівень антитіл, як і нативний антиген (1:640). Модифікація поверхневих антигенів на 3% приводила до індукції антитіл на рівні (1:320) для перорального варіantu та на рівні (1:2560) для ін'єкційного варіantu. Для похідних антигенів з іншими ступенями ацилювання при їх пероральному використанні не спостерігалося індукції синтезу специфічних антисиньогнійних антитіл. При цьому ін'єкційний варіант був ефективним навіть до похідного з 15% ступенем ацилювання. Так, похідне з 5% ступенем ацилювання індукувало синтез антитіл на рівні (1:1280), похідне із 7% ступенем ацилювання антигену — на рівні (1:320), похідне із 9% — на рівні (1:40), інші варіанти (із 11% та 15% ступенем модифікації) — на рівні (1:20).

Таким чином, найбільш ефективним виявилось похідне із ступенем ацилювання 3%, яке

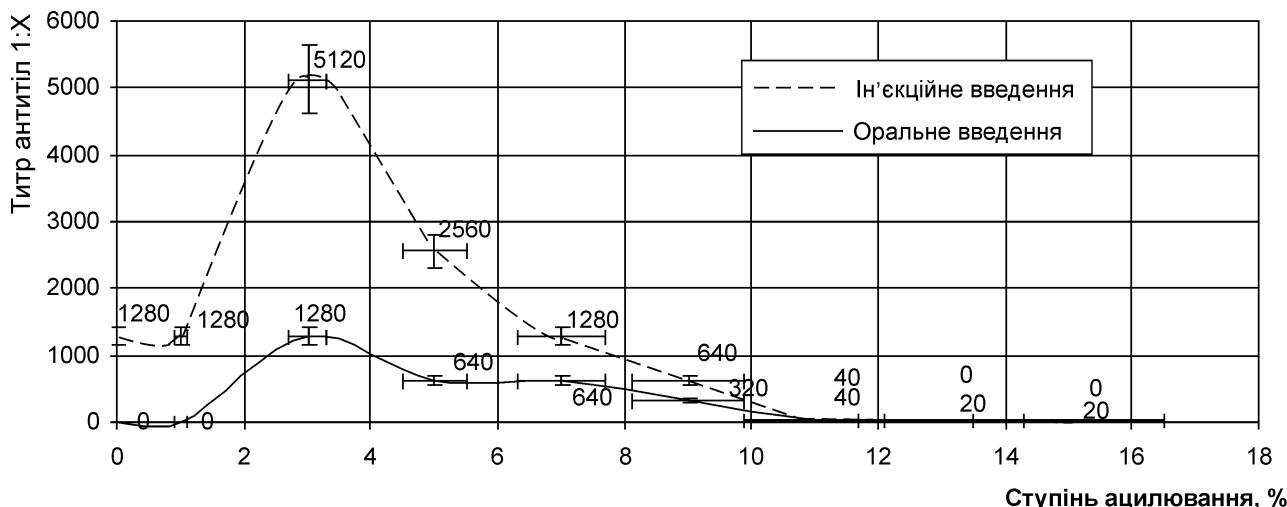


Рис. 2. Залежність між титром індукованих специфічних антитіл та ступенем ацилювання розчинного високомолекулярного ацильованого синьогнійного антигену.

індукувало синтез специфічних антитіл як при використанні класичної схеми вакцинації Л.Пастера при ін'єкційному застосуванні, так і при використанні схеми вакцинації Є.Бабича при пероральному застосуванні.

На рис. 2 наведена залежність між рівнем індукованих специфічних антитіл та ступенем ацилювання розчинного модифікованого антигену (перша фракція).

Цей варіант антигену-кандидата являє собою хімічну монокомпонентну вакцину на основі мурамілпептидного модифікованого високомолекулярного антигену з масою 1,5 мДа та зарядом молекули 186000. Саме найбільша молекулярна маса чи перша фракція, яка виходить з колонки при розділі фракцій, виявлялася найбільш імуноченою. Ацильований варіант розчинного антигenu із ступенем ацилювання 1% (рис. 2), як і не-ацильований антиген викликав індукцію синтезу однакової кількості антитіл у титрі (1:1280). Пероральне використання розчинного антигenu та антигenu із ступенем ацилювання в 1% не приводило до суттєвої індукції синтезу специфічних антисиньогнійних антитіл. Похідне розчинного антигenu із ступенем ацилювання 3% активувало синтез антитіл на рівні (1:5120) при ін'єкційному варіанті та (1:1280) — при пероральному використанні. Ацильоване на 5% похідне індукувало синтез специфічних антитіл на рівні (1: 640) для пероральної форми застосування та на рівні (1:2560) — для ін'єкційної форми. Похідне із ступенем ацилю-

вання 7% індукувало синтез специфічних антитіл на рівні (1:640) для пероральної форми та (1:1280) для ін'єкційної. Для розчинного антигenu із ступенем ацилювання 11% відповідний рівень індукованих специфічних антитіл складав (1:320) для оральної форми вакцини та (1:640) — для ін'єкційної форми. Рівні синтезу антитіл зрівнялися у вакцинованих тварин при пероральному та ін'єкційному застосуванні лише при використанні вакцинного препарату із рівнем ацилювання 13% та дорівнювали 1:40, а при ступені ацилювання в 15% імуногенною була тільки ін'єкційна форма вакцини-кандидата, яка індукувала синтез антитіл на рівні (1:20).

Таким чином, характерною відзнакою розчинного високомолекулярного антигenu виявилася індукція синтезу антитіл не тільки у похідного із ступенем ацилювання 3%, а й у похідних із ступенями ацилювання 5%, 7%, 11%, 13% при пероральному застосуванні за вищезазначену схемою Є.М.Бабича в чотири рази більшим був титр антитіл при ін'єкційному застосуванні найефективнішого похідного із ступенем ацилювання 3%, аніж при його ж пероральному використанні.

#### ВИСНОВКИ

Серед отриманих варіантів ацильованих антигenu визначено сукцинільований на 3% від маси білка розчинний мурамілпептидний антиген, який при пероральному застосуванні на 15 добу викликав індукцію синтезу специфічних антитіл у титрі (1:1280) та до титру (1:5120) — при ін'єкційному застосуванні.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Бабич Е.М., Колоколова О.Е., Волянський Ю.Л. та ін. // Експерим. і клін. мед. — 2002. — №3. — С.87-90.
2. Воронина Л.Н., Десенко В.Ф., Кравченко В.Н. и др. Руководство к лабораторным и семинарским занятиям по биологической химии. — Х.: Основа, 1996. — С. 43.
3. Clement M.-J., Imbert A., Phalipon A. et al. // J. Biol. Chem. — 2003. — Vol. 278. — P. 47928-47936.
4. Martynov A.V., Babych E.M., Smelyanskaya M.V. // Rejuvenation Res. — 2005. — Vol. 8, №1. — P. 14-17.
5. Martynov A.V., Smelyanskaya M.V. // J. of Interf. & Cytokine Res. — 2005. — Vol. 25, №7. — P. 414-417.

6. Pavlyakova D., Chu C., Bystritsky S. et al. // *Infection and Immunity*. — 1999. — Vol. 67, №10. — P. 5526-5529.  
7. Rogelj B., Popovic T., Ritonja A. et al. // *Phytochemistry*. — 1998. — Vol. 49, №6. — P. 1645-1649.

---

УДК 615.371:579.844

ИССЛЕДОВАНИЕ ИММУНОГЕННОСТИ ХИМИЧЕСКИ МОДИФИЦИРОВАННЫХ АНТИГЕНОВ — БИОПОЛИМЕРОВ *P. AERUGINOSA*

Н.П. Волянская, Н.И. Городницкая, А.В. Мартынов, Т.П. Осадченко, Е.М. Бабич

В результате исследований, результаты которых представлены в статье, исследованы биологические свойства химически модифицированных антигенов *P. Aeruginosa*, которые предназначались для разработки вакцин. Получен ряд сукцинилированных производных, проведена их очистка и стандартизация по молекулярной массе и заряду. Среди полученных вариантов ацилированных антигенов выбран ацилированный на 3% по массе белка растворимый антиген, который при пероральном применении на 15-ые сутки вызывал индукцию синтеза специфических антител в титре (1:1280), а при инъекционном применении — (1:5120).

---

UDC 615.371:579.844

RESEARCH OF IMMUNOGENICITY OF CHEMICALLY MODIFIED ANTIGENS — BIOPOLYMERS FROM *P. AERUGINOSA*

N.P.Volyanskaya, N.I.Gorodnitskaya, A.V.Martynov, T.P.Osolodchenko, Ye.M.Babich

The article presents the results of the study of biological properties of chemically modified antigens from *P. Aeruginosa*, which are intended for vaccines development. The series of succinylated derivates has been obtained, their purification and standardization by molecular weight and charge have been carried out. Among the acylated antigens obtained the soluble antigen has been selected, it is acylated in 3% by the protein weight. It caused induction of the specific antibodies synthesis in a titer (1:1280) in the 15-th day when used orally, and (1:5120) when used by injection.

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

УДК 638.16:638.138.1:547.461.4

## ДОСЛІДЖЕННЯ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ТАБЛЕТОК “АПІТАР” ТА ЇХ МІКРОБІОЛОГІЧНА ЧИСТОТА

О.І.Тихонов, А.Ю.Тимченко, С.А.Гращенкова

Національний фармацевтичний університет

**Наведені результати фармакологічних досліджень свідчать, що найбільш активною є доза препарата 150 мг/кг, антигіпоксична активність у цій дозі становить 33%. Результати вивчення гострої токсичності дозволяють віднести таблетки “Апітар” до IV класу токсичності. Випробування мікробіологічної чистоти доводять, що таблетки за рівнем мікробної контамінації відповідають вимогам державної фармакопеї України (ДФУ).**

Найбільш універсальним патологічним станом, що виникає при максимальних фізичних навантаженнях, є гіпоксія.

З біохімічної точки зору гіпоксія — це порушення окиснення субстратів у тканинах організму внаслідок утруднення або блоку транспорту електронів у дихальному ланцюзі [9]. Тому дія антигіпоксантів повинна реалізовуватися на клітинному рівні і бути направленою на дихальний ланцюг. Щоб попередити ранні порушення дихального ланцюга можливе використання засобів, які підсилюють незалежні від НАДН-оксидазного шляху компенсаторні метаболічні потоки, наприклад, сукцинатоксидазний шлях. Сукцинат, що вводиться ззовні (сукцинат натрію, кислота бурштинова), при курсовому застосуванні надає помірну антигіпоксичну дію. Відсутність вираженої захисної дії може бути пов’язана з низькою проникністю сукцинату через біологічні мембрани [12]. Біодоступність сукцинату можна збільшити при його комбінованому введенні з деякими метаболітами або адаптогенами, які сприяють крашому проникненню в клітину, наприклад, з обніжкам бджолиним (ОБ).

Відомо, що ОБ можна використовувати у невеликих дозах як профілактичний засіб активації фізичної та розумової діяльності при різних формах виснаження організму [10, 11]. Маючи багатий, добре збалансований набір біологічно активних сполук, ОБ є потенційним адаптогеном природного походження, що обумовлює його полівалентну дію на живий організм та широкі можливості для створення препаратів адаптогенної дії на його основі [1, 7].

На кафедрі АТЛ Національного фармацевтичного університету під керівництвом академіка УАН професора О.І.Тихонова був створений препарат, який має у своєму складі адаптоген (обніжжа бджолине), комплекс легкозасвоюваних углеводів (мед натуральний порошкоподібний) і антигіпоксант (кислоту бурштинову). Мета даних досліджень підтвердити антигіпоксичну активність, дослідити гостру токсичність та мікробіологічну чистоту препарату.

### Експериментальна частина

Об’єктом досліджень є таблетки “Апітар” (сер. 210507) круглої форми з двоопуклою поверхнею, вкриті оболонкою. На поперечному розрізі видні два шари різного кольору.

Дослідження на тваринах проводили в ЦНДЛ Національного фармацевтичного університету під керівництвом професора Л.В.Яковлевої. Фармакологічну активність даного препарату досліджували на моделі нормобаричної гіперкапнічної гіпоксії у мишій масою 17-22 г. Тест ґрунтуються на здатності засобів запобігати порушенню клітинного метаболізму та підвищувати резистентність організму тварин до кисневого голодування — гіпоксії, спричиненої недостатністю кисню в герметичній “замкнутій” камері [3]. Було сформовано 5 груп тварин по 8 у кожній. Досліджуваний комбінований засіб вводили відповідним групам тварин профілактично внутрішньошлунково в дозах 100 мг/кг, 150 мг/кг та 200 мг/кг. Препаратом порівняння стала бурштинова кислота (сер. 11207, виробник ТОВ “ЕЛІТ-ФАРМ”, м. Дніпропетровськ, Україна) в дозі 63 мг/кг протягом 4 діб та за 1 год до гіпоксії. Вказана доза перерахована з середньотерапевтичної дози для людини на дозу для тварин за методом Риболовлєва Ю.Р. [5]. Тварини позитивного контролю одержували очищену воду в еквівалентному до засобів об’ємі. Тварин поміщали в герметичну камеру об’ємом 0,2 л та реєстрували час життя тварин у хвилинах до першого агонального вдоху. Антигіпоксичну активність (АГА) розраховували за статистично вірогідною різницею у тривалості життя дослідних і контрольних тварин за формулою та виражали в %:



судом не спостерігали. Рефлекторна збудливість у всіх тварин була збережена. Після закінчення терміну спостереження (14 діб) було проведено розтин та макроскопічний огляд внутрішніх органів тварин, який не виявив візуальних змін з боку внутрішніх органів.

Аналіз динаміки маси тіла (табл. 2) показав, що в обох групах тварини набирали масу щодо вихідних даних в кінці експерименту, і лише достовірний приріст маси був відзначений у групі тварин, які отримували дозу 5000 мг/кг. Приріст маси у групі негативного контролю (НК), яка отримувала розчинник (очищено воду) в еквівалентному об'ємі, недостовірний. Така динаміка вказує на відсутність токсичного впливу препарата на трофічні процеси.

Як виявилося (табл. 3), деякі масові коефіцієнти (МК) внутрішніх органів тварин зазнали вірогідних відхилень. Препарат чинить вплив на гіпофіз-адреналову систему — в субтоксичній дозі викликає виснаження надниркових залоз. Масові коефіцієнти печінки та серця вірогідно підвищилися відносно значень групи НК, але не виходять за норми фізіологічного стану тварин [8].

Результати вивчення гострої токсичності дозволяють віднести таблетки “Апітар” при внутрішньо-

шлунковому введенні до IV класу токсичності — до малотоксичних речовин ( $LD_{50} > 5000$  мг/кг) [6].

На підставі проведених досліджень встановлено нормування мікробіологічної чистоти препарату. Відповідно до національної частини розділу 5.1.4 ДФУ I вид., таблетки “Апітар” нормують як готові лікарські засоби категорії 3В, тому що до складу препарату входить сировина тваринного походження, для якої попередня антимікробна обробка неможлива. Допускається наявність колонієутворюючих одиниць (КУО) життєздатних аеробних мікроорганізмів: не більше  $10^4$  бактерій, не більше  $10^2$  грибів, не більше  $10^2$  ентеробактерій при відсутності бактерій *Salmonella*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* і *Pseudomonas aeruginosa* в 1 г [2].

## ВИСНОВКИ

1. Препарат у профілактичному режимі проявляє антигіпоксичну дію у дозі 150 мг/кг, підвищуючи виживаність тварин в умовах глобальної церебральної ішемії на 33%.

2. Препарат відноситься до IV класу токсичності речовин — малотоксичні речовини при внутрішньо-шлунковому шляху введення ( $LD_{50} > 5000$  мг/кг).

3. Встановлено, що досліджуваний препарат відповідає вимогам ДФУ на препарати для внутрішнього застосування категорії 3В.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Волошин О.І., Піщаک О.В., Сенюк Б.П. та ін. // Ліки. — 1998. — №3. — С. 31-38.
2. Державна фармакопея України // Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”. — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекоменд. / За ред. чл.-кор. АМН України О.В. Степанова. — К.: Авіценна, 2001. — С. 139-152, 74-97.
4. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. — 2001. — 320 с.
5. Рыболовлев Ю.Р., Рыболовлев Р.С. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности // Докл. АН СССР. — 1979. — Т. 247, №6. — С. 1513-1516.
6. Сидоров К.К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения. В кн.: Токсикология новых промышленных химических веществ. — М., 1973. — Вып. 13. — С. 47-57.
7. Тихонов А.И., Создавичный К., Тихонова С.А. и др. Пыльца цветочная (обножка пчелиная) в фармации и медицине. — Х.: Изд-во НФаУ; Оригинал, 2006. — 308 с.
8. Трахтенберг И.М., Сова Р.В., Шефталь В.О. Проблема нормы в токсикологии. — М.: Медицина, 1991. — 204 с.
9. Bonnet S., Belus A., Hyvelin J.M. et al. // Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. — 2001. — 281, №1. — P. L 193-201.
10. Waring C., Jamp D.R. Rafter // Beekeeping in Cambodia with *Apis dorsata*, Bee world. — 2004. — Vol. 85, №1. — P. 14-18.
11. Yarnykh T.G., Dankevich O.S., Kalinichenko T.V. Tecnology of a refinement the bee pollen // XL Nauk. konf. pszczelarska. — Pulawy, 2003. — P. 125-126.
12. Zhang I., Sener A., Malaisse W.I. // Arch. Biochem. and Biophys. — 1994. — Vol. 314, №1. — P. 186-192.

УДК 638.16:638.138.1:547.461.4

ИССЛЕДОВАНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ТАБЛЕТОК “АПИТАР” И ИХ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ЧИСТОТА

А.И.Тихонов, А.Ю.Тимченко, С.А.Гращенко

Приведены результаты фармакологических исследований свидетельствуют, что наиболее активной является доза препарата 150 мг/кг, антигипоксическая активность в этой дозе составляет 33%. Результаты изучения острой токсичности позволяют отнести таблетки “Апітар” к IV классу токсичности. Испытания микробиологической чистоты доказывают, что таблетки по уровню микробной контаминации отвечают требованиям государственной фармакопеи Украины.

UDC 638.16:638.138.1:547.461.4

THE RESEARCH OF THE PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF APITAR TABLETS AND THEIR MICROBIOLOGICAL PURITY

A.I.Tikhonov, A.Yu.Timchenko, S.A.Grašchenkova

The results of the pharmacological research testify that the dose of the medicine of 150 mg/kg is the most active, the antihypoxic activity in this dose is 33%. The results of studying the acute toxicity allow to refer “Apitar” tablets to the IV class of toxicity. The microbiological purity tests have proven that the tablets meet the requirements of the Ukrainian State Pharmacopoeia by their level of microbial contamination.

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

УДК 547.756:616-005.4

## ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРНІ ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ 2-ОКСОІНДОЛІН-3-ГЛЮКСИЛОВОЇ КИСЛОТИ

С.Ю.Штриголь, О.О.Стіхарний, С.В.Колісник, В.В.Болотов,  
В.С.Штриголь, Д.Д.Цапко

Національний фармацевтичний університет

**У тварин з моделями порушення мозкового кровообігу (щури з білатеральною каротидною оклюзією, миши з глобальною гравітаційною ішемією) три похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти підвищують виживаність. За вираженістю церебропротекторної дії вони перевершують пірацетам і кавіnton. У постішемічному періоді найактивніша з досліджених субстанцій зменшує неврологічний дефіцит. Церебропротекторний ефект може бути зумовлений антигіпоксичними та антиоксидантними властивостями.**

Профілактика та лікування порушень мозкового кровообігу (ПМК) є пріоритетною медичною та соціальною проблемою. ПМК посідає третє місце серед причин інвалідності та смертності; щорічно реєструється 100–300 випадків на 100000 населення, що є величезним економічним тягарем [6]. Існує значна потреба в церебропротекторних лікарських препаратах. Серед потенційних церебропротекторів привертають увагу похідні гліоксилової кислоти. Ще понад 40 років тому як антиангінальний засіб використовували антигіпоксант піридіноксил-гліоксилат [2]. Нові похідні 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти мають антигіпоксичні, антиоксидантні та стреспротективні властивості [3, 7, 8], тобто предиктори захисного ефекту при ПМК. Мета дослідження — з'ясувати наявність церебропротекторної дії у цих сполук.

### Матеріали та методи

ПМК моделювали у білих щурів самців масою 250–300 г шляхом перев'язування обох загальних сонних артерій (наркоз — нембутал, 40 мг/кг) [1, 5, 9], глобальну гравітаційну церебральну ішемію (ГЦІ) — у мишей самців масою 15–20 г, яких протягом 30–40 с піддавали впливу перевантаження 6g у краніо-каудальному векторі [9].

Похідні 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти з умовними позначеннями №18 (1-нафтіламід-2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти), №27 ((2-фенілестил)амід-2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти) та Г-АК (N-(2-оксоіндолін-3-гліоксилоїл)-4-амінобутанова кислота) вводили у профілактич-

ному режимі внутрішньошлунково протягом 3 днів у вигляді суспензії в персиковій олії, стабілізований твіном-80, у дозі 12 мг/кг, яка забезпечує антиоксидантну та антигіпоксичну дію [3, 7, 8]. Препарат порівняння пірацетам вводили також протягом 3 діб щурам і мишам у дозі 200 мг/кг, кавіnton мишам — у дозі 5 мг/кг. Ці дози є адекватними для оцінки церебропротекторної дії [1, 9]. Контрольні тварини отримували відповідний об'єм персикової олії з твіном-80. У лікувальному режимі (через 15 хв після перев'язування сонних артерій) щурам одноразово внутрішньовенно вводили 12 мг/кг водорозчинної натрієвої солі Г-АК; препарати порівняння — пірацетам (200 мг/кг) і кавіnton (1,5 мг/кг). Критерієм церебропротекторної дії обрано виживаність. Поведінкові та вегетативні реакції вивчали за тестом відкритого поля [5] у інтактних мишей через 1 добу після введення досліджуваної речовини та через 1 год після моделювання ГЦІ.

Відмінності виживаності оцінювали за кутовим перетворенням Фішера, показники тесту відкритого поля — за критеріями т Стьюдента та W Уайта.

### Результати та їх обговорення

Результати дослідів на щурах з білатеральною каротидною оклюзією, коли кровопостачання головного мозку забезпечують хребетні артерії, наведені в табл. 1. У контрольній групі за першу добу загинуло більше половини тварин, протягом 5 діб цей показник зростав, остаточна виживаність становила близько 27%. У групах щурів, які одержували похідні 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти в профілактичному режимі, протягом першої доби загинуло лише 30–36,4% тварин, надалі цей показник залишився незмінним. Таким чином, виживаність у цих групах була максимальною і становила від 63,6% (сполука №27) до 70% (сполука №18), тобто в 2,2–2,4 рази більше, ніж у контрольній групі ( $p < 0,05$ ). Пірацетам зменшував летальність, але ця відмінність з контролем не сягала достовірного рівня. Порівняно зі щурами, яким уводили пірацетам, виживаність під впливом похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кис-

Таблиця 1

Порівняльний вплив похідних 2-оксоіндолін-3-глюксилової кислоти на виживаність щурів з білатеральною каротидною оклюзією — моделлю церебральної ішемії (ЦІ)

Група, кількість тварин	n	Кількість тварин, що вижили (абсолютна / %)				
		1 доба	2 доба	3 доба	4 доба	5 доба та далі
1. Контроль — ЦІ	44	18/40,9	17/38,6	14/31,8	13/29,5	12/27,3
Профілактичний режим						
2. Субстанція №18, 12 мг/кг + ЦІ	10	7/70,0	7/70,0	7/70,0	7/70,0	7/70,0
3. Субстанція №27, 12 мг/кг + ЦІ	11	7/63,6	7/63,6	7/63,6	7/63,6	7/63,6
4. Субстанція Г-АК, 12 мг/кг + ЦІ	9	6/66,7	6/66,7	6/66,7	6/66,7	6/66,7
5. Пірацетам, 200 мг/кг + ЦІ	16	8/50,0	8/50,0	6/37,5	6/37,5	6/37,5
Статистична достовірність відмінностей	1-2	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,01	p<0,01
	1-3	—	—	p<0,05	p<0,05	p<0,05
	1-4	—	—	p<0,05	p<0,05	p<0,05
	1-5	—	—	—	—	—
	2-5	—	—	p<0,05	p<0,05	p<0,05
	3-5	—	—	—	—	—
	4-5	—	—	—	—	—
Лікувальний режим						
6. ЦІ + натрієва сіль Г-АК, 12 мг/кг	10	6/60,0	6/60,0	6/60,0	6/60,0	6/60,0
7. ЦІ + пірацетам, 200 мг/кг	10	5/50,0	4/40,0	4/40,0	4/40,0	4/40,0
8. ЦІ + кавіnton, 1,5 мг/кг	10	6/60,0	6/60,0	6/60,0	6/60,0	6/60,0
Статистична достовірність відмінностей	1-6	—	—	p<0,05	p<0,05	p<0,05
	1-7	—	—	—	—	—
	1-8	—	—	p<0,05	p<0,05	p<0,05

Таблиця 2

Вплив похідних 2-оксоіндолін-3-глюксилової кислоти, пірацетаму та кавіntonу на виживаність мишей з моделлю глобальної гравітаційної церебральної ішемії

Досліджувані групи	n	Вижило / загинуло	Виживаність, %	Вірогідні відмінності
1. Контрольна патологія (гравітаційне перевантаження)	18	7/11	38,9	
2. Субстанція №18 + гравітаційне перевантаження	7	6/1	85,7	p <sub>2-1</sub> <0,05 p <sub>2-5</sub> <0,05
3. Субстанція №27 + гравітаційне перевантаження	6	5/1	83,3	p <sub>3-1</sub> <0,05 p <sub>3-5</sub> <0,05
4. Субстанція Г-АК + гравітаційне перевантаження	9	6/3	66,7	
5. Пірацетам (200 мг/кг) + гравітаційне перевантаження	10	4/6	40,0	
6. Кавіnton (5 мг/кг) + гравітаційне перевантаження	6	3/3	50,0	

Таблиця 3

Вплив похідного 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти на поведінково-вегетативні реакції інтактних мишей та після гравітаційного перевантаження

Показники за 3 хв	Контроль (n=6)			Субстанція №18 (n=6)		
	виходний стан (інтакт.)	через 1 год після ГП	зміни, вірогідність	виходний стан (інтакт.)	через 1 год після ГП	зміни, вірогідність
Перетин квадратів	55,3±7,1	37,3±8,8	-32,5%	30,3±6,0 р <sub>к</sub> <0,05	22,2±10,9	-26,7%
Стійки	5,6±1,3	0,1±0,1	-98,2% р <sub>в</sub> <0,01	7,4±2,7	0,7±0,3	-90,5% р <sub>в</sub> <0,05
Обстеження отворів	32,1±3,6	14,6±3,2	-54,5% р <sub>в</sub> <0,001	10,1±1,9 р <sub>к</sub> <0,01	7,7±3,8	-23,8%
Грумінг	1,4±0,2	0,9±0,3	-35,7%	1,7±0,4	0,5±0,2	-70,5% р <sub>в</sub> <0,05
Болюси, уринації	1,1±0,4	0,6±0,3	-45,5%	2,4±0,6	0	-100% р <sub>в</sub> <0,01
Сума всіх видів активності	95,5±9,1	53,0±11,9	-44,5% р <sub>в</sub> <0,05	52,0±9,5 р <sub>к</sub> <0,02	31,0±15,0	-40,4%

Примітка. ГП — гравітаційне перевантаження; р<sub>к</sub> — вірогідність відносно контрольної групи; р<sub>в</sub> — вірогідність відносно виходного значення тієї ж групи.

лоти була більшою в 1,9 рази для субстанції №18 (р<0,05) і в 1,7-1,8 разів для інших субстанцій, вірогідні відмінності починалися з третьої доби після відтворення ПМК.

При введенні у лікувальному режимі натрієва сіль Г-АК проявила виражений захисний ефект на рівні кавінтону та перебільшила пірацетам.

Субстанція №18 була найефективнішою і на моделі ГЦІ у мишей (табл. 2). Вона, як і субстанція №27, удвічі перебільшила пірацетам, ефект субстанції Г-АК був меншим. Повного паралелізму між церебропротекторним та антигіпоксичним ефектами цих сполук немає. За даними [8], субстанція №27 чинить найбільшу захисну дію на моделі гіпоксичної гіпоксії. Субстанція №18 поєднує антигіпоксичні та виражені антиоксидантні властивості [3] і більш ефективно запобігає загибелі обох видів піддослідних тварин з різними моделями церебральної ішемії. Можна вважати, що до реалізації церебропротекторної дії залишений комплекс механізмів. Дійсно, гравітаційне перевантаження індукує в головному мозку зменшення кровопостачання, гіпоксію, активацію пероксидного окиснення ліпідів [1, 10-13]. Не можна виключити вплив досліджуваних речовин на авторегуляцію церебрального кровообігу, тонус мозкових судин, механізми апоптозу.

Сполука №18 не тільки проявила найбільшу захисну активність на обох моделях церебральної

ішемії, але й редуктувала неврологічний дефіцит у мишей, що вижили після ГЦІ (табл. 3). У інтактних тварин вона зменшувала локомоторну та дослідницьку активність. Подібні властивості має близька за хімічною будовою речовина [4]. Проте в постішемічному періоді миші, що отримували субстанцію №18, демонстрували менший ступінь пригнічення рухової та особливо дослідницької активності за критерієм кількості обстежених отворів на тлі більш вираженого пригнічення показників емоційних реакцій — кількості активів грумінгу, болюсів та уринацій.

#### ВИСНОВКИ

1. На моделях церебральної ішемії, викликаної білатеральною каротидною оклюзією у щурів та гравітаційним перевантаженням у мишей, похідні 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти (сполуки №18 і №27) чинять виражений церебропротекторний ефект.

2. Сполука №18 помірно зменшує рухову та дослідницьку активність інтактних мишей, але редуктує неврологічний дефіцит в постішемічному періоді.

3. Сполука під умовною назвою Г-АК проявляє захисний ефект в умовах передньомозкової ішемії у щурів та менш виражену церебропротекторну дію на моделі глобальної (гравітаційної) церебральної ішемії у мишей, хоча перебільшує за даним видом активності пірацетам і кавінтон.

#### ЛІТЕРАТУРА

- Гаевый М.Д., Погорелый В.Е., Аджиценко Л.М., Приходько А.К. Фармакологическая регуляция тонуса сосудов. — М.: Изд-во РАМН, 1999. — С. 451-509.
- Грициук А.И., Терно В.С., Чувикова В.Т. Лекарственные средства в клинической кардиологии. — К.: Здоров'я, 1983. — 240 с.
- Луценко Р.В., Дев'яткина Т.О., Важничча О.М. та ін. // Вісник фармації. — 2007. — №3 (51). — С. 67-69.

4. Луценко Р.В., Дев'яткіна Т.О., Колісник С.В., Болотов В.В. // Вісник фармації. — 2008. — №1 (53). — С. 76-78.
5. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. — М.: Ремедиум, 2000. — С. 159-161.
6. Хаке В., Касте М., Богуславски Д. и др. // Журн. неврол. и психиатрии им. С.С.Корсакова. Инсульт (приложение к журн.). — 2001. — Вып. 4. — С. 3-9.
7. Шевцов I.I., Торянік Е.Л., Березняков В.І., Колісник С.В. // Клін. та експерим. патол. — 2005. — №4. — С. 83-85.
8. Шевцов I.I., Березняков В.І., Торянік Е.Л., Колісник С.В. // Мед. хім. — 2006. — Т. 8, №1. — С. 67-71.
9. Штриголь С.Ю., Штриголь В.С., Тіманюк В.О., Єссева О.А. // Клін. фарм. — 2008. — №2. — С. 39-43.
10. Cao X.S., Sun X.Q., Zhang S. et al. // Neurosci. Lett. — 2007. — Vol. 413, №3. — P. 245-248.
11. Liu T.S., Sun X.Q., Cao X.S., Wu X.Y. // Space Med. Eng. (Beijing). — 2004. — Vol. 17, №1. — P. 20-23.
12. Markin A., Juravlyova O., Lukanuk V. // J. Gravit. Physiol. — 2004. — Vol. 11, №2. — P. 69-70.
13. Xu Z.P., Sun X.Q., Liu T.S. et al. // Space Med. Eng. (Beijing). — 2005. — Vol. 18, №1. — P. 1-5.

УДК 547.756:616-005.4

ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРНЫЕ СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ 2-ОКСОИНДОЛИН-3-ГЛИОКСИЛОВОЙ КИСЛОТЫ  
С.Ю.Штриголь, О.О.Стыхарный, С.В.Колесник, В.В.Болотов, В.С.Штриголь, Д.Д.Цапко

У животных с моделями нарушения мозгового кровообращения (крысы с билатеральной каротидной окклюзией, мыши с глобальной гравитационной церебральной ишемией) три производных 2-оксоиндолин-3-глиоксиловой кислоты повышают выживаемость. По выраженности церебропротекторного действия они превосходят пирацетам и кавинтон. В постишемическом периоде наиболее активная из исследованных субстанций уменьшает неврологический дефицит. Церебропротекторный эффект может быть обусловлен антигипоксическими и антиоксидантными свойствами.

UDC 547.756:616-005.4

THE CEREBROPROTECTIVE PROPERTIES OF 2-OXOINDOLIN-3-GLYOXYLIC ACID DERIVATES  
S.Yu.Shtrygol, O.O.Stikharny, S.V.Kolesnik, V.V.Bolotov, V.S.Shtrygol, D.D.Tsapko

Three 2-oxoindolin-3-glyoxylic acid derivatives increase survivability of animals having disorders of the cerebral blood circulation (rats with bilateral carotid occlusion, mice with global gravitation cerebral ischemia). These derivatives surpass pyracetam and cavinon in their cerebroprotective action. The most active substance under research decreases the neurological deficiency in the post-ischemic period. The cerebroprotective effect can be caused by the antihypoxic and antioxidant properties.

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

УДК 615.015.11:167.2:638.1:615.453.2:615.262.1

## БІОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ПРИСИПКИ “ПРОПОЦІД”

О.Є.Макарова, С.О.Тихонова, О.І.Тихонов, Л.В.Яковлєва

Національний фармацевтичний університет

**Представлені результати біологічних досліджень з метою створення нового дерматологічного застосування на основі продуктів бджільництва та стрептоциду. На підставі проведених біологічних досліджень присипки “Пропоцид”, до складу якої в якості діючих речовин входять екстрактивні речовини настоїки прополісу та стрептоцид, встановлено протизапальну і репаративну дію препарату поряд з відсутністю алергізуючого впливу та місцевоподразнюючої дії при нашкірному нанесенні.**

Дерматологічні захворювання шкіри — дерматити та дерматози, опріlostі, алергійні контактні дерматити відносяться до найбільш поширеніх патологій шкіри на теперішній час [2, 7, 10]. Хронічний перебіг та часті рецидиви, наприклад, алергійних дерматитів вимагають застосовувати лікувальні засоби протягом тривалого періоду, що часто пов’язано з можливістю розвитку побічних впливів при лікуванні не тільки місцево на шкіру, але навіть на всі органи та системи організму [4, 9, 8, 11]. Тому на сучасному етапі перспективним напрямком фармацевтичних досліджень є створення нових дерматологічних засобів, максимально позбавлених токсичної дії [6, 9].

Прополіс, а також лікарські засоби на його основі завдяки властивостям фенольних сполук, що містяться у складі, можуть відповісти зазначенім вимогам. Настойка прополісу при використанні виявляє широкий спектр фармакологічної дії: протизапальну, репаративну, анестезуючу, противірусну, антимікробну, антиоксидантну та мембрanoстабілізуючу і що є дуже важливим — нетоксична для організму навіть при тривалому застосуванні [3, 5].

Враховуючи актуальність створення лікарських препаратів на основі природних сполук і з метою розширення асортименту засобів для лікування шкіри нами проводились дослідження з розробки присипки під назвою “Пропоцид”, до складу якої входять настойка прополісу та стрептоцид. Повний комплекс доклінічних досліджень препарату проведено в ЦНДЛ НФаУ під керівництвом професора Л.В.Яковлевої [1].

### Матеріали та методи

Однією з токсикологічних характеристик лікарських препаратів є показник LD<sub>50</sub>, що визна-

чається при вивчені гострої токсичності. Оскільки присипка “Пропоцид” є засобом для зовнішнього застосування, вивчали її можливий токсичний вплив внаслідок шкірно-резорбтивної дії. Вивчення гострої токсичності присипки “Пропоцид” проводили на білих щурах масою 150-200 г. Препарат наносили в дозі 3 г/кг на вистрижену ділянку шкіри розміром більш ніж 50% від загальної площини поверхні тіла тварини. Спостереження за експериментальними тваринами вели протягом 14 діб. Нанесення присипки не виявило токсичної дії. У результаті експерименту встановлено, що за класифікацією речовин по токсичності присипка “Пропоцид” відноситься до класу малотоксичних речовин (LD<sub>50</sub>>3000 мг/кг).

Вивчення гострої токсичності присипки “Пропоцид” проводили за допомогою експрес-методу Т.В.Пастушенко та співавт. на білих щурах при пероральному введенні у вигляді водної суспензії. Кожну дозу досліджуваного препарату випробовували на двох тваринах. Про ступінь токсичності судили за зміною загального стану тварин, спостереження за якими вели протягом 14 діб. Після введення максимальної дози 15000 мг/кг ознак інтоксикації не спостерігали. Результати експерименту показали, що присипка “Пропоцид” при пероральному введенні щурам за класифікацією К.К.Сидорова відноситься до класу нешкідливих речовин, LD<sub>50</sub>>15000 мг/кг. Результати досліджень представлені в табл. 1.

Дослідження протизапальної дії присипки “Пропоцид” проводили на моделі алергійного контактного дерматиту у морських свинок, викликаного фенілгідразином. На вистрижену ділянку лівої половини тулуба за допомогою дозаторної піпетки наносили 0,1 Моль насиченого спирто-ацетонового розчину (1:1) фенілгідразину. Сенсибілізацію тварин проводили протягом 4-х діб, за які тварини одержували 4 аплікації. Шкірні проби проводили через 3 тижні від початку сенсибілізації на ділянці правої половини тулуба 0,1 Моль 10% спирто-ацетонового розчину фенілгідразину. Місцеву реакцію спостерігали через 24 год. Аплікації алергену та шкірні проби у всіх тварин ставили на ідентичні ділянки. Оцінку результатів проводили за п’ятибалльною системою: 0 — відсутність види-

Таблиця 1

Дані досліджень визначення ЛД<sub>50</sub> присипки “Пропоцид” на щурах при пероральному введенні

Доза, мг/кг	Кількість тварин у групі	Ефект спостережень, загибель тварин / кількість тварин
5000	2	0/2
10000	2	0/2
15000	2	0/2
10000	6	0/6
15000	6	0/6

мої реакції; 1 — слабка еритема; 2 — чітка еритема; 3 — те ж з ущільненням; 4 — різка еритема з проявами геморагії та вираженою інфільтрацією; 5 — серозно-геморагійна шкірка з виразками. У тварин вимірювали товщину шкірної складки на ділянці постановки шкірних проб до нанесення дози феніл-гідразину та при контролі реакції. Чез 24 год після нанесення дози фенілгідразину тваринам дослідних груп щодня наносили присипку “Пропоцид” та препарат порівняння “Дитячу присипку” виробництва Луганського хімфармзаводу (ХФЗ). Групою контрольної патології служили неліковані тварини. Результати експерименту представлені в табл. 2.

Як показали дослідження, через 24 год після нанесення розчину у всіх тварин розвинулася виражена запальна реакція з достовірним збільшенням товщини шкірної складки та видими змінами шкірних покривів тварин: розвиток еритеми з ущільненнями, у деяких тварин — з геморагійними шкірками. Розвиток запальної реакції в групах тварин, яким наносили присипку “Пропоцид” і присипку Луганського ХФЗ відзначали аж до 7-го дня лікування. Починаючи з 9-го дня лікування, реєстрували достовірне зменшення товщини шкірної складки і видимих змін шкірних

покривів у порівнянні з групою контрольної патології, запалення в якій залишалося на колишньому рівні. Нанесення експериментальним тваринам присипки “Пропоцид” протягом 11-ти днів приводило до зменшення запальної шкірної реакції та відновлення попередньої товщини шкірної складки. Таким чином, результати досліджень показали, що присипка “Пропоцид” виявляє виражену протизапальну дію на моделі алергійного контактного дерматиту, викликаного фенілгідразином.

З огляду на літературні дані про репаративну та антисептичну дію настоїки та екстрактивних речовин прополісу, що входять до складу даного препарату, нашою метою було вивчити вплив присипки “Пропоцид” на перебіг запалення шкіри та підшкірної клітковини у щурів, викликаного кислотою оцтовою, яке моделювали підшкірним уведенням 0,5 Моль 9% розчину оцтової кислоти, одночасно з внутрішньоочеревинною ін’екцією декстрану в дозі 300 мг/кг для підвищення реактивності організму тварини [8]. Лікування починали на восьму добу, коли сформувалися шкірні виразки. Всі тварини були розподілені на 3 групи: перші наносили присипку “Пропоцид”, тварини другої отримували лікування препаратом порівняння “Дитячою присипкою” (Луганського ХФЗ), третя — група контрольної патології: по 6 тварин у кожній групі з масою тіла 200-240 г. Площу шкірних виразок вимірювали через день, прикладаючи до рані прозорий трафарет і обводячи краї рані. Швидкість загоєння ран розраховували за формулою:

$$V = \frac{S_{\max} - S_{\text{дослідн.}}}{S_{\text{дослідн.}}},$$

де:  $S_{\max}$  — максимальна площа рані (у нашому досліді — на 8-й день);  $S_{\text{дослідн.}}$  — площа рані у день вимірювання,  $\text{мм}^2$ .

Таблиця 2

Дані вивчення впливу присипки з настоїкою прополісу на розвиток дерматиту, викликаного фенілгідразином

Період спостережень	Контрольна патологія		Присипка “Пропоцид”		Присипка Луганського ХФЗ	
	вираженість місцевої реакції, бали	товщина шкірної складки, мм	вираженість місцевої реакції, бали	товщина шкірної складки, мм	вираженість місцевої реакції, бали	товщина шкірної складки, мм
Вихідні дані		2,06±0,09		1,86±0,13		1,88±0,08
1-й день лікування	1,80±0,20	3,06±0,21*	1,70±0,20	2,40±0,08*	1,70±0,22	2,46±0,22*
3-й день лікування	2,10±0,19	3,08±0,26*	1,60±0,33	2,54±0,05*	1,90±0,19	2,70±0,14*
7-й день лікування	3,00±0,33	3,84±0,25*	1,60±0,37	2,48±0,42*	1,60±0,29**	2,90±0,11*/**
9-й день лікування	2,60±0,24	3,00±0,45*	1,40±0,24**	2,34±0,09*/**	1,50±0,27**	2,46±0,20*/**
11-й день лікування	1,80±0,30	2,70±0,15*	0,30±0,12**	2,04±0,12**	0,40±0,19**	2,20±0,13**

Примітка:

\* — відхилення достовірне по відношенню до препарату порівняння, P<0,05;

\*\* — відхилення достовірне по відношенню до контрольної патології, P<0,05.

Таблиця 3

Вивчення репаративної активності присипки “Пропоцид”, (n=6)

Дні спостереження	Показники	Контрольна патологія	Присипка “Пропоцид”	Присипка Луганського ХФЗ
1-й день	Площа ран, S mm <sup>2</sup>	315,17±26,77	232,67±14,97	194,50±5,33
3-й	Площа ран, S mm <sup>2</sup>	214,17±33,45	121,5±10,33	127,67±12,69
	Швидкість загоєння, V	0,57±0,17	0,98±0,20	0,58±0,12
5-й	Площа ран, S mm <sup>2</sup>	163,00±37,46	71,67±9,54	117,17±23,10
	Швидкість загоєння, V	1,69±0,76	2,63±0,59*/**	1,18±0,37
8-й	Площа ран, S mm <sup>2</sup>	118,83±31,47	26,83±5,41*/**	72,5±13,42
	Швидкість загоєння, V	3,36±1,58	9,38±2,19*/**	2,41±0,90
10-й	Площа ран, S mm <sup>2</sup>	105,80±28,54	21,33±4,33*/**	60,17±13,55
	Швидкість загоєння, V	3,97±1,70	12,89±3,14*/**	3,41±1,14
12-й	Площа ран, S mm <sup>2</sup>	97,00±27,47	14,00±2,79*/**	51,33±12,42
	Швидкість загоєння, V	5,45±2,78	19,24±3,89*/**	4,12±1,24
15-й	Площа ран, S mm <sup>2</sup>	83,67±21,47	7,17±1,99*/**	36,33±11,77
	Швидкість загоєння, V	6,07±2,95	53,07±18,37*/**	13,85
7-й день	Площа ран, S mm <sup>2</sup>	65,00±14,41	3,67±1,76*/**	25,83±9,53
	% тварин з зарубцюванними ранами	—	50	—
20-й день	Площа ран, S mm <sup>2</sup>	36,17±12,25	0,0±0,0	11,33±4,88
	% тварин з зарубцюванними ранами	16,7	100	33,3

У результаті експерименту було встановлено, що швидкість загоєння ран вже на 5-й день нанесення присипки “Пропоцид” була значно вищою від показників групи контрольної патології і препарату порівняння. До кінця експерименту (17-й день лікування) у 50% шурів, які отримували лікування присипкою “Пропоцид”, рані зарубцювалися, тоді як у групі тварин, яким наносили “Дитячу присипку” (Луганського ХФЗ), таких тварин не було. У контрольній групі рубцювання ран на цей день також не спостерігали. На 20-й день досліду у тварин, які одержували лікування присипкою “Пропоцид”, всі рані зарубцювалися (100%), у групі тварин, що одержували препарат порівняння, та у групі контрольної патології загоєння ран спостерігали лише у 33,3% тварин (табл. 3).

Таким чином, встановлено, що присипка “Пропоцид” виявляє виражену протизапальну та репаративну дію.

Для виявлення можливих сенсибілізуючих властивостей присипки “Пропоцид” при зовнішньому застосуванні був проведений експеримент на 12 морських свинках світлої масті, що складали дві піддослідні групи. Тваринам дослідної групи наносили присипку “Пропоцид” у вигляді мазі на вазеліновій основі на вистрижену бічну ділянку

шкіри площею 4×4 см<sup>2</sup>. Тваринам контрольної групи наносили основу без вмісту присипки. Після 10 і 15 аплікацій (по 5 аплікацій на тиждень) на протилежну ділянку інтактної та скарифікованої ділянки шкіри наносили дозу препарату на тій же основі, відзначали стан шкіри в першу годину та через 24 год. Результати дослідження виражали в балах: 1 бал — крапкова слабка гіперемія; 2 бали — крапкова виражена гіперемія; 3 бали — суцільна помірна гіперемія; 4 бали — суцільна виражена гіперемія та інфільтрація. Оскільки алергічна реакція, крім гіперемії в місці нанесення досліджуваної речовини, характеризується також набряком, додатково визначали товщину шкірної складки і кількість лейкоцитів, що циркулюють у периферичній крові до та після нанесення препарату, після 10 та 15 аплікацій (на 14-й та 21-й дні експерименту). Протягом експерименту спостерігали за масою тварин та за станом шкірних покривів у місці нанесення присипки. Через два тижні сенсибілізації всі показники у тварин дослідної групи відповідали показникам у контрольній групі.

Через відсутність сенсибілізуючих властивостей і місцевоподразнюючої дії присипки “Пропоцид” продовжили нанесення аплікацій до 21-го дня

Таблиця 4

Вираженість шкірних проб у морських свинок при вивченні алергізуючої дії присипки “Пропоцид” (n=6)

Термін застосування препарату	Метод тестування	Групи тварин			
		контрольна		дослідна	
		A/n	Б	A/n	Б
14-й день	На інтактну шкіру	0/6	0	0/6	0
	На скарифіковану шкіру	0/6	0	0/6	0
21-й день	На інтактну шкіру	0/6	0	0/6	0
	На скарифіковану шкіру	0/6	0	0/6	0

Примітка: А — кількість тварин з позитивною реакцією; Б — інтенсивність реакції в балах; n — кількість тварин у групі.

Таблиця 5

Показники алергійної реакції (n=6)

Групи тварин	Термін спостережень	Товщина шкірної складки, мм	Число лейкоцитів, $10^9/\text{л}$
Присипка “Пропоцид”	Вихідні дані	1,48±0,11	8,41±0,41
	20-й день досліду	1,60±0,06	8,38±0,65
Контрольна група	Вихідні дані	1,52±0,11	8,10±1,39
	20-й день досліду	1,48±0,09	7,63±1,29

Примітка: \* — відхилення достовірне стосовно показників контрольної патології, P<0,05.

експерименту. Щоденні аплікації присипки “Пропоцид” протягом 3-х тижнів (всього 15 аплікацій) не змінювали загального стану тварин. З боку шкірних покривів будь-яких видимих змін у вигляді гіперемії, інфільтрації не спостерігали, що свідчить про відсутність місцевоподразнюючої дії присипки “Пропоцид”. Нанесення препарату на 21-й день сенсибілізації на інтактну і скарифіковану шкіру не викликало гіперемії в жодної з тварин (табл. 4).

Товщина шкірної складки, кількість лейкоцитів у периферичній крові практично не змінювалися (табл. 5).

Таким чином, проведенні експерименти дозволили встановити, що присипка “Пропоцид” не виявляє алергізуючої дії і місцевоподразнюючого впливу на шкіру піддослідних тварин.

#### ВИСНОВКИ

1. Проведені фармакологічні дослідження показали високу біологічну активність присипки “Пропоцид” при місцевому застосуванні.

2. За даними досліджень гострої та хронічної токсичності при нашкірному нанесенні та внутрішньошлунковому введенні у дослідах на лабораторних щурах встановлено, що препарат є мало-токсичним і відноситься до класу нешкідливих речовин.

3. За результатами проведених досліджень встановлено, що присипка “Пропоцид” виявляє протизапальну активність на моделі алергійного дерматиту у морських свинок, виявляє виражену реабітивну активність на моделі асептичного запалення шкіри у щурів поряд з відсутністю сенсибілізуючих властивостей та місцевоподразнюючої дії.

4. Таким чином, розроблений препарат може бути запропонований до проведення клінічних досліджень з метою впровадження його у практику для застосування у комплексному лікуванні запальних захворювань шкіри, дерматитів, опрілостей, запалень шкірних складок з наявністю мацерацій та лікування важкозагоюваних ран.

#### ЛІТЕРАТУРА

- Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекоменд. / За ред. О.В. Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — 528 с.
- Короткий Н.Г., Таганов А.В. Атопический дерматит у детей: принципы наружной терапии. Пособие для педиатра. Серия: аллергические болезни. — М.: Крон-пресс, 2000. — С. 71-83.
- Машковский М.Д. Лекарственные средства. — Изд. 15-е, перераб., испр. и доп. — М.: ООО “Изд-во Новая Волна”, 2007. — 1200 с.
- Фишпатрик Т. Дерматология: Атлас-справочник / Пер. с англ. — М.: Практика, Мак-Гraw-Хілл, 2001. — С. 62-67.
- Хисматуллина Н.Н. Апітерапія. — Пермь: Мобіле, 2005. — 296 с.

6. Braun-Falko O., Plewig G., Wolf H.H., Burgdorf W.N. *Topical therapy. Dermatology.* 2-nd Ed. — Berlin: Springer, 2000. — P. 1720-1745.
7. De Polo K.F. *A short textbook of cosmetology.* — Verlag fur chemische Industrie: H. Ziolowsky GmbH, 2001. — P. 43-44.
8. Gupta A.K., Baran R. // *J. of the American Academy of Dermatol.* — 2000. — Vol. 43, №4. — P. 95-100.
9. Kligman A.M. // *Dermatol. Clin.* — 2003. — Vol. 18 (4). — P. 62-72.
10. Pandya A.G., Guevara I.L. // *Dermatol. Clin.* — 2005. — Vol. 18 (1). — P. 91-98.
11. Winter R., Rein E., Kharazami A. // *Inflamma-pharmacology.* — 1999. — №7. — P. 63-68.

УДК 615.015.11:167.2:638.1:615.453.2:615.262.1

**БІОЛОГІЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИСЫПКИ “ПРОПОЦІД”**

О.Е.Макарова, С.А.Тихонова, А.И.Тихонов, Л.В.Яковлева  
Представлены результаты биологических исследований с целью создания нового дерматологического средства на основе продуктов пчеловодства и стрептоцида. На основании проведенных биологических исследований присыпки “Пропоцид”, в состав которой в качестве действующих веществ входят экстрактивные вещества настойки прополиса и стрептоцид, установлено противовоспалительное и репаративное действие препарата наряду с отсутствием аллергического и местнораздражающего воздействия при накожном нанесении.

УДК 615.015.11:167.2:638.1:615.453.2:615.262.1

**THE BIOLOGICAL RESEARCH OF PROPOCID POWDER**

O.Ye.Makarova, S.A.Tikhonova, A.I.Tikhonov, L.V.Yakovleva  
The results of the biological research with the purpose of creating a new dermatological medicine based on apiculture products and streptocid have been presented. On the basis of the biological study of Propocid powder performed the anti- inflammatory and reparative action of it has been found because of the extractive substances of the propolis tincture and streptocid as active substances in the composition of the powder, as well as the absence of the allergic and local irritative action when applied on the skin.

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

УДК 615.213.015

## ВИЗНАЧЕННЯ СПЕЦИФІЧНОЇ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ КОМПОЗИЦІЙНИХ ЗАСОБІВ “МАГНЕЛОНГ” І “ГЛУТАМАГ”

О.О.Ціхоцька, О.Л.Дроздов, Р.С.Коритнюк

Запорізький державний медичний університет  
Дніпропетровська державна медична академія  
Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика

**Вивчена специфічна фармакологічна активність сиропів “Магнелонг” і “Глутамаг” за допомогою методики умовної реакції пасивного уникнення і тесту “відкрите поле”. Згідно з результатами досліджень композиційні засоби з магнію хлоридом і “нейропротективними” амінокислотами проявляють виражену комплексну дію на інтеграційні функції головного мозку, зокрема на поведінку і пам’ять, що перебігають у складній взаємодії.**

Сучасна нейро- та психофармакологія переживає сьогодні еру найбільш стрімкого розвитку за всю історію її існування. Це пояснюється, перш за все, прогресуючим ростом відповідної патології, її подальшою актуалізацією як одного з провідних чинників захворюваності, інвалідизації і смертності населення, особливо у розвинутих країнах [2, 6, 15]. За даними ВООЗ понад 30% населення світу вживає ті або інші нейротропні засоби; беручи до уваги країни ЄС та Північної Америки, зазначений показник сягає 45-50% [3, 7, 14]. Тому обґрутованим є постійне збільшення інтересу фармакологів до пошуку та впровадження у практику нових ефективних та безпечних засобів з метою застосування у неврології та психіатрії. Саме проблема поєднання ефективності та безпечності препаратів зазначеного типу дії є, безумовно, провідною, оскільки об’єктом фармакологічного втручання є мозок людини — найскладніша та найзагадковіша частка її організму.

Важливе значення в лікуванні хворих із судинною патологією мозку надається покращенню його метаболізму, що характерне для препаратів із но-отропною дією [4, 9, 12]. Основними клінічними ефектами препаратів цієї групи є поліпшення пам’яті та інтелектуальних функцій, зменшення ознак неврологічних розладів. Вони сприяють поліпшенню гемодинамічних показників і підвищують стійкість мозку до гіпоксії, проявляючи нейропротективну дію [10, 13]. До препаратів, для яких

характерні більшою мірою такі ефекти, належать пірацетам (ноотропіл),  $\gamma$ -аміномасляна кислота (ГАМК) (аміналон, гаммалон), піритинол (енцефабол, енабол), гліатилін, кортексин, церебролізин тощо [4, 15]. Однак дані літератури [2, 11, 14] свідчать про те, що пірацетам, який є “еталонним” ноотропом, і його аналоги не у всіх випадках проявляють ефективність при такому роді патології. Все це зумовлює необхідність пошуку, розробки та дослідження нових, більш активних і безпечних фармакопрепаратів.

Саме ця обставина спонукала співробітників кафедри технології ліків ЗДМУ до розробки складу лікарських композицій на основі безпечних для організму людини активно діючих речовин: хлориду магнію і “нейропротективних” амінокислот (ГАМК, глутамінова кислота і гліцин).

Дослідження впливу сиропів “Магнелонг” і “Глутамаг” на інтегративні функції головного мозку (пам’ять, поведінку, активність) за допомогою аналізу умовної реакції пасивного уникнення (УРПУ) і тесту “відкрите поле” (ВП), які є одними з найбільш інформативних і широко розповсюдженіх методів дослідження.

### Матеріали та методи

У дослідах використали 40 білих статевозрілих щурів лінії Вістар масою 150-230 г, які були розділені на дві групи по 20 тварин.

Для визначення змін, які відбуваються у процесах пам’яті у піддослідних тварин, проводили дослід УРПУ на основі одноразового електрошкірного підкріplення [1, 8]. Експериментальна установка складалася з двох камер, сполучених округлим отвором: великої освітленої і малої темної з електрифікованою підлогою. Для здійснення умовної реакції (УР) щура поміщали на середину освітленої камери хвостом до проходу в темну частину. Досліджаючи простір, піддослідна тварина знаходила отвір у темну камеру і проникала в неї. Латентний період включав час з моменту поміщення тварини в установку до повного пе-

Таблиця 1

Вплив сиропів “Глутамаг” і “Магнелонг” на відтворення енgram у щурів

Серії спостережень	Кількість щурів	Термін спостереження				
		вихідний фон	60 хв	180 хв	24 год	72 год
Неамнезовані тварини*						
“Глутамаг”	11	0	45,5***	27,3	18,1	36,4
“Магнелонг”	10	0	20,0	10,0	20,0	50,0****
Амнезовані тварини**						
“Глутамаг”	11	0	18,2	18,2	45,5***	54,5****
“Магнелонг”	10	0	10,0	60,0****	50,0****	40,0***

Примітка: \* — результати наведені у % втрати УРПУ; \*\* — результати наведені у % відновлення УРПУ; \*\*\* —  $p < 0,05$  у порівнянні з початковими показниками; \*\*\*\* —  $p < 0,05$  у порівнянні з початковим фоном відповідної серії спостережень.

реміщення її в темний відсік. Через 15 с на гратчасту підлогу камери подавали змінний струм (50 Гц, 2-3 с, 10 мс), розмірність якого для кожної тварини підбирали індивідуально. За щуром, що перебіг в освітлений відсік, спостерігали протягом 3 хв, та якщо тварина не намагалася повернутися в темне приміщення, то УРПУ вважалося здійсненою в одному поєданні. Тварин, що повторно зайшли в темну камеру протягом 3 хв, вилучали з досліду. Через 2 год після вироблення пасивно-оборонних навичок тварину піддавали дії електроструму через електроди, накладені на вушні раковини. Через 72 год, коли рухливість навчених щурів не відрізнялася від поведінки інтактних тварин, проводилася перевірка умовної реакції збереження. За її результатами виділяли тварин з амнезією навичок і зі збереженою УР. Ще через 3 год обом групам (як неспецифічне підкріплення) проводили внутрішньоочеревинне введення ізотонічного розчину хлористого натрію в об'ємі 1 мл/кг маси тіла. Через 30 хв після цієї процедури у щурів знову тестували збереження УРПУ.

Зміни показників поведінки щурів на фоні дії психофармакологічних засобів у інтактних тварин і при стійкому патологічному стані мозку визначали в установці “відкрите поле” розміром 100×100 см з відстанями між “помилковими” норицями 10 см [1, 5]. Про горизонтальну рухову активність (ГРА) судили по кількості повністю перетнутих квадратів протягом 3 хв, про дослідницьку вертикальну рухову активність (ВРА) — по числу підйомів на задні лапи, про емоційну реактивність — по кількості болюсів дефекації (КБД), про безумовно-рефлексну діяльність — по кількості обстежених нірок (КОН). Разом з цими показниками реєстрували тривалість грумінгу (Гр., с) під час тестування.

Через 30 хв після тестування одній групі щурів внутрішньошлунково вводили сироп “Глутамаг” у дозі 500 мг/кг (в перерахунку на ГАМК), а другій — сироп “Магнелонг” у дозі 375 мг/кг (в перерахунку на гліцин). Результати експериментів обробляли статистично [1].

### Результати та їх обговорення

Результати досліджень, наведені у табл. 1, підтверджують вплив сиропів “Глутамаг” і “Магнелонг” на здатність збереження пасивно-оборонних навичок у неамнезованих щурів. Разом з тим, обидва засоби викликали статистично вірогідне відновлення УРПУ, яка була втрачена під впливом електрошоку. Для композиційного засобу “Магнелонг” відновлення УРПУ складало від 3-х год до 3-х діб, для композиційного засобу “Глутамаг” — 1-3 доби.

Для визначення специфічності встановлених змін виймання енграм пасивно-оборонних навичок у даних груп щурів паралельно встановлювалася зміни показників поведінки в тесті “відкрите поле”. Результати спостережень, наведені у табл. 2 і 3, показали наявність неоднозначних змін у амнезованих щурів і тварин, що зберегли УРПУ. Загальним проявом впливу процедурі навчання і електрошокової дії на піддослідних тваринах було збільшення через 3 доби кількості болюсів дефекації у 2-2,5 рази. Разом з тим, у неамнезованих щурів достовірно зменшувалася тривалість грумінгу на 60-65%, у той час як у амнезованих тварин, кількість “помилкових” нориць збільшилася у 2-3 рази.

Таким чином, вплив процесів навчання і подальшого електрошоку через 3 доби, коли вже рухливість щурів не відрізнялася від початкового стану, викликав підвищення тривожності у всіх груп тварин, пригнічення серотонінореактивних механізмів у неамнезованих щурів і активацію безумовно-рефлексторних реакцій у амнезованих тварин.

Вивчення впливу сиропів “Глутамаг” і “Магнелонг” на поведінку щурів показало, що дані композиції проявляють досить виражену, але неоднакову дію. Okрім цього є істотна різниця у зміні поведінки тварин, які зберегли і втратили УРПУ під впливом електрошоку саме після введення досліджуваних сиропів.

При застосуванні композиційного засобу “Глутамаг” спостерігалося істотне зниження горизон-



Застосування композиційного засобу “Магнелонг”, до складу якого разом з ГАМК входить гліцин, призводило до більш вираженого впливу у порівнянні з сиропом “Глутамаг” на форми поведінки, пов’язані з локомоторною активністю щурів. При вживанні сиропу даного складу впродовж терміну спостереження у всіх тварин спостерігалося істотне зменшення горизонтальної активності. При цьому привертає увагу той факт, що в амнезованих щурів таке зниження було більш вираженим (60-65%), ніж у тварин, здатних до пасивно-оборонних навичок (50-55%). У неамнезованих щурів спостерігалося статистично достовірне зменшення вертикальної рухової активності через 1, 3 і 24 год спостереження, складаючи 68,9%, 74,3% і 78,4% відповідно. У тварин, що втратили УРПУ, під впливом електрошоку достовірне пригнічення ВРА спостерігалося впродовж всього терміну спостережень, складаючи в середньому 70,0%.

На відміну від сиропу “Глутамаг” “Магнелонг” в обох досліджуваних групах тварин практично не

впливав на кількість болюсів дефекації. Разом з тим подібно до сиропу “Глутамаг” “Магнелонг” у амнезованих щурів достовірно зменшував число обстежених “помилкових” нірок через 60, 180 хв і 72 год спостереження на 54,3%, 68,6% і 60,0% відповідно.

### ВИСНОВКИ

Композиційні засоби “Глутамаг” і “Магнелонг” проявляють виражену комплексну дію на інтерграційні функції головного мозку, зокрема на поведінку і пам’ять, що перебігають у складній взаємодії. При цьому на фоні дії сиропу “Глутамаг” зміни у поведінці тварин (рухливість, тризважність, безумовно-рефлексорна активність) сприяли відтворенню енграм пам’яті. У той час як після застосування сиропу “Магнелонг” зміни виймання пам’ятного сліду у неамнезованих щурів суперечать зниженню їх рухливості. Можна припустити, що це обумовлено зміною оцінки умовних подразників, властивих гліцину, і тим самим це обґрунтуете його клінічну ефективність.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Буреш Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Я.Буреш, О.Бурешова, Д.П.Хьюстон. Пер. с англ. — М.: Высш. шк., 1991. — 399 с.
2. Бурчинский С.Г. // Журн. практик. лікаря. — 2003. — №5. — С. 43-47.
3. Бурчинський С.Г. // Вісн. фармакол. та фармації. — 2003. — №5. — С. 18-21.
4. Воронина Т.А., Середенин С.Б. // Эксперимент. и клин. фармакол. — 1998. — Т. 61, №4. - С. 3-9.
5. Головенко М.Я. Експериментальне вивчення ноотропної активності фармакологічних сполук: Метод. рекоменд. — К., 2002. — 27 с.
6. Рассстройства памяти в психоневрологической практике: Метод. пособ. — Днепропетровск: ЧП “Триада”, 2005. — 38 с.
7. Antioxidant therapy in acute central nervous system injury (Current State) // Pharmacol. Rev. — 2002. — Vol. 54. — P. 271-284.
8. Gogos J.A., Morgan M., Luine V. // National Acad. Sci. of USA. — 1998. — Vol. 95, №17. — P. 9991-9996.
9. Kubota K. Roles of gaba inhibition in the control of behavior in the monkey (Услов. рефлекс в системе нейрона) // Тез. докл. Всес. симп., посвящ. 100-летию Физиол. отд. им. акад. И.П.Павлова НИИ эксперим. Мед. АМН СССР, Ленинград, 16-19 апр. 1991. — Л., 1991. — С. 57-58.
10. Ostrovskaya R.U., Romanova G.A., Barskov I.V. et al. // Behav. Pharmacol. — 1999. — №10. — P. 549-553.
11. Perkin G.D. Neurology in general practice. — The United Kingdom: Dunitz Ltd., 2002. — 90 p.
12. Ribeiro C.A., Sgaravatti A.M., Rosa R.B. et al. // Neurochem. Res. — 2007. — №8. — P. 459-463.
13. Schmied A., Amalric M., Dormont J.F. // Exp. Brain Res. — 1990. — Vol. 81, №3. — P. 523-532.
14. Teleshova E.S., Davidova I.A. // Eur. Neuropsychopharmacol. — 2005. — №15. — P. 222.
15. Windisch M. Cognition-enhancing (Nootropic) drugs. Brain Mechanisms and Psychotropic Drugs. — N.Y.: CRC Press, 1996. — P. 239-257.

УДК 615.213.015

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ КОМПОЗИЦИОННЫХ СРЕДСТВ “МАГНЕЛОНГ” И “ГЛУТАМАГ”

Е.А.Цихотская, А.Л.Дроздов, Р.С.Коритнюк

Проведено определение специфической фармакологической активности сиропов “Магнелонг” и “Глутамаг” с использованием методики условной реакции пассивного избегания и теста “открытое поле”. Согласно результатов исследований композиционные средства на основе магния хлорида и “нейропротективных” аминокислот проявляют выраженное комплексное воздействие на интеграционные функции головного мозга, в частности на поведение и память, которые протекают в сложном взаимодействии.

UDC 615.213.015

DETERMINATION OF THE SPECIFIC PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF THE COMPOSITION MEDICINES “MAGNELONG” AND “GLUTAMAG”

Ye.A.Tsikhotskaya, A.L.Drozdov, R.S.Korytnyk

Determination of the specific pharmacological activity of syrups “Magnelong” and “Glutamag” has been performed using the method of the conditional reaction of the passive avoidance and the “opened field” test. According to the results of the research the composition medicines on the basis of magnesium chloride and “neuroprotective” amino acids have revealed the expressed complex effect on the brain’s integration functions, in particular on behaviour and memory, which are in complex interaction.

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

УДК 615.332: 547.963.1

## ДОСЛІДЖЕННЯ ВЗАЄМОДІЇ РИСТОМІЦИНУ СУЛЬФАТУ З ЛЕКТИНАМИ

В.О.Антонюк

Інститут біології клітини НАН України

**Дослідження взаємодія глікопептидного антибіотика ристоміцину сульфату з лектинами та деякими білками нелектинової природи. Встановлено, що ристоміцину сульфат у високих концентраціях здатен преципітувати більшість лектинів та ряд білків нелектинової природи. В той час лектини, специфічні до D-глюкози та D-манози, здатні осаджуватися ристоміцином при нижчих концентраціях унаслідок специфічної взаємодії з вуглеводною частиною молекули антибіотика. Преципітація білків нелектинової природи ристоміцином пояснюється взаємодією з агліконом ристоміцину, вона може пригнічуватись деякими амінокислотами, доданими до реакційної суміші. За допомогою преципітації ристоміцином вдалось очистити лектин з насіння гледичії колючої (*Gleditsia triacanthos L.*), невідомий раніше, який можна віднести до нової підгрупи D-глюкозоспецифічних лектинів. Дискутується можливість розгляду преципітації ристоміцину лектинами як моделі преципітації лектинами рослинних диглікозидів.**

Ристоміцину сульфат — антибіотик, який відносять до глікопептидів або ж іноді цю групу антибіотиків називають далбагептидами [6]. У його складі вуглеводний компонент зв'язаний з агліконом — лінійним гептапептидом. Цей гептапептид включає трифенокситриамінотрикарбонову та дифенілдіамінодикарбонову кислоти, що надає аглікону антибіотика характерну поліциклічну структуру (рис. 1). В основі механізму дії антибіотиків-далбагептидів лежить пригнічення синтезу пептидоглікану — основного структурного компонента стінки бактерій [10].

Вводять в організм препарат лише внутрішньовенно, так як при підшкірному введенні він здатен давати ускладнення [8]. У той же час у літературі поширені думка, що з білками, зокрема з білками сироватки крові, він зв'язується мало [4].

Однак, розгалужена вуглеводна частина дає йому можливість преципітувати лектини (які у своїй більшості є білками або глікопротеїнами), перш за все ті, які мають специфічність до вуглеводів, що містяться у складі ристоміцину. До таких

відносяться D-глюко- (D-манозоспецифічні) лектини бобових та амарилісових, а також, можливо, ті, які взаємодіють з L-рамнозою та L-арабінозою. Дійсно, ми спостерігали утворення преципітатів між лектинами гороху, конканаваліну А, сочевиці, віки посівної, мишачого горошку. Останній у свій час був нами запропонований як реагент для виявлення ристоміцину сульфату [2]. Пізніше ми виявили, що ристоміцину сульфат дає осади з екстрактами рослин, у яких лектини не виявлені. Тому ми вирішили дослідити, чи може ристоміцину сульфат служити реагентом для виявлення лектинів, зокрема таких, які не можуть бути виявлені за допомогою аглютинації еритроцитів. З цією метою спочатку досліджували взаємодію ристоміцину з очищеними лектинами відомої вуглеводної специфічності, чистими білками, глікопротеїнами та полісахаридами, а потім використали реакцію преципітації ристоміцином для очищення раніше неописаного в літературі лектину.

### Матеріали та методи

У роботі використовували ристоміцину сульфат (Росія) та лектини, одержані нами за методиками, описаними раніше [1].

Для характеристики вуглеводної специфічності лектину було використано: D-глюкозу, D-фруктозу, D-галактозу, сахарозу, мальтозу, лактозу, (“Союзхимреактив”), рафінозу (“Fluka”, Швейцарія),  $\alpha$ - і  $\beta$ -метил-D-галактозиди, L-рамнозу, целобіозу, 2-ацетамідо-D-галактопіранозид та 2-ацетамідо-D-глюкопіранозид (“Chemapol”, Чехія), D-манозу, D-туранозу, L-рибозу (виробництва Братиславського хімічного інституту), мелібіозу,  $\alpha$ -метил-D-манозид, феніл- $\alpha$ -2-ацетамідо-D-глюкопіранозид, 4-нітрофеніл- $\beta$ -D-глюко- та галактопіранозиди (“Serva”, Німеччина), L-фукозу (“Koch Light”, Великобританія); 4-нітрофеніл- $\alpha$ -L-фукопіранозид та 4-нітрофеніл- $\beta$ -D-глюкопіранозид одержували по методу, описаному Kabat & Mayer [7].

Реакцію преципітації виконували наступним чином. У мікропробірку до 0,05 мл 1% розчину лектину додавали 0,05 мл 1% або 3% розчину ристоміцину сульфату, які готовили на забуференому фізіологічному розчині, pH 7,4 (ЗФР). Розчини перемішували і залишали при кімнатній

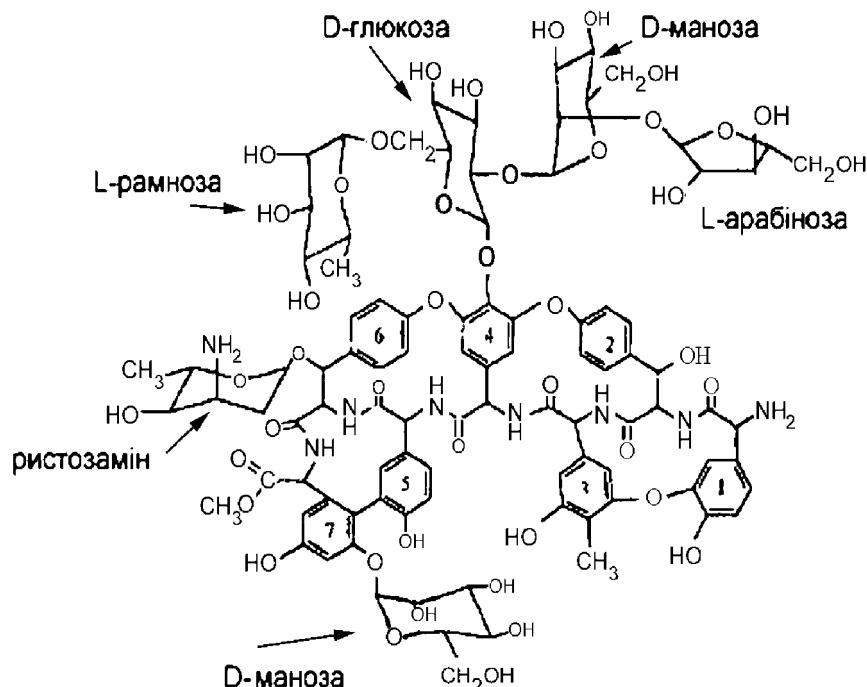


Рис. 1. Структура ристоміцину.

температурі на 30 хв, після чого неозброєним оком або за допомогою лупи спостерігали за утворенням осаду або помутнінням розчину. Важливою передумовою спостереження реакції преципітації є чистота початкових розчинів і відсутність у них осадів та мутності. Тому перед проведенням реакції мутні розчини освітляли фільтруванням або центрифугуванням.

Для постановки реакції пригнічення преципітації вуглеводами спочатку методом двократних розведень готували таку мінімальну концентрацію ристоміцину сульфату, яка на протязі 30 хв давала видиму неозброєним оком преципітацію з 1% розчинами лектинів. Для цього у серію з 4-10-ти мікропробірок вносили по 0,05 мл ЗФР, далі в 1-у пробірку вносили рівний об'єм 3% розчину ристоміцину сульфату, перемішували і половину розчину переносили в наступну пробірку і так далі до кінця ряду. Далі до кожної пробірки додавали рівний об'єм 1% розчину лектину. Перемішували і залишали на 30 хв при кімнатній температурі, після чого відмічали останню пробірку, в якій чітко фіксували утворення осаду або появу муті неозброєним оком або під лупою. Розчини ристоміцину сульфату з цією концентрацією використовували для постановки реакції пригнічення преципітації вуглеводами між конкретним лектином та ристоміцином сульфатом.

Аналогічним чином нами досліджувалось пригнічення преципітації амінокислотами між ристоміцином та відповідним білком. У цьому випадку замість розчину лектину брали відповідний

розчин білка, а потім замість вуглеводу брали розчини амінокислоти. Зрозуміло, що були використані лише ті амінокислоти, які достатньо добре розчиняються у воді.

За допомогою ступінчастого розведення вуглевода визначали його мінімальну концентрацію, яка повністю пригнічувала преципітацію між 1% розчином лектину та мінімальною преципітуючою концентрацією ристоміцину сульфату, що служило характеристикою ступеня афінності вуглеводу до лектину.

Дослідження реакції гемаглютинації та пригнічення гемаглютинації проводили за раніше описанім методом [6].

Очистку лектину насіння гледичії колючої здійснювали наступним чином. Насіння (60 г) розмельювали спочатку на грубому ручному млинку, помол просіювали на ситі, підбираючи його таким чином, щоб просіювався в основному ендосперм, а тверда шкірка та білий полісахарид, який у насінні розміщений компактно, залишалися на ситі. Далі відсіяну частину, збагачену на ендосперм, ще раз мололи до муки, 30 г якої екстрагували 140 мл забуференим фізіологічним розчином (ЗФР) при перемішуванні протягом 1 год при кімнатній температурі. Екстракт продавлювали через щільну тканину, pH доводили до 4,0 і рідину центрифугували при 2500 г протягом 10 хв. Осад відкидали, pH надосадової рідини доводили до 8,6 і невеликий осад відцентрифугували при тих же умовах. Далі pH повертали до 6,0-7,5 і білки висоловали амонію сульфатом при додаванні

Таблиця 1

Преципітація ристоміцину сульфату лектинами різної специфічності

Лектин	Вуглеводна специфічність	$C_m, \%$
Лектин насіння гороху	$\alpha$ DMan > $\alpha$ DGlc	0,09
Лектин насіння сочевиці харчової	$\alpha$ DMan > $\alpha$ DGlc	0,18
Конканавалін А	$\alpha$ DMan > $\alpha$ DGlc	0,02
Лектин насіння вікі посівної	$\alpha$ DMan > $\alpha$ DGlc	0,04
Лектин підсніжника	$\alpha$ DMan	0,04
Лектин білоцвіту весняного	$\alpha$ DMan	0,18
Лектин купини багатоквіткової	$\alpha$ DMan	0,04
Лектин зародків пшениці (WGA)	NAcDGlc, NANA	0,18
Лектин картоплі	(NAcDGlc) 2-5	0,18
Лектин кореневища кропиви	(NAcDGlc) 2-5	0,18
Лектин насіння сої	GalNAc $\alpha$ 1-3Gal > NAcDGal	3
Лектин омели білої (ML-1)	Gal $\beta$ 1-2Gal > DGal	3
Лектин виноградного слимака	$\alpha$ NAcDGal	3
Аглютинін насіння рицини (RCA-120)	Gal $\beta$ 1-4GlcNAc > Gal $\beta$ 1-3GalNAc	0,37
Джакалін (лектин насіння хлібного дерева)	Gal $\beta$ 1-3GalNAc > Me- $\alpha$ -D-Gal	0,25
Лектин кори бузини чорної	Neu5Ac $\alpha$ 2-6Gal > DGal	0,37
Лектин кори карагани деревоподібної (CABL-II)	p-NO <sub>2</sub> -феніл- $\beta$ GalNAc > NAcDGal > DGal	0,09
Лектин насіння щириці хвостатої	Gal $\beta$ 1-3GalNAc > NAcDGal	0,75
Лектин насіння арахісу	Gal $\beta$ 1-3GalNAc > DGal	0,37
Лектин кори золотого дощу звичайного	$\alpha$ LFuc	0,37
Еритроаглютинін насіння квасолі	Олігосахариди з GlcNAc $\beta$ 1-2Man- ланками	0,37
Лектин кори робінії несправжньої	Олігосахариди з NAcDGal	0,18

Примітка:  $C_m$  — мінімальна концентрація ристоміцину, яка дає видимий осад з 1%-ним розчином лектину.

600 г/л останнього. Утворений осад збирали центрифугуванням при 5600 g, підсушували на фільтрувальному папері, розчиняли у воді і розчин ставили на короткочасний діаліз проти води.

Ристоміцину сульфат (30 мг) розчиняли в 1,5 мл ЗФР і до розчину додавали 2 мл концентрованого екстракту насіння гледичії. Випав великий осад, який збирали центрифугуванням. До надосадової рідини ще додали 2 мл екстракту. Випав менший осад. Коли ще додали 2 мл екстракту (всього 6 мл), утворився зовсім малий осад. Усі осади об'єднали, промили один раз 10 мл ЗФР і розчинили в кислому ацетатному буфері, pH 4,0. Відділення ристоміцину від білка здійснювали на колонці сефадексу G-25 (h = 16 см, V = 50 мл), яку попередньо врівноважили і промили 0,1 M ацетатним буферним розчином, pH 3,8. Лектин виходив з колонки першим, майже з фронтом розчинника, ристоміцин відставав. Одержані білок концентрували і використовували для подальших досліджень.

Визначення чистоти одержаного препарату здійснювали методом диск-електрофорезу в 10% ПААГ

у кислій (pH 4,3) та лужній (pH 8,9) буферних системах [7].

Мінімальну молекулярну масу поліпептидних ланцюгів лектину визначали за допомогою електрофорезу в графієнті 10-20% ПААГ з 0,1% додецилсульфату натрію [7]. В якості стандартів використовували яєчний лізоцим ( $M_r = 14,3$  кДа), лектин насіння сочевиці ( $M_r = 5,7+17,5$  кДа); лектин кори Laburnum anagyroides ( $M_r = 25$  кДа).

Повну молекулярну масу лектину визначали на колонці тойоперлу HW-55, використовуючи в якості білків-маркерів яєчний лізоцим ( $M_r = 14,3$  кДа), аглютинін зародків пшениці ( $M_r = 36$  кДа), лектин насіння гороху ( $M_r = 49$  кДа), людський сироватковий альбумін ( $M_r = 69$  кДа), лектин виноградного слимака ( $M_r = 79$  кДа).

#### Результати та їх обговорення

Ристоміцину сульфат найкраще преципітує глюкозо- (манозоспецифічні) лектини бобових та амарилісових. Однак коли ми використали високу концентрацію ристоміцину (3%), то помітили утворення преципітату майже з усіма випробуваними лектинами (табл. 1).

Таблиця 2  
Преципітація ристоміцину сульфату  
високомолекулярних речовин  
нелектинової природи

Досліджувана речовина	Попередня оцінка преципітації	$C_m$ , %
<b>Полісахарид</b>		
Дріжджовий манан	—	—
Крохмаль водорозчинний	—	—
Глікоген печінки свині	—	—
Інулін (з бульб жоржин)	—	—
Гуміарабік	—	—
Гепарин	—	—
<b>Білки або глікопротеїни</b>		
Групоспец. речовина А	—	—
Групоспец. речовина. В	—	—
$\alpha_2$ -макроглобулін	—+	3
Трансферін	++	0,75
Сироватковий альбумін люд.	++	
Ig G людини	+++	0,25
Суміш $\alpha$ і $\beta$ -глобулінів	+++	0,37
Яєчний ліцозим	++	0,37
Яєчний альбумін	+++	0,25
Муцин підщелепної залози вівці	+++	0,37
$\alpha$ -глікопротеїн	—	—
Орозомукоїд	—	—
Овомукоїд	—	—

Примітки:  $C_m$  — мінімальна концентрація ристоміцину, яка дає видимий осад з 1%-ним розчином речовини; Групоспеціфічні речовини А і В крові людини для збільшення розчинності попередньо частково розщепляли трипсином.

Мінімальна концентрація ристоміцину, яка давала видимий осад для різних лектинів, сильно відрізнялась, а лектин омели видимого осаду не давав і при 3%-ній концентрації ристоміцину. Про специфічність взаємодії лектинів з вуглеводною частиною молекули ристоміцину свідчить той факт, що при додаванні до комплексу ристоміцин-лектин сочевиці або ристоміцин-конканавалін А 0,1 М розчину а-метил-D-галактопіранозиду спостерігалось розчинення осаду. Ще кращим інгібітором преципітації між конканаваліном А та ристоміцином був  $\alpha$ -феніл-NAcDGlc.

Однак, осади спостерігались і з тими лектинами, які не повинні були б їх утворювати, виходячи зі специфічності лектинів та наявності відповідних вуглеводів у складі молекули ристоміцину сульфату. Дійсно, утворення осадів між ристоміцином та лектином арахісу не попереджувалось

додаванням D-галактози. Тому було зроблено припущення, що ристоміциновий аглікон здатний взаємодіяти з високомолекулярними речовинами, зокрема, з білками, глікопротеїнами і, можливо, полісахаридами. Для перевірки цього припущення до 3% розчину ристоміцину сульфату додавали 1%-ний розчин полісахаридів, білків і глікопротеїнів нелектинової природи і через 30 хв спостерігали за утворенням осадів. Результати цього дослідження представлені в табл. 2.

Таким чином, результати, наведені в табл. 2, свідчать, що ристоміцину сульфат не утворює осадів з полісахаридами, але здатен преципітувати деякі білки та глікопротеїни. До останніх відносяться і ті, які містяться в сироватці крові людини. У той же час мінімальна концентрація ристоміцину сульфату у випадку преципітації їх білками є у декілька разів вищою, ніж при преципітації ним D-манозоспеціфічних лектинів.

Тоді виникло припущення, що у взаємодії з ристоміцином беруть участь окремі амінокислоти білків, які взаємодіють з ристоміциновим агліконом. У такому випадку певні амінокислоти можуть пригнічувати преципітацію між білками і ристоміцином. Дійсно, коли до розчину ристоміцину сульфату, який давав ледь помітну преципітацію з відповідним білком, додати 0,3 М розчин амінокислоти, а далі білок, що дає преципітацію, при інкубації протягом 30 хв в окремих пробірках преципітація не спостерігається. Очевидно, ці амінокислоти конкурюють за зв'язування з ристоміцином. Результати цих досліджень представлені в табл. 3.

Це дослідження обмежене використанням лише тих амінокислот, які добре розчинні у воді, тому в таблиці не представлені гідрофобні амінокислоти. Було виявлено, що у різних білків, вочевидь, у взаємодії з ристоміцином беруть участь різні амінокислоти і тому не можна підібрати якоїсь однієї амінокислоти, щоб загальмувати неспеціфічну взаємодію між ристоміциновим агліконом та білком, хоча такі амінокислоти як метіонін, гістидин, орнітин найчастіше беруть участь у взаємодії. Все це зменшує цінність ристоміцину як можливого реагента при пошуку нових лектинів у рослинних об'єктах.

Однак, можна стверджувати, що коли спостерігається преципітація при значному розведенні екстракту і вона пригнічується специфічним вуглеводом, це свідчить про наявність лектину.

Ми вирішили спробувати очистити білок з одного такого екстракту, який давав сильний осад з ристоміцину сульфатом, у якому не виявлені лектин згідно з даними літератури. Вибір упав на екстракт з насіння гледичії колючої (*Gleditsia triacanthos L.*). Рослина відноситься до родини цезальпінієвих (*Caesalpiniaceae*), яку часто об'єднують з родиною бобових. Відомо, що рослини

Таблиця 3

Пригнічення преципітації між ристоміцину сульфатом та білками нелектинової природи амінокислотами

Амінокислота	Білок				
	імуноглобулін G людини	яєчний лізоцим	суміш $\alpha$ - і $\beta$ -глобулінів	яєчний альбумін	сироватковий альбумін бика
DL-Треонін	—	—	—	—	—
L-Аспарагін	—	—	—	—	—
L-Аргінін г/x	Є взаєм	—	—	—	—
DL-Орнітин г/x	—	Є взаєм	Є взаєм	—	—
L-Глютамінова кислота	—	—	—	—	—
DL-Серин		—	—	—	—
L-Ізолейцин	—	—	—	—	—
L-Гістидин г/x	Є взаєм	Є взаєм	Є взаєм	—	—
Гліцин	—	—	—	—	Є взаєм
DL-Лізин г/x		—	—	—	—
L-Цистеїн г/x	—	—	—	—	—
DL-Метіонін	—	Є взаєм	Є взаєм	Є взаєм	Є взаєм

Примітки: Є взаєм — наявність взаємодії у концентрації амінокислоти 100 мМ

родини бобових найчастіше служать для одержання лектинів, проте вони знайдені далеко не у всіх рослинах цієї родини. Нам здається, що основною причиною цього є присутність у цьому насінні таких лектинів, які не аглютинують еритроцити людини і тварин, так як вони не можуть взаємо-

діяти з вуглеводами, присутніми на еритроцитарних мембронах.

В основі методу очищення цього білка, застосованого нами у цьому дослідженні, лежить утворення нерозчинного комплексу між ристоміцином і білком, відмивка його від непрореагованих речовин, розкладення комплексу при підкисленні до  $pH < 4,0$  та розділення ристаміцину та білка гель-хроматографією на сефадексі G-25. Слід відмітити, що нерозчинний комплекс ристоміцин-лектин є нетривким і тому його не можна довго відмивати, так як при цьому відбувається його розчинення, що супроводжується значними втратами цього комплексу.

При диск-електрофорезі лектину в 10% ПААГ у лужній буферній системі ( $pH 8,6$ ) виявлено дві близькорозміщені зони, у кислій буферній системі ( $pH 4,3$ ) виявлено одну дещо розширену зону, що свідчить про осадження ристоміцином одного — двох білків (рис. 2B і C).

При електрофорезі в 10-20% ПААГ у денатуруючих умовах виявлено одну зону з молекулярною масою близько 16 кДа (рис. 2A).

При гель-хроматографії на колонці тойоперлу HW-55 в 0,1 М фосфатному буферному розчині,  $pH 6,6$  білок виходив з об'ємом, що відповідає молекулярній масі 33 кДа (рис. 3), з чого ми зробили висновок, що він складається з двох одинакових за молекулярною масою поліпептидних ланцюгів.

Але найбільше нас цікавило, чи має очищений білок лектинові властивості, тобто здатність специфічно взаємодіяти з вуглеводами. З цією метою

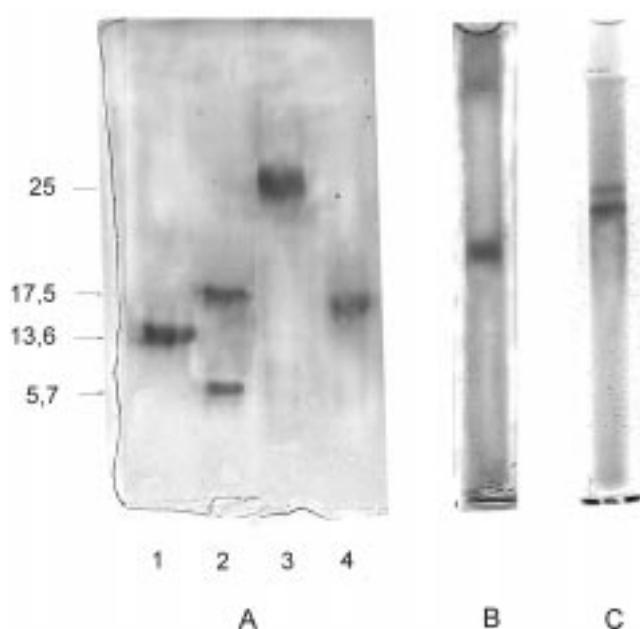


Рис. 2. Електрофореграми очищеного препарату лектину з насіння гледичії.

А — Електрофорез у 10-20%-ному ПААГ,  $pH 8,6$ , з 0,1% додецилсульфату натрію; В — диск-електрофорез в 10% ПААГ,  $pH 4,3$ ; С -диск-електрофорез в 10% ПААГ,  $pH 8,6$ .

Цифрами позначено: 1 — яєчний лізоцим; 2 — лектин сочевиці; 3 — лектин кори *Laburnum anagyroides*; 4 — лектин насіння *Gleditsia triacanthos*.

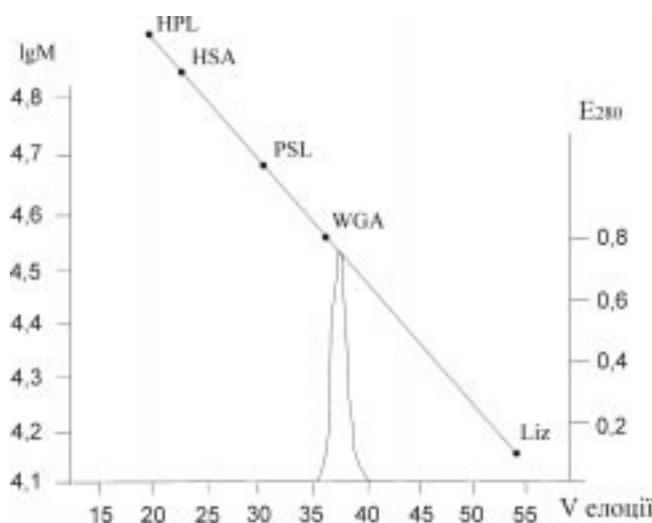


Рис. 3. Визначення молекулярної маси лектину гледичії гель-хроматографією на колонці тойоперлу HW-55. HPL — лектин виноградного слімака, HSA — людський сироватковий альбумін, PSL — лектин насіння гороху, WGA — лектин зародків пшеници, Liz — яєчний лізоцим.

було досліджено пригнічення преципітації між ристоміцином та одержаним білком різними вуглеводами. Результати цього дослідження представлені в табл. 4.

Таким чином, очищений білок дійсно взаємодіє з вуглеводами і тому може вважатись по-вноцінним лектином. Тоді ми вирішили спробувати, чи не аглютинує цей лектин еритроцити хоча б у високій концентрації. Еритроцити людини груп О, А і В, а також еритроцити свині і барана у концентрації 10 мг/мл не аглютинувалися, але еритроцити кролика у цій концентрації давали аглютинацію з титром 1:8. Більше того, дослідження

Таблиця 4

Взаємодія лектину гледичії колючої з вуглеводами

№ п/п	Вуглевод	Мінімальна концентрація вуглеводу, що пригнічує преципітацію
1	4-Нітрофеніл- $\beta$ -D-глюкопіранозид	5 мМ
2	4-Нітрофеніл- $\beta$ -D-глюкозамінопіранозид	10 мМ
3	Саліцин (2-гідрокси-метилфеніл- $\beta$ -D-глюкопіранозид)	100 мМ

Примітка: Вуглеводи, які не взаємодіяли з лектином, у таблицю не внесені. До таких відносяться: D-глюкоза, D-фруктоза, D-галактоза, сахароза, мальтоза, лактоза, рафіноза,  $\alpha$ - і  $\beta$ -метил-D-галактозиди, L-рамноза, целобіоза, 2-ацетамідо-D-галактопіранозид та 2-ацетамідо-D-глюкопіранозид, D-маноза, D-тураноза, L-рибоза, мелібіоза,  $\alpha$ -метил-D-манозид, феніл- $\alpha$ -2-ацетамідо-D-глюкопіранозид, 4-нітрофеніл- $\beta$ -D-глюко- та галактопіранозиди, L-фукоза, 4-нітрофеніл- $\alpha$ -L-фукопіранозид.

пригнічення реакції гемаглютинації еритроцитів кролика за допомогою вищезазначених вуглеводів дало такі ж самі результати, що були одержані при дослідженні пригнічення преципітації.

Слід відмітити, що з лектином подібної специфічності ми вже мали справу. При дослідженні вуглеводної специфічності лектинів в екстрактах чотирьох видів хвощів (*Equisetum arvense* L., *E. sylvaticum* L., *E. hyemale* L., *E. tempratelia* Ehrh.) було виявлено, що найкращими інгібіторами їх були 4-нітрофенільні та фенільні похідні D-глюкопіранози [3]. Ці лектини аглютинували еритроцити кролика в невисокому титрі і не аглютинували еритроцити людини. Тоді ми не змогли цей лектин віднести повною мірою до будь-якої з груп лектинів відповідно до існуючої класифікації. Пощук лектинів подібної специфічності серед літературних джерел виявив ще один подібний лектин. Із соку винограду афінною хроматографією на р-амінофеніл- $\beta$ -D-глюкозид-агарозі очищено лектин, який не пригнічувався моно- і дисахаридами, але р-нітрофеніл- $\beta$ -D-глюкопіранозид був сильним інгібітором активності [11]. Таким чином, можна стверджувати, що група D-манозо-специфічних лектинів може бути поповнена ще однією підгрупою, основними відмінностями якої від існуючих є відсутність взаємодії цих лектинів з D-глюкозою та D-манозою і взаємодія з р-нітрофеніл- $\beta$ -D-глюкопіранозидом або подібними до нього вуглеводами або глікозидами. Такі лектини не аглютинують еритроцити людини, але можуть слабко аглютинувати еритроцити кролика. До цієї підгрупи лектинів можна віднести щонайменше три вищеперераховані.

Слід звернути увагу ще на одну проблему, яка випливає з цього дослідження, що може бути цікавою для фітохімії. У рослинах є доволі поширеними глікозиди, які мають два або більше вуглеводних ланцюги, приєднані в різних місцях аглікону. Диглікозиди (значно рідше триглікозиди) характерні для сапонінів, антраглікозидів та флавоноїдів. Прикладом останніх можуть бути хоча б сенозиди А і В, деякі глікозиди крушини, мильнянки лікарської, плюща звичайного тощо [5, 12]. Всі ці глікозиди можуть потенційно преципітуватись лектинами відповідної специфічності, адже немає різниці у принциповій будові між ристоміцином як глікозидом та рослинними глікозидами. Це може бути використане з практичною метою, з одного боку, для розділення диглікозидів і моноглікозидів, а з другого — для їхнього аналізу. Серйозними ускладненнями на цьому шляху може бути можлива неспецифічна взаємодія лектинів з агліконами глікозидів та відсутність лектинів необхідної вуглеводної специфічності. Дійсно, в літературі описано дуже мало лектинів, які взаємодіють з тими вуглеводами, які зазвичай присутні у диглікозидах. Наприклад, у

сенозидах А і В присутня D-глюкоза, зв'язана з агліконом  $\beta$ -глікозидним зв'язком, тоді як більшість відомих на сьогодні лектинів реагує лише з D-глюкозою, пов'язаною  $\alpha$ -глікозидним зв'язком [1]. У той же час, аналізуючи наші попередні дослідження та дослідження інших авторів, можна прийти до переконання, що такі лектини у природі існують, і, можливо, у рослинах вони є переважаючими. Незнайдення їх у природі пояснюється невідповідністю тест-систем, які звичайно використовуються для виявлення лектинів. Наука про лектини нараховує трохи більше 100 років і основним напрямком її розвитку за цей період була передусім гістохімія, імунологія, онкологія, тому і цілеспрямований пошук лектинів вівся в саме цьому напрямку. В той же час величезний потенціал застосування лектинів у фітохімічних дослідженнях поки що залишається нерозкритим.

### ВИСНОВКИ

1. Досліджено взаємодію глікопептидного антибіотика ристоміцину сульфату з лектинами та

деякими білками нелектинової природи. Встановлено, що ристоміцину сульфат у високих концентраціях здатний преципітувати більшість лектинів та цілий ряд білків нелектинової природи.

2. Лектини, специфічні до D-глюкози та D-манози, здатні осаджувати ристоміцину сульфат у нижчих концентраціях унаслідок специфічної взаємодії з вуглеводною частиною молекули антибіотика. Преципітація білків ристоміцином пояснюється взаємодією з агліконом ристоміцину, вона може пригнічуватись деякими амінокислотами, доданими до реакційної суміші.

3. Ристоміцину сульфат може бути використаний для виявлення та очищення лектинів, які не виявляються традиційним методом гемаглютинації. За допомогою преципітації ристоміцином вдалось очистити новий лектин, неописаний раніше в літературі, який відноситься до нової підгрупи лектинів.

4. Преципітація ристоміцину лектинами може розглядатись як модель преципітації лектинами рослинних диглікозидів.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Антонюк В.О. *Лектини та їх сировинні джерела*. — Львів: ПП “Кварт”, 2005. — 554 с.
2. Антонюк Л.Я., Антонюк В.О., Ладна Л.Я. // *Фармац. журн.* — 1985. — №6. — С. 54-57.
3. Антонюк В.О., Дубицький О.Л. // *Укр. біохім. журн.* — 2002. — Т. 74, №3. — С. 93-96.
4. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. *Клиническая фармакология и фармакотерапия: Руковод. для врачей*. — М., 1997. — 532 с.
5. Ковалев В.М., Павлій О.І., Ісакова Т.І. *Фармакогнозія з основами біохімії рослин*. — Х.: Пратор, 2000. — 704 с.
6. Луцік М.Д., Панасюк Е.Н., Антонюк В.А. и др. *Методы исследования углеводной специфичности лектинов: Метод. рекоменд.* — Львов, 1983. — 20 с.
7. Маурер Г. *Диск-електрофорез*. — М.: Мир, 1971. — С. 55-102.
8. Навашин С.М., Фоміна И.П. *Справочник по антибиотикам*. — М.: Медицина, 1974. — 416 с.
9. Смирнова И.Г., Катруха Г.С., Денисова И.В. // *Вестник Московского ун-та. Сер. 2. Химия*. — 2000. — Т. 4, №2. — С. 75-88.
10. Франклін Т., Сноу Дж. *Біохімія антимікробного дії*. — М., 1984. — 432 с.
11. Berthier L., Marchal R., Debray H. // *J. Agric. Food Chem.* — 1999. — Vol. 47, №6. — P. 2193-2197.
12. Bruneton J. *Pharmacognosy Phytochemistry Medicinal Plants. 2<sup>nd</sup> Ed.* — London. — Paris. — New York, 1999. — 1120 p.
13. Kabat E.A., Mayer M.M. *Experimental Immunoochemistry*. — Illinois, USA: Charles Thomas Publisher, 1964. — 690 p.

УДК 615.332: 547.963.1

### ІССЛЕДОВАННЯ ВЗАЙМОДЕЙСТВІЯ РИСТОМІЦИНА СУЛЬФАТА С ЛЕКТИНАМИ

В.А.Антонюк

Ісследовано взаимодействие гликопептидного антибиотика ристомицина сульфата с лектинами и некоторыми белками нелектиновой природы. Установлено, что ристомицина сульфат при высоких концентрациях способен преципитировать большинство лектинов и ряд белков нелектиновой природы. В то же время лектины, специфичные к D-глюкозе и к D-маннозе могут осаждаться ристомицином при более низких концентрациях вследствие специфического взаимодействия с углеводной частью молекулы антибиотика. Преципитация белков нелектиновой природы ристомицином объясняется взаимодействием с агліконом ристомицина, она может угнетаться некоторыми аминокислотами при добавлении их к реакционной смеси. С помощью преципитации ристомицином удалось очистить лектин с семян гладичии колючей (*Gleditsia triacanthos* L.), ранее неизвестный, который можно отнести к новой подгруппе D-глюкозоспецифичных лектинов. Дискутируется возможность рассмотрения преципитации ристомицина лектинами как модели преципитации лектинами растительных дигликозидов.

UDC 615.332: 547.963.1

### THE INVESTIGATION OF THE RYSTOMYCIN SULPHATE INTERACTION WITH LECTINS

V.A.Antonyuk

The interaction of glycopeptide antibiotic rystomycin sulphate with lectins and some proteins of the non-lectin origin has been studied in the article. We Rystomycin sulphate at high concentrations has been proven to be capable to precipitate most lectins and some proteins of the non-lectin origin. At the same time lectins, with D-glucose and D-mannose specificity may be precipitated by rystomycin at less concentrations because of specific interaction of lectins which are specific to the carbohydrate part of the antibiotic's molecule. The precipitation of proteins of the non-lectin origin by rystomycin sulphate can be explained by the interaction with rystomycin aglycone; it can be inhibited by some aminoacids after their adding to the reaction mixture. Using rystomycin sulphate precipitation we succeeded in purifying a lectin from *Gleditsia triacanthos* L. seeds previously unknown. It can be referred to a new subgroup of D-glucose-specific lectins. A possibility of studying the rystomycin precipitation by lectins as a model of lectin- plant diglycoside precipitation is being discussed.

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

УДК 615.07:615322

## ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ МАЗІ НА ОСНОВІ ПРИРОДНИХ АНТИСЕПТИКІВ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ

І.М. Набока, В.Г. Дем'яненко, Н.І. Філімонова, О.Г. Гейдеріх, Г.І. Кабачний

Національний фармацевтичний університет

**На доклінічному рівні досліджена лікувально-профілактична ефективність мазі на основі діючих речовин ліпофільного екстракту горіха волоського, хлорофіліпту та ектерициду при моделюванні гнійної інфекції, спричиненої грампозитивними і грамнегативними піогеноутворюючими мікроорганізмами, їх асоціаціями і мікстами з зачлененням *C. albicans*. За отриманими результатами хіміотерапевтичних випробувань доведена перспективність застосування мазі при лікуванні вогнищ гнійно-некротичної інфекції та опікової хвороби.**

Згідно з об'єктивно доведеним ВООЗ статистичним аналізом інфекційно-алергічним і гнійно-запальним захворюванням шкіри та слизових оболонок сумарно належить значуча питома вага у загальному визначенні сучасної клінічної патології [1, 7, 8, 9, 10, 14].

За опрацьованою технологією хіміотерапевтичних досліджень використана комплексна антисептична мазь на основі природних антисептиків, в якості діючих речовин якої використані ліпофільний екстракт горіха волоського, хлорофіліпту та ектерициду [2, 3, 4, 11, 12, 15].

### Експериментальна частина

Випробування хіміотерапевтичних властивостей досліджуваної антисептичної мазі здійснювалось в умовах моделювання у білих мишей середньою масою 18-20 г локалізованої гнійної інфекції і осередкової опікової хвороби. В якості збудників відповідних та змішаних культур використані піогеноутворюючі референтні штами *S.aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC, *P. aeruginosa* ATCC, *C. albicans* ATCC.

Локалізовану гнійну інфекцію у білих мишей відтворювали шляхом відповідного підшкірного зараження обраними збудниками у дозах, що закономірно забезпечують виникнення локалізованого вогнища запалення через 24-48 год після інфікування [5, 13].

При моделюванні обмеженого вогнища опікової хвороби у білих мишей використана мето-

дика, заснована на апаратурному застосуванні спеціального пристрою [6].

### Результати та їх обговорення

В якості збудників локалізованої гнійної інфекції, попередньо відтвореної у білих мишей шляхом підшкірного зараження, відповідно використані завісі добових агарових культур *S.aureus*, *E. coli*, *P.aeruginosa* у відтитрованих за DLM дозах, їх штучні подвійні змішані культури, а також потрійні — відтворені з додатковим зачлененням *C. albicans*.

Лікування піддослідних тварин здійснено, починаючи з дня зараження, шляхом щодобового двократного змазування зони інфекту досліджуваною антисептичною маззю. Контролем служили рівноцінні за кількісним представництвом групи нелікованих тварин. Хіміотерапевтичні властивості досліджуваної мазі оцінені у порівнянні з нелікованим контролем у відповідності з Г.М.Першиним (1959) за наступними показниками: відсутність ознак запалення; інфільтрати або/та мікронекрози (+); некрози розміром 3-5 мм (++) ; некрози розміром 6-10 мм (+++); великі некрози з абсцесами (++++); груповий показник ураженості, що встановлюється у перерахунку на 1 тварину загальних проявів запалення.

За отриманими результатами доведено, що в умовах моноетіологічного моделювання у білих мишей локалізованої гнійної інфекції на користь підтвердження значущої хіміотерапевтичної ефективності досліджуваної антисептичної мазі сукупно свідчило наступне: профілактична здатність у попередженні виникнення вогнищ гнійного запалення у 10-30% інфікованих тварин; добрякісна динаміка у розвитку індукованого вогнища запалення, що у переважній більшості лікованих тварин виявилася лише початковими ознаками інфільтратів і мікронекрозів; задовільні групові показники зареєстрованого ураження, що за абсолютною рівнями становили 1,3-3,5 та у порівнянні з контролем поступались останнім у середньому у 2,6 рази (табл. 1).

Одночасно при етіологічному відтворенні локалізованого вогнища запалення шляхом вико-

Таблиця 1

## Лікувально-профілактичні властивості комплексної антисептичної мазі при локалізованій гнійній інфекції білих мишей

Показник	Збудники локалізованої гнійної інфекції													
	S.aureus		E. Coli		P.aeruginosa		S.aureus + E. Coli		S.aureus + P.aeruginosa		S.aureus + E. coli + C. Albicans		S.aureus + P.aeruginosa + C. Albicans	
	дослід	контроль	дослід	контроль	дослід	контроль	дослід	контроль	дослід	контроль	дослід	контроль	дослід	контроль
Кількість мишей у групі	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Динаміка проявів запалення:														
відсутність ознак запалення	3	0	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
інфільтрати та мікронекрози (+)	7	10	8	10	9	10	10	10	10	10	10	10	10	10
некрози 5-7 мм (++)	5	10	4	10	9	10	10	10	10	10	10	10	10	10
некрози 6-10 мм (+++)	2	10	2	5	3	8	5	7	4	10	3	8	5	10
великі некрози і абсцеси (++++)	0	2	0	3	0	4	2	5	4	6	3	6	4	7
Груповий показник ураження	1,7	6,8	2,2	5,7	3,5	7,0	5,3	7,1	5,8	8,4	5,1	8,2	6,1	8,8

ристання для зараження змішаних культур *S.aureus* з *E. coli* та *S.aureus* з *P.aeruginosa* лікувально-профілактичний потенціал досліджуваної мазі виявився дещо зменшеним. За таких умов індукування досліджувана мазь не виявила профілактичної здатності у попередженні виникнення інфекційно залежних ознак запалення. Разом з цим при зараженні змішаною культурою *S.aureus* з *E. coli* великі некрози і абсцеси відмічені лише у 20% піддослідних тварин, а при зараженні сумішшю *S.aureus* з *P.aeruginosa* — відповідно у 40% лікованих білих мишей. Для переважної більшості лікованих тварин обох груп максимальною клінічною ознакою стало формування некрозів розміром 6-10 мм при групових показниках ураження 5,3 та 5,8 (табл. 1).

Таким чином, у підсумковому завершенні здійсненого аналізу отриманих результатів правомірно

дійти висновку про те, що досліджувана комплексна мазь на основі природних антисептиків перспективна для лікувально-профілактичного застосування при гнійно-запальних ураженнях шкіри.

У відповідності до запланованої програми досліджень у наступній серії експериментів були випробувані лікувально-профілактичні властивості комплексної антисептичної мазі на моделі локалізованої опікової травми, що відповідно була відтворена термічним пристроєм у білих мишей. Враховуючи, що клініко-патогенетичний перебіг опіків, як правило, інфекційно ускладнюється піогеноутворюючими представниками опортуністичних мікроорганізмів, а саме найчастіше синьогнійною паличкою, результати хіміотерапевтичного експерименту оцінені шляхом співставлення лікувально-профілактичних ефектів від дво-кратного щодобового застосування мазі на моде-

Таблиця 2

## Протиопікові властивості комплексної антисептичної мазі в експерименті

Показник	Варіанти відтвореної опікової травми			
	асептична		інфекційно ускладнена	
	дослід	контроль	дослід	контроль
Кількість білих мишей у групі	10	10	10	10
Вихідний розмір опіку, $\text{мм}^2$	100	100	100	100
Спонтанне або індуковане гнійно-некротичне ускладнення виразкового опіку	2	10	4	10
Конгестивні абсцеси	0	4	1	7
Септикопіемія з летальним перебігом	0	0	0	3

лях паралельного відтворення асептичних і інфекційно обтяжених синьогнійно паличкою локалізованих опіків.

Встановлено, що в умовах асептичного моделювання у білих мишей локалізованого опіку профілактичні властивості мазі виявились попередженням у 80% випадків інфекційних ускладнень, а на лікувальному — запобіганням виникнення конгестивних абсцесів, септикопіемічних ускладнень і загоєнням відтвореного опіку у наступні 3-4 доби від початку лікування (табл. 2). У свою чергу, в умовах штучного інфікування відтвореного опіку завіссю синьогнійної палички антимікробні властивості комплексної мазі на основі технологічно поєднаних природних антисептиків виявились слідовими деконтамінаційними ефектами у 60% піддослідних тварин з попередженням гнійно-некротичних ускладнень і реєстрованим виникненням конгестованого абсцесу лише у 1 лікованої тварини. Одночасно місцеве застосування досліджуваної мазі у 100% попереджувало виникнення септикопіемічних ускладнень з летальним перебігом і середніми термінами загоєння відтвореної травми через 5-6 днів від початку лікування (табл. 2).

## ВИСНОВКИ

1. На рівні здійсненого хіміотерапевтичного аналізу в експерименті підтвердженні перспективні лікувально-профілактичні властивості комплексної антисептичної мазі при локалізованій гнійно-некротичній інфекції.

2. Доведено, що завдяки пріоритетно і супутньо притаманним фармакологічним властивостям ліпофільний екстракт горіха волоського, хлорофіліп і ектерицид у технологічному поєднанні синергідно взаємопотенціюють антимікробну, протизапальну і репаративну активність діючих речовин у складі мазі.

3. За антимікробними властивостями досліджувана мазь забезпечує виражені лікувально-профілактичні ефекти при відповідному етіологічному моделюванні гнійної інфекції грампозитивними, грамнегативними піогеноутворюючими мікроорганізмами, їх асоціаціями, а також мікстами з додатковим зачлененням *C. albicans*.

4. За притаманними протизапальними і репаративними хіміотерапевтичними властивостями досліджувана мазь забезпечує при лікуванні ефективне загоєння як осередків гнійно-некротичного запалення, так і локалізованих варіантів вогнищ опікової хвороби.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Жадинский Н.В. // Травма. — 2000. — Т. 1, №1. — С. 63-67.
2. Ковальова Т.М., Башура О.Г., Кисельова Н.П. та ін. // ФАР. — 2002. — №1. — С. 57-60.
3. Красильников А.А., Гудкова Е.И., Рябцева Н.Л. // Вісник Вінницького держ. ун-ту. — 2000. — Т. 4, №2. — С. 315-316.
4. Малоштан Л.М., Башура О.Г., Ковальова Т.М. // Клінічна фармація. — 2001. — Т. 5, №3. — С. 71-74.
5. Методы экспериментальной химиотерапии / Под ред. Г.Н.Першина. — М.: Медицина, 1959. — С. 121-126.
6. Минухин В.В., Шамрай В.Г., Губина-Вакулик Т.Н. и др. // Мед. реферат. журн. - 1985. — Разд. 4, №12. — Пул. 3621. — С. 66.
7. Трутяк І.Р. Інфекційні ускладнення ран. — Львів: Інтелект плюс, 1999. — 124 с.
8. Alteyr P. Wound Healing and Skin Physiologiy. — Berlin: Springer, 1995. — 717 p.
9. Anstey A.V. // J. Am. Accad. Dermatol. — 1997. — Vol. 36, №5. — P. 802.
10. Callen J.P. // Lancet. — 1998. — Vol. 21, №5. — P. 581-585.
11. Edvards V.M. // Infect immune. — 1997. — Vol. 65, №26. — P. 2346-2352.
12. Ferrara A. // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. — 1997. — Vol. 17, №7. — P. 535-537.
13. Manual of clinical microbiology / Ed. P.R.Murray. — Washington: ASM Press, 1998. — 1480 p.
14. Pedrea Remington F. Methicillin-resistant staphylococcal infections. — Proceed of Western Pasific Congr. Chemother. Infect. — 1996. — P. 162-164.
15. Verma A. // Natl. Med. J. India. — 1997. — Vol. 10, №5. — P. 255.

УДК 615.07:615322

ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА МАЗИ НА ОСНОВЕ ПРИРОДНЫХ АНТИСЕПТИКОВ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ

И.М.Набока, В.Г.Демьяненко, Н.И.Филимонова, О.Г.Гейдерих, Г.И.Кабачный

На доклиническом уровне исследована лечебно-профилактическая эффективность мази на основе действующих веществ липофильного экстракта ореха грецкого, хлорофиллита и эктерицида при моделировании гнойной инфекции, вызванной грамположительными и грамотрицательными патогенообразующими микроорганизмами и ассоциациями и микстами с вовлечением *C. albicans*. По полученным результатам химиотерапевтических исследований доказана перспективность применения мази при лечении очагов гнойно-некротической инфекции и ожоговой болезни.

UDC 615.07:615322

MEDICINAL AND PROPHYLACTIC PROPERTIES OF THE OINTMENT ON THE BASIS OF NATURAL ANTISEPTICS IN THE CONDITIONS OF THE EXPERIMENTAL PYO-INFLAMMATORY PATHOLOGY

I.M.Naboka, V.G.Demyanenko, N.I.Filimonova, O.G.Geyderikh, G.I.Kabachny

The curative and prophylactic efficiency of the ointment based on active substances of the lipophilic extract of walnut, chlorophyllipt and ectericide has been investigated at the pre-clinical level while modeling a purulent infection caused by Gram-positive and Gram-negative pyogenic microorganisms, their associations and mixes involving *C. albicans*. According to the results of the chemotherapeutic research, the perspective of the application of the ointment has been proven in treating the pyo-necrotic infection nidi and burn disease.

## ЗМІСТ

ЮВІЛЕЙ О.І.ТИХОНОВА . . . . .	3
СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН . . . . .	4
СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ТА МІКРОБІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ З-АЛКІЛПОХІДНИХ 2-МЕТИЛХІОЛІН-4-ОНІВ	
І.М.Подольський, І.С.Гриценко, В.О.Зубков, М.М.Велика, Л.Ф.Силаєва . . . . .	4
ХІМІЧНЕ ВИВЧЕННЯ ЛІПОФІЛЬНОЇ ФРАКЦІЇ З КОРЕНЕВИЩ ПІВНИКІВ БОЛОТЯНИХ	
О.О.Затильнікова, С.В.Ковалев, Т.П.Осолодченко . . . . .	9
ХЕМІЛЮМІНESCЕНТНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ГІДРАЗИНОВИХ ПОХІДНИХ ФТАЛАЗИНУ ЗА РЕАКЦІЄЮ З НІТРАТОМ 9-ЦАНО-10-МЕТИЛАКРИДИНЮ	
М.Є.Блажеєвський, П.Л.Миронюк, С.В.Баюрка, С.А.Карпушина, В.І.Степаненко . . . . .	13
РОЗРОБКА МЕТОДИК ІДЕНТИФІКАЦІЯ ТА КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ СУКЦИФЕНАТУ В ТАБЛЕТКАХ	
П.Д.Пашнєв, М.О.Грищенко, Л.Ю.Кліменко . . . . .	17
ВИВЧЕННЯ МЕТОДІВ ІЗОЛЮВАННЯ ДОНОРМІЛУ З ОБ'ЄКТИВ БІОЛОГІЧНОГО ПОХОДЖЕННЯ	
В.В.Болотов, І.М.Іванчук, Л.Ю.Кліменко . . . . .	20
ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТИВ . . . . .	23
ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ СКЛАДНОЇ НАСТОЙКИ "РАВІСОЛ"	
О.І.Тихонов, С.І.Трутєв, О.С.Шпичак . . . . .	23
ВИБІР ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН ДЛЯ ОТРИМАННЯ ТАБЛЕТОК ІНДОМЕТАЦИНУ З ТЮТРИАЗОЛІНОМ МЕТОДОМ ПРЯМОГО ПРЕСУВАННЯ	
Л.І.Кучеренко . . . . .	27
ВИБІР ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН ДЛЯ РОЗРОБКИ КАПСУЛ ДИБАМКУ	
Н.О.Ніколайчук, Є.В.Гладух . . . . .	30
РОЗРОБКА СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ СТОМАТОЛОГІЧНИХ ЛІКУВАЛЬНИХ ПЛІВОК З ДЕКАМЕТОКСИНОМ	
І.С.Гриновець, Т.Г.Калинюк . . . . .	34
ОРГАНІЗАЦІЯ ТА ЕКОНОМІКА ФАРМАЦІЇ . . . . .	37
НАУКОВО-МЕТОДИЧНІ ПІДХОДИ ДО РЕГЛАМЕНТАЦІЇ ДІЯЛЬНОСТІ СПЕЦІАЛІСТІВ ФАРМАЦІЇ	
Л.В.Галій, В.М.Толочко . . . . .	37
ВПРОВАДЖЕННЯ ІНТЕГРОВАНОЇ СИСТЕМИ УПРАВЛІННЯ ТРУДОВИМ ПОТЕНЦІАЛОМ НА ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПІДПРИЄМСТВАХ НА ПІДСТАВІ ВИКОРИСТАННЯ ПРОЦЕСНИХ ТЕХНОЛОГІЙ	
Ю.С.Братішко, О.В.Посилкіна, О.А.Яремчук . . . . .	40
МАРКЕТИНГОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ СВІТОВИХ ТЕНДЕНЦІЙ І АНАЛІЗ ПАТЕНТНО-ЛІЦЕНЗІЙНОЇ СИТУАЦІЇ В ГАЛУЗІ СТВОРЕННЯ НОВИХ ПРОТИГЛАУКОМНИХ ОЧНИХ КРАПЕЛЬ	
О.П.Півень . . . . .	44
ПЕРСПЕКТИВИ СТВОРЕННЯ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ	
І.В.Ковалевська, О.А.Рубан, В.І.Чушев, О.С.Кухтенко, І.В.Трутєв . . . . .	50
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ФАРМАКОЛОГІЯ . . . . .	53
ДОСЛІДЖЕННЯ ІМУНОГЕННОСТІ ХІМІЧНО МОДИФІКОВАНИХ АНТИГЕНІВ — БІОПОЛІМЕРІВ Р. AERUGINOSA	
Н.П.Волянська, Н.І.Городницька, А.В.Мартинов, Т.П.Осолодченко, Є.М.Бабич . . . . .	53
ДОСЛІДЖЕННЯ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ТАБЛЕТОК "АПІТАР" ТА ІХ МІКРОБІОЛОГІЧНА ЧИСТОТА	
О.І.Тихонов, А.Ю.Тимченко, С.А.Грашечкова . . . . .	57
ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРНІ ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ 2-ОКСІОНДОЛІН-3-ГЛЮКСИЛОВОЇ КИСЛОТИ	
С.Ю.Штриголь, О.О.Стіхарний, С.В.Колісник, В.В.Болотов, В.С.Штриголь, Д.Д.Цапко . . . . .	60
БІОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ПРИСИПКИ "ПРОПОЦІД"	
О.Є.Макарова, С.О.Тихонова, О.І.Тихонов, Л.В.Яковleva . . . . .	64
ВИЗНАЧЕННЯ СПЕЦИФІЧНОЇ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ КОМПОЗИЦІЙНИХ ЗАСОБІВ "МАГНЕЛОНГ" І "ГЛУТАМАГ"	
О.О.Ціохцька, О.Л.Дроздов, Р.С.Коритнюк . . . . .	69
ДОСЛІДЖЕННЯ ВЗАЄМОДІЇ РИСТОМІЦИНУ СУЛЬФАТУ З ЛЕКТИНАМИ	
В.О.Антонюк . . . . .	73
ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ МАЗІ НА ОСНОВІ ПРИРОДНИХ АНТИСЕПТИКІВ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ	
І.М.Набока, В.Г.Дем'яненко, Н.І.Філімонова, О.Г.Гейдеріх, Г.І.Кабачний . . . . .	80

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 22.09.2008 р. Формат 60x84 1/8. Папір офсетний. Друк ризографія.  
Умовн. друк. арк. 10,23. Обліков.-вид.арк. 11,87. Тираж 160 прим.

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

## СОДЕРЖАНИЕ

СИНТЕЗ, ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ И МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА 3-АЛКИЛПРОИЗВОДНЫХ 2-МЕТИЛХИНОЛИН-4-ОНОВ	
И.Н.Подольский, И.С.Грищенко, В.А.Зубков, М.М.Великая, Л.Ф.Силаева	4
ХИМИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ЛИПОФИЛЬНОЙ ФРАКЦИИ ИЗ КОРНЕВИЩ ИРИСА БОЛОТНОГО	
О.А.Затыльникова, С.В.Ковалев, Т.П.Осолодченко	9
ХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНТНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ГИДРАЗИНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ФТАЛАЗИНА ПО РЕАКЦИИ С НИТРАТОМ 9-ЦИАНО-10-МЕТИЛАКРИДИНИЯ	
Н.Е.Блажеевский, П.Л.Миронюк, С.В.Баюрка, С.А.Карпушина, В.И.Степаненко	13
РАЗРАБОТКА МЕТОДИК ИДЕНТИФИКАЦИИ И КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ СУКЦИФЕНАТА В ТАБЛЕТКАХ	
П.Д.Пашнев, М.А.Грищенко, Л.Ю.Клименко	17
ИЗУЧЕНИЕ МЕТОДОВ ИЗОЛИРОВАНИЯ ДОНОРМИЛА ИЗ ОБЪЕКТОВ БИОЛОГИЧЕСКОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ	
В.В.Болотов, И.М.Иванчук, Л.Ю.Клименко	20
ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ СЛОЖНОЙ НАСТОЙКИ "РАВИСОЛ"	
А.И.Тихонов, С.И.Трутаев, О.С.Шпичак	23
ВЫБОР ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ТАБЛЕТОК ИНДОМЕТАЦИНА С ТИОТРИАЗОЛИНОМ МЕТОДОМ ПРЯМОГО ПРЕССОВАНИЯ	
Л.И.Кучеренко	27
ВЫБОР ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ КАПСУЛ ДИБАМКА	
Н.А.Николайчук, Е.В.Гладух	30
РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЛЕЧЕБНЫХ ПЛЕНОК С ДЕКАМЕТОКСИНОМ	
И.С.Гриновец, Т.Г.Калынюк	34
НАУЧНО-МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К РЕГЛАМЕНТАЦИИ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ СПЕЦИАЛИСТОВ ФАРМАЦИИ	
Л.В.Галий, В.М.Толочко	37
ВНЕДРЕНИЕ ИНТЕГРИРОВАННОЙ СИСТЕМЫ УПРАВЛЕНИЯ ТРУДОВЫМ ПОТЕНЦИАЛОМ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕДПРИЯТИЯХ НА ОСНОВЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРОЦЕССНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ	
Ю.С.Братишко, О.В.Посылкина, А.А.Яремчук	40
МАРКЕТИНГОВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ МИРОВЫХ ТЕНДЕНЦИЙ И АНАЛИЗ ПАТЕНТНО-ЛИЦЕНЗИОННОЙ СИТУАЦИИ В ОБЛАСТИ СОЗДАНИЯ НОВЫХ ПРОТИВОГЛАУКОМНЫХ ГЛАЗНЫХ КАПЕЛЬ	
Е.П.Пицень	44
ПЕРСПЕКТИВЫ СОЗДАНИЯ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ	
И.В.Ковалевская, Е.А.Рубан, В.И.Чуешов, А.С.Кухтенко, И.В.Трутаев	50
ИССЛЕДОВАНИЕ ИММУНОГЕННОСТИ ХИМИЧЕСКИ МОДИФИЦИРОВАННЫХ АНТИГЕНОВ — БИОПОЛИМЕРОВ P. AERUGINOSA	
Н.П.Волянская, Н.И.Городницкая, А.В.Мартынов, Т.П.Осолодченко, Е.М.Бабич	53
ИССЛЕДОВАНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ТАБЛЕТОК "АПИТАР" ИХ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ЧИСТОТА	
А.И.Тихонов, А.Ю.Тимченко, С.А.Гращенко	57
ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРНЫЕ СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ 2-ОКСИНДОЛИН-3-ГЛИОКСИЛОВОЙ КИСЛОТЫ	
С.Ю.Штырголь, О.О.Стихарный, С.В.Колесник, В.В.Болотов, В.С.Штырголь, Д.Д.Цапко	60
БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИСЫПКИ "ПРОПОЦИД"	
О.Е.Макарова, С.А.Тихонова, А.И.Тихонов, Л.В.Яковleva	64
ОПРЕДЕЛЕНИЕ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ КОМПОЗИЦИОННЫХ СРЕДСТВ "МАГНЕЛОНГ" И "ГЛУТАМАГ"	
Е.А.Цихотская, А.Л.Дроздов, Р.С.Коритнюк	69
ИССЛЕДОВАНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ РИСТОМИЦИНА СУЛЬФАТА С ЛЕКТИНАМИ	
В.А.Антонюк	73
ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА МАЗИ НА ОСНОВЕ ПРИРОДНЫХ АНТИСЕПТИКОВ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ	
И.М.Набока, В.Г.Демьяненко, Н.И.Филимонова, О.Г.Гейдерих, Г.И.Кабачный	80

## CONTENTS

THE SYNTHESIS, PHYSICO-CHEMICAL AND MICROBIOLOGICAL PROPERTIES OF 3-ALKYLDERIVATIVES OF 2-METHYLQUINOLIN-4-ONES	
I.N.Podolsky, I.S.Gritsenko, V.A.Zubkov, M.M.Velikaya, L.F.Silayeva	4
THE CHEMICAL STUDY OF THE LIPOPHILIC FRACTION FROM YELLOW IRIS RHIZOMES	
O.A.Zatylnikova, S.V.Kovalyov, T.P.Osolochnko	9
CHEMILUMINESCENCE DETERMINATION OF HYDRAZINE DERIVATIVES OF PHTALAZINE BY THE REACTON WITH 9-CYANO-10-METHYLACRIDINIUM NITRATE	
N.Ye.Blaizevsky, P.L.Mironyuk, S.V.Bayurka, S.A.Karpushina, V.I.Stepanenko	13
THE ELABORATION OF THE IDENTIFICATION AND QUANTITATIVE DETERMINATION METHODS FOR SUCCIPHENATE IN TABLETS	
P.D.Pashnev, M.A.Grishchenko, L.Yu.Klimenko	17
THE STUDY OF DONORMIL ISOLATION METHODS FROM THE OBJECTS OF BIOLOGICAL ORIGIN	
V.V.Bolotov, I.M.Ivanchuk, L.Yu.Klimenko	20
THE PHYSICAL AND CHEMICAL STUDY OF THE "RAVISOL" COMPLEX TINCTURE	
A.I.Tikhonov, S.I.Trutaev, O.S.Shpichak	23
THE CHOICE OF AUXILIARY SUBSTANCES FOR MANUFACTURING INDOMETACINE TABLETS WITH THIOTRIAZOLINE BY THE DIRECT COMPRESSION METHOD	
L.I.Kucherenko	27
THE CHOICE OF AUXILIARY SUBSTANCES FOR DEVELOPING DIBAMK CAPSULES	
N.A.Nikolaychuk, Ye.V.Gladukh	30
ELABORATION OF THE COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF DENTAL MEDICINAL FILMS WITH DECAMETHOXINUM	
I.S.Grynovets, T.G.Kalynuk	34
THE SCIENTIFIC AND METHODOLOGICAL APPROACH TO REGULATION OF THE ACTIVITY OF SPECIALISTS IN PHARMACY	
L.V.Galy, V.M.Tolochko	37
INTRODUCTION OF THE INTEGRATED CONTROL LABOUR POTENTIAL SYSTEM AT PHARMACEUTICAL ENTERPRISES ON THE BASIS OF USING THE PROCESS TECHNOLOGIES	
Yu.S.Bratishko, O.V.Posylkina, A.A.Yaremcuk	40
MARKETING RESEARCH OF THE WORLD TENDENCIES AND ANALYSIS OF THE PATENT-LICENSE SITUATION IN THE FIELD OF CREATING NEW ANTIGLAUCOMA EYE DROPS	
Ye.P.Piven'	44
PROSPECTIVES OF CREATING NEW MEDICINES FOR TREATING CARDIOVASCULAR DISEASES SYSTEM	
I.V.Kovalevskaia, Ye.A.Ruban, V.I.Chuyeshov, A.S.Kukhtenko, I.V.Trutayev	50
RESEARCH OF IMMUNOGENICITY OF CHEMICALLY MODIFIED ANTIGENS — BIOPOLYMERS FROM P. AERUGINOSA	
N.P.Volyanskaia, N.I.Gorodnitskaya, A.V.Martynov, T.P.Osolochnko, Ye.M.Babich	53
THE RESEARCH OF THE PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF API TAR TABLETS AND THEIR MICROBIOLOGICAL PURITY	
A.I.Tikhonov, A.Yu.Timchenko, S.A.Grashchenkova	57
THE CEREBROPROTECTIVE PROPERTIES OF 2-OXOINDOLIN-3-GLYOXYLIC ACID DERIVATES	
S.Yu.Shtyrgol, O.O.Stikharny, S.V.Kolesnik, V.V.Bolotov, V.S.Shtyrgol, D.D.Tsapko	60
THE BIOLOGICAL RESEARCH OF PROPOCID POWDER	
O.Ye.Makarova, S.A.Tikhonova, A.I.Tikhonov, L.V.Yakovleva	64
DETERMINATION OF THE SPECIFIC PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF THE COMPOSITION MEDICINES "MAGNELONG" AND "GLUTAMAG"	
Ye.A.Tsikhotskaya, A.L.Drozdov, R.S.Korytnyk	69
THE INVESTIGATION OF THE RYSTOMYCIN SULPHATE INTERACTION WITH LECTINS	
V.A.Antonyuk	73
MEDICINAL AND PROPHYLACTIC PROPERTIES OF THE OINTMENT ON THE BASIS OF NATURAL ANTISEPTICS IN THE CONDITIONS OF THE EXPERIMENTAL PYO-INFLAMMATORY PATHOLOGY	
I.M.Naboka, V.G.Demyanenko, N.I.Filimonova, O.G.Geyderikh, G.I.Kabachny	80