

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ВІСНИК 
ФАРМАЦІЇ

NEWS
OF PHARMACY

№1(61)2010

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, С.М.Дроговоз,
Т.В.Жукова (*відповідальний секретар*), І.А.Зупанець,
Б.С.Зіменковський, С.М.Коваленко, Н.М.Кононенко,
О.М.Котенко (*директор видавництва*), З.М.Мнушко,
В.Д.Орлов, М.Ф.Пасічник, І.М.Перцев, Б.А.Самура,
А.М.Сердюк, Ю.П.Спіженко, В.М.Толочко

Редакційна рада:

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

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

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

Рекомендовано Вченою радою Національного фармацевтичного університету
(протокол №7 від 26.02.2010 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)

ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

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

УДК 615.015.32:615.014.2

ТЕОРЕТИЧНІ АСПЕКТИ РОЗРОБКИ ПРОЕКТУ МЕТОДИЧНИХ РЕКОМЕНДАЦІЙ “ВИМОГИ ДО ВИГОТОВЛЕННЯ НЕСТЕРИЛЬНИХ ГОМЕОПАТИЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В УМОВАХ АПТЕК”

О.І.Тихонов, С.О.Тихонова, О.О.Гайдукова, Г.Б.Юр'єва, В.П.Черненко

Національний фармацевтичний університет

Представлений аналіз підходів та особливості аптечного виготовлення гомеопатичних лікарських засобів. Обґрунтована необхідність розробки та впровадження методичних рекомендацій “Вимоги до виготовлення нестерильних гомеопатичних лікарських засобів в умовах аптек”.

Виробництво ліків та їх якість органічно пов'язані, оскільки якість фармацевтичної продукції формується при здійсненні технологічних процесів.

Державне нормування виробництва лікарських препаратів являє собою комплекс вимог, які узаконені відповідними документами щодо якості субстанцій, допоміжних речовин та матеріалів, технологічного процесу і лікарських засобів як готового продукту. Недостатньо обґрунтований склад лікарського засобу, приготування його без дотримання особливостей технології або дозування можуть призвести до зниження чи втрати лікувального ефекту, або навіть появи токсичної дії препарату. Тому дуже важливим є державне нормування виробництва та якості лікарських засобів [8].

В останні роки спостерігається інтенсивний розвиток гомеопатії у всьому світі. Формуються не тільки напрямки гомеопатії за профілем використання (класична гомеопатія, антропософська гомеопатія, ветеринарна гомеопатія), але й наукові напрямки гомеопатичної фармації: технологія лікарських форм та препаратів; стандартизація та контроль якості гомеопатичних лікарських засобів (ГомЛЗ); гомеопатична фармакогнозія; гомеопатична фармакологія; організація гомеопатичного виробництва та економіка [5]. За останнє десятиліття вітчизняна гомеопатична фармація вийшла на новий більш високий рівень. Значущою подією був вихід в рамках ДФУ 1 вид. доп. 1 трьох

загальних статей: “Гомеопатичні лікарські засоби”, “Лікарська рослинна сировина для гомеопатичних лікарських засобів”, “Матричні настойки для гомеопатичних лікарських засобів” [1]. Крім того, з 01.01.2010 р. вступає в силу ДФУ 1 вид. доп. 3, яке містить загальну статтю “Методи приготування гомеопатичних базисних препаратів і потенціювання”. Також було розроблено проект “Української номенклатури монокомпонентних гомеопатичних лікарських засобів”.

Але, незважаючи на це, на теперішній час однією з проблем практичної гомеопатії є те, що діяльність гомеопатичних аптек регулюється рядом нормативних документів для аптечних закладів загального профілю — відповідними наказами МОЗ України, що регламентують виробничі процеси: санітарні вимоги до приміщень, обладнання, персоналу, технологічні стадії, упаковку, маркування та контроль якості ліків [3, 4]. Але вони не враховують специфіку, пов'язану з виготовленням та контролем якості гомеопатичних лікарських препаратів (ГомЛП).

Таким чином, очевидною є потреба вітчизняної гомеопатичної фармації у розробці нормативної документації, що регламентує процес виготовлення і контроль якості ГомЛЗ. З цією метою нами було складено проект методичних рекомендацій “Вимоги до виготовлення нестерильних гомеопатичних лікарських засобів в умовах аптек” з урахуванням основних положень Належної аптечної практики та специфіки виготовлення ГомЛП.

При розробці методичних рекомендацій були враховані основні положення, викладені в ДФУ, Європейській фармакопеї, Німецькій гомеопатичній фармакопеї, керівництві В. Швабе, “Вимогах до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек”, затверджених наказом МОЗ Ук-

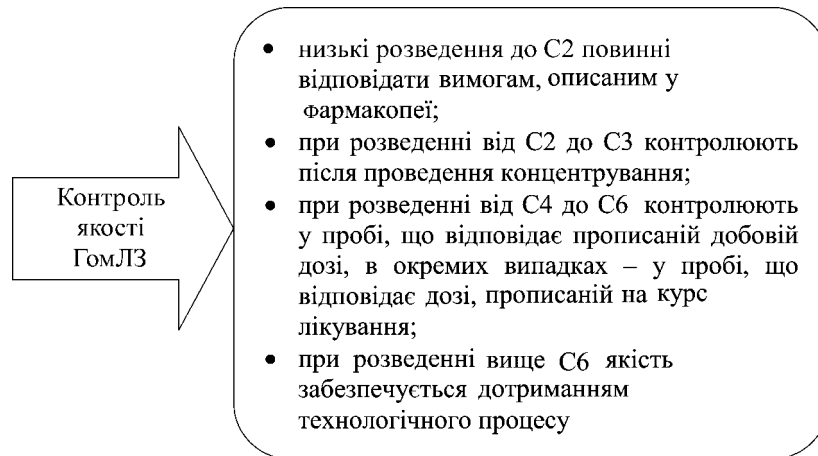


Рис. 1. Особливості контролю якості ГомЛЗ.

раїни від 03.08.05 р. №391, в інших нормативних документах та фаховій гомеопатичній літературі.

Нами були вивчені та проаналізовані різні джерела інформації та встановлено, що виготовлення ГомЛЗ має відмінності та специфічні особливості стосовно контролю якості, вимог до персоналу, приміщень та обладнання, технологічного процесу, лікарських та допоміжних речовин, упаковки, оформлення документації тощо [1, 2, 5, 10-12, 15, 16].

Контроль якості. Аналізуючи дані зарубіжних гомеопатичних фармакопей, тимчасових фармакопейних статей та іншої нормативної документації, ми виявили відмінності у контролі якості різних лікарських форм, що застосовуються в гомеопатії та алопатії. Слід відмітити, що “активною субстанцією” лікарських форм для гомеопатичного застосування є розведення або тритурації вихідних гомеопатичних базисних препаратів — “стоків”, у той час як для алопатичних лікарських засобів — це субстанції. Також ГомЛП можуть містити речовини у високих розведеннях, тому вимоги до контролю їх якості будуть залежати від вмісту в них активних речовин, а саме ступеня розведення [1].

У зв’язку з вищенаведеним особливого значення набуває контроль якості вхідної сировини, так як у готовому препараті не завжди можливим є проведення якісного та кількісного визначення діючих речовин (рис. 1).

Персонал. У зв’язку з обмеженими можливостями (в деяких випадках взагалі неможливо) при проведенні якісного та кількісного контролю готової продукції особлива увага надається навчання персоналу в гомеопатичній аптеці (відділі), яке

адаптоване до практики самоконтролю та самоперевірки на всіх етапах виробництва ГомЛП [5, 6].

Приміщення та обладнання. У спеціалізованих джерелах інформації зазначається, що при виробництві гомеопатичних препаратів слід уникати використання металевих пристроїв та обладнання, яке випромінює електромагнітні хвилі, а також високотемпературних режимів. Крім того, при дії пахучих та летких речовин зменшується терапевтична активність ГомЛЗ. Тому приміщення для контролю якості повинно розташовуватися окремо від виробничих приміщень і має бути обладнане необхідними приладами та реактивами згідно з вимогами чинних нормативних документів. Виробничі приміщення та приміщення для зберігання (спеціальні матеріальні кімнати) МН, гомеопатичних розведень, готових ГомЛЗ мають бути відділені від площ, де містяться леткі та пахучі речовини, радіо-, електроприбори та інше обладнання та прилади, які випромінюють електромагнітні хвилі [6, 14].

Технологічний процес. Одним з ключових факторів забезпечення високої якості приготування ГомЛП є дотримання технологічного процесу. Виготовлення гомеопатичних ліків суттєво відрізняється від процесу виготовлення алопатичних препаратів. За результатами аналізу фахової літератури встановлено, що при приготуванні ГомЛП використовуються два основних прийоми (рис. 2) [7, 9, 13].

Лікарські та допоміжні речовини. При приготуванні гомеопатичних лікарських форм використовується свіжа рослинна сировина, специфічний набір допоміжних речовин та обмежено вживання антимікробних консервантів. Вибір допоміжних

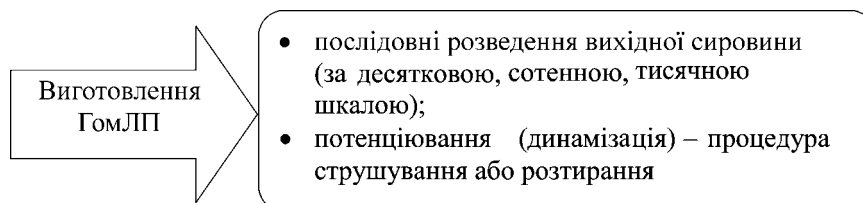


Рис. 2. Особливості аптечного виготовлення ГомЛЗ.



Рис. 3. Особливості оформлення документації на ГомЛЗ.

речовин залежить та лімітується лікарською формою [1].

Документація. Особливою рисою гомеопатичної фармації є специфіка виписування рецептів на ГомЛЗ, заповнення паспорта письмового контролю, оформлення вихідної сировини, внутрішньо-аптечної заготовки та готового лікарського засобу (рис. 3) [5].

Таким чином, ретельне вивчення нормативної документації різних країн світу та джерел спеціалізованої літератури, а також консультація та співпраця з фахівцями у даній сфері дали нам змогу розробити проект методичних рекомендацій “Вимоги до виготовлення нестерильних гомеопатичних лікарських засобів в умовах аптек”. За основу було взято аналогічний документ, затвердже-



Рис. 4. Структура проекту методичних рекомендацій “Вимоги до виготовлення нестерильних гомеопатичних лікарських засобів в умовах аптек”.

ний Наказом МОЗ України №391 від 03.08.2005 р. “Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек”.

З урахуванням отриманої інформації ми пропонуємо наступну структуру проекту методичних рекомендацій (рис. 4).

Вони складаються зі вступу, в якому зазначено сферу їх застосування, наведено нормативні посилання, основні терміни та визначення понять, позначення та скорочення. В основній частині викладено основні положення належної аптечної практики, принципи та загальні вимоги щодо управління якістю, персоналом, приміщень та обладнання, оформлення та ведення документації, технологічного процесу та контролю якості. В додатках наведено інструкції виготовлення гомеопатичних базисних препаратів та різних лікарських форм, приклади технологічних схем та довідкову інформацію.

Таким чином, враховуючи вищенаведене, був розроблений проект методичних рекомендацій “Ви-

моги до виготовлення нестерильних гомеопатичних лікарських засобів в умовах аптек”, які допоможуть в упорядкуванні діяльності вітчизняних фармацевтичних підприємств, установ і організацій, що займаються виробництвом нестерильних ГомЛЗ.

ВИСНОВКИ

1. Вивчено та узагальнено інформацію по виробничій діяльності гомеопатичних аптек (відділів). Виявлено відмінності та специфічні особливості технології, контролю якості, пакування, маркування, зберігання, відпуску нестерильних ГомЛЗ та оформлення документації.

2. Розроблено проект методичних рекомендацій “Вимоги до виготовлення нестерильних гомеопатичних лікарських засобів в умовах аптек”, який містить загальні положення та вимоги щодо управління якістю, персоналом, стосовно приміщень, обладнання, документації, лікарських та допоміжних матеріалів, упаковки, технології та контролю якості нестерильних ГомЛЗ.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Державна фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експериментальний фармакопейний центр”*. — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — Доп. 1. — 2004. — 520 с.
2. *Багірова В.Л., Булаев В.М., Патудин А.В. и др. // Фармація*. — 2003. — №1. — С. 40-43.
3. *Методичні рекомендації “Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек”, затверджені Наказом МОЗ України №391 від 03.08.2005*. — К., 2005.
4. *Наказ МОЗ України від 15.12.2004 №626, зареєстрований в Мін’юсті України 20.12.2004 за №1606/10205 “Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) лікарських засобів в умовах аптеки” (зі змінами та доповненнями)*.
5. *Самылина И.А., Костенникова З.П., Терешина Н.С. и др. // Фармація*. — 2009. — №2. — С. 3-5.
6. *Сергеева О.Ю., Хименко С.В. // Провизор*. — 2001. — №13. — С. 21-23.
7. *Терешина Н.С., Костенникова З.П. // Фармація*. — 2008. — №6. — С. 8-10.
8. *Тихонов А.И., Тихонова С.А., Ярных Т.Г. и др. Основы гомеопатической фармации*. — Х.: Изд-во НФУА; Золотые страницы, 2002. — 574 с.
9. *Швабе В. Гомеопатические лекарственные средства. Руководство по описанию и приготовлению / Пер. с нем.; под ред. В.И.Рыбака*. — М.: Московское научное общество врачей-гомеопатов, 1967. — 373 с.
10. *European Pharmacopoeia*. — 4-th ed. — Strasbourg: Council of Europe, 2003. — Suppl. 5 — 3794 p.
11. *German Homeopathic Pharmacopoeia*. — British Homeopathic Assosiation. — Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag, 1993. — 5401 p.
12. *Homeopathisches Arzneibuch*. — 1. Ausg. Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag, 1985. — 92 p.
13. *John P., Field B., Field R. // Am. J. Health-Syst. Pharm.* — 2006. — Vol. 63, Jan 1. — P. 86-91.
14. *Kayne S. Homeopathic pharmacy*. — Edinburgh: Churchill livingstone, 1997. — 252 p.
15. *Pharmacopoe Francaise*. — 10 ed. — Paris: La Commission Nationally de Pharmacopoe, 1989. — P. 205.
16. *The Homeopathic Pharmacopoeia of the United States*. — Revision Service. — *Officinal Compendium from July 1, 1992*. — P. 134; 1996. — 239 p.

УДК 615.015.32:615.014.2

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗРАБОТКИ ПРОЕКТА МЕТОДИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ “ТРЕБОВАНИЯ К ИЗГОТОВЛЕНИЮ НЕСТЕРИЛЬНЫХ ГОМЕОПАТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В УСЛОВИЯХ АПТЕК”

А.И.Тихонов, С.А.Тихонова, Е.А.Гайдукова, А.Б.Юрьева, В.П.Черненко

Представлен анализ подходов и особенности аптечного изготовления гомеопатических лекарственных средств. Обоснована необходимость разработки и внедрения методических рекомендаций “Требования к изготовлению нестерильных гомеопатических лекарственных средств в условиях аптек”.

UDC 615.015.32:615.014.2

THEORETICAL ASPECTS OF DEVELOPING THE METHODOLOGICAL RECOMMENDATIONS PROJECT “REQUIREMENTS FOR THE FORMULATION OF NON-STERILE HOMOEOPATHIC MEDICINES IN CONDITIONS OF CHEMIST'S SHOPS”

O.I.Tikhonov, S.O.Tikhonova, O.O.Gaydukova, G.B.Yuryeva, V.P.Chernenko

The analysis of approaches and peculiarities of the formulation homeopathic medicines in conditions of chemist's shops have been shown. The necessity of development and introduction of methodical recommendations “Requirements for the formulation of non-sterile homeopathic medicines in conditions of chemist's shops” has been grounded.

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

УДК 615.014.22:619:615.454.1:001.8

РОЗРОБКА СКЛАДУ МАЗІ ДЛЯ ІНТРАМАМАРНОГО ЗАСТОСУВАННЯ У ВЕТЕРИНАРНІЙ МЕДИЦИНІ НА ПІДСТАВІ РЕОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Н.В.Тоцька, Т.Г.Ярних, О.А.Гаркавцева

Національний фармацевтичний університет

На підставі реологічних досліджень розроблено раціональний склад мазі на поліетиленоксидній основі, що буде використовуватись у терапії маститів у корів. Вивчено вплив діючих речовин мазі на реологічні властивості розробленої основи. Встановлено, що при 34°C (передбачувана температура використання мазі) мазь зберігає тиксотропні властивості, її ефективна в'язкість зменшується, що обумовлює її здатність видавлюватись із шприц-тюбиків.

На сьогоднішній день законодавство України визначає нові завдання у справі охорони здоров'я тварин по забезпеченню системи виробництва високоякісних продуктів тваринництва. Найважливішу роль у вирішенні цих завдань відіграють заходи, спрямовані на забезпечення виробництва молока, яке має відповідати міжнародним стандартам якості та безпеки [16].

Мастити у корів наносять більше збитків, ніж усі інші захворювання цих тварин. Відповідно до повідомлень дослідників різних країн кількість корів, хворих на мастит, у 3-5 разів перевищує кількість тварин із клінічними формами інших патологій [8]. При цьому більшість авторів звертає увагу на різні фактори, що сприяють виникненню хвороби.

Мікроорганізми можуть бути безпосередньою причиною як виникнення, так і ускладнення маститів, що виникають у результаті впливу на молочну залозу несприятливих факторів зовнішнього середовища [12]. Від корів, хворих на мастит, виділяються різні патогенні мікроорганізми. Вважається, що найбільш поширені мастити стрептокової і стафілокової етіології [7, 12]. Однак роль різних видів мікроорганізмів у етіології маститів дотепер не з'ясована.

Більш жорсткі вимоги до санітарної якості молока викликають необхідність створення нових, безпечних препаратів і способів їх використання. У зв'язку з цим нами розробляється мазь для інтрамамарного введення на поліетиленоксидній

основі із вмістом еритроміцину та ципрофлоксацину.

При впровадженні даного лікарського засобу у ветеринарну практику може бути вирішена низка складних завдань із профілактики та лікування маститів, підвищена санітарна якість молока, що в цілому не перешкоджатиме просуванню вітчизняної продукції на міжнародний ринок [9].

При створенні мазі для лікування маститів необхідно вирішити основні завдання [3, 4, 5, 10, 11, 13], такі як вибір основи та інших допоміжних речовин, надання мазі необхідних реологічних властивостей, стабільності, а також досягнення того, щоб мацева основа сприяла більш повному вивільненню лікарських речовин.

Метою даної роботи стала розробка раціонального складу мазі для лікування маститів у корів на підставі реологічних досліджень.

Експериментальна частина

Об'єктами дослідження були модельні композиції мазевих основ (ПЕО 400 та ПЕО 1500) у різних співвідношеннях (табл. 1).

Вимірювання реологічних параметрів приготуваних зразків мазевих основ проводили на віскозиметрі BROOKFIELD DV-11 + PRO (США) за загальноприйнятою методикою [1, 2, 6, 14, 15].

Будували реограми, що відображають залежність динамічної в'язкості ($\text{Па} \cdot \text{с}$) від швидкості зсуву (с^{-1}), за якими робили висновки про тип течії та наявність тиксотропних властивостей у системі.

Наступним етапом досліджень було вивчення впливу кожної з діючих речовин на показники в'язкості маzewої основи. Для цього до складу поліетиленоксидних основ були введені ципрофлоксацину гідрохлорид та еритроміцин у кількостях, визначених за даними попередньо проведених експериментальних досліджень (табл. 2).

Результати та їх обговорення

На рис. 1 представлені повні реограми плинущості досліджуваних зразків мазевих основ із різним співвідношенням поліетиленоксидів.

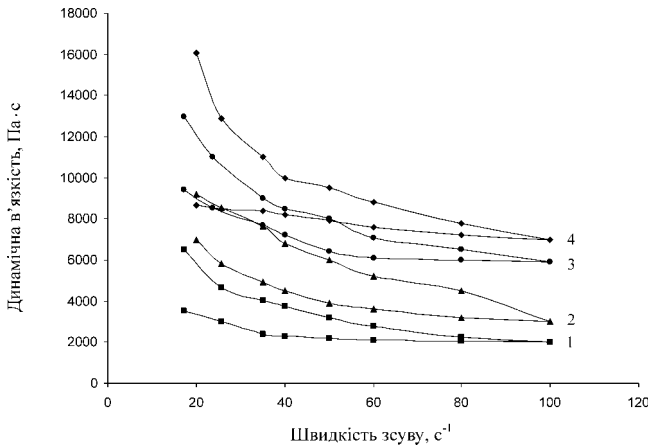


Рис. 1. Повні реограми плинущі зразків мазевих основ з різним співвідношенням ПЕО при 20°C. 1 — 8,5 : 1,5; 2 — 8 : 2; 3 — 7,5 : 2,5; 4 — 7 : 3.

Як видно з рис. 1, реограми усіх зразків мазевих основ свідчать про різке падіння в'язкості із збільшенням ступеня деформації, а дотична напруження зсуву збільшується. Така залежність свідчить про структурованість системи.

Текучість систем починається не одразу, а лише після прикладеної напруги, необхідної для розриву елементів структури. Мазеві основи характеризуються достатньою тиксотропністю, про що свідчить значна площа поверхні між висхідною та низхідною кривими реограм.

На рис. 1 можна чітко відстежити тенденцію росту напруги зсуву та показників динамічної в'язкості від підвищення частки ПЕО 1500.

Проте необхідно зазначити, що найбільш оптимальною є реограма основи №2, її реологічні показники найбільш прийнятні, саме тому цей

Таблиця 1

Склад досліджуваних зразків мазевих основ із різним співвідношенням поліетиленоксидів

Склад основ	Склад, №			
	1	2	3	4
ПЕО 400	8,5	8	7,5	7
ПЕО 1500	1,5	2	2,5	3

Таблиця 2

Склад модельних композицій мазі для інтрамамарного введення на поліетиленоксидній основі

Склад мазі	Склад, №		
	1	2	3
ПЕО 400 : ПЕО 1500	8 : 2	8 : 2	8 : 2
Ципрофлоксацину гідрохлорид	2,0	—	2,0
Еритроміцин	—	1,2	1,2

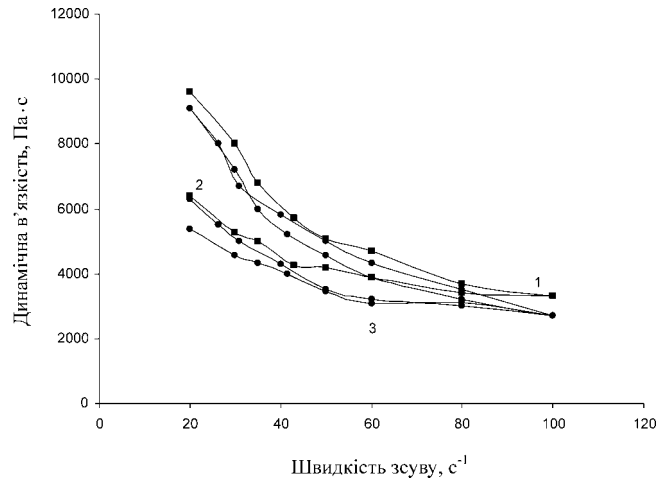


Рис. 2. Повні реограми плинущі модельних зразків мазі з різним вмістом діючих речовин при 20°C. 1 — ципрофлоксацину гідрохлориду 2%; 2 — еритроміцину 1,2%; 3 — ципрофлоксацину гідрохлориду 2% та еритроміцину 1,2%.

зразок основи і був обраний нами для проведення подальших досліджень.

Наступним етапом наших досліджень стало вивчення впливу діючих речовин на реологічні показники мазевої основи (рис. 2).

Як видно з рис. 2, реограми усіх модельних зразків мазі характеризуються рівномірним зростанням напруги зсуву із збільшенням швидкості деформації.

Площі петель гістерезису досліджуваних зразків мазі при 20°C (температура зберігання) незначно відрізняються одна від одної — значна площа петлі на реограмі мазі із вмістом ципрофлоксацину гідрохлориду та еритроміцину свідчить про виражені тиксотропні властивості препарату. Таким чином, введення діючих речовин до мазевої основи незначно впливає на показники динамічної в'язкості.

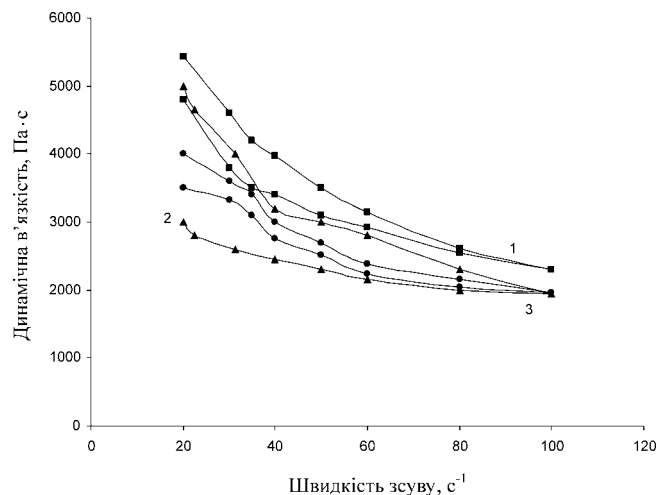


Рис. 3. Повні реограми плинущі модельних зразків мазі з різним вмістом діючих речовин при 34°C. 1 — ципрофлоксацину гідрохлориду 2%; 2 — еритроміцину 1,2%; 3 — ципрофлоксацину гідрохлориду 2% та еритроміцину 1,2%.

На рис. 3 представлені реограми плину модельних зразків мазі з різним вмістом діючих речовин при 34°C (передбачувана температура застосування препарату).

Із підвищенням температури зменшується ефективна в'язкість препарату, тобто її в'язкість обернено залежна від температури. Чим нижча температура, тим глибші процеси структуроутворення. Крім зниження ефективної в'язкості, підвищення температури призводить до зменшення відстані між висхідними та низхідними кривими плину, тобто до зменшення площі петлі гістерезису.

Таким чином, при температурі 34°C тиксотропні властивості мазі зберігаються, ефективна

в'язкість зменшується, що зумовлює її здатність легко видавлюватись із шприц-тубів.

ВИСНОВКИ

1. На підставі реологічних досліджень розроблено раціональний склад мазі для інтрамамарного застосування у ветеринарній медицині.

2. Вивчено вплив діючих речовин — ципрофлоксацину гідрохлориду та еритроміцину — на реологічні параметри поліетиленоксидної основи.

3. Встановлено, що при 34°C (передбачувана температура застосування мазі) зберігаються тиксотропні властивості розробленого препарату, ефективна в'язкість зменшується, що обумовлює його здатність легко видавлюватись із шприц-тубів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дешевой С.В., Борисенко А.А., Самойлов В.А. // *Вестник Северокавказ. гос. технич. ун-та.* — 2007. — №1 (10). — С. 5-10.
2. Кузнецов О.А., Волошин Е.В., Сагитов Р.Ф. *Реология пищевых масс: Учеб. пособие.* — Оренбург: ГОУ ОГУ, 2005. — 106 с.
3. Малкин А.Я., Исаев А.И. *Реология. Концепции, методы, приложения.* — М.: Профессия, 2007. — 560 с.
4. Матвиенко В.Н., Кирсанов Е.А., Ремизов С.В. // *Вестник моск. ун-та.* — 2006. — Т. 47, №6. — С. 393-397.
5. Сысуев Б.Б. // *Вестник Вол ГМУ.* — 2006. — №4 (20). — С. 46-48.
6. Шрам Г. *Основы практической реологии и реометрии.* — М.: Колос, 2003. — 312 с.
7. Barkema H.W. // *Tijdschr Diergeneeskd.* — 1999. — №1 (11). — P. 338-344.
8. Chagunda M.G., Friggens N.C., Rasmussen M.D. // *J. of Dairy Sci.* — 2006. — Vol. 89, №8. — P. 2980-2998.
9. Edited by G.Smit. *Dairy processing: Improving quality.* — Woodhead Publishing, 2003. — 536 p.
10. El-Laithy H.M., El-Shaboury K.M. // *AAPS Pharm. Sci. Tech.* — 2002. — №3. — P. 35-40.
11. Guoli L., Zongliang D., Guoying Li // *Korea-Australia Rheology J.* — 2007. — Vol. 19, №2. — P. 81-88.
12. Hassan K.J., Samarasinghe S., Lopez-Benavides M.G. // *J. of Dairy Sci.* — 2009. — №2. — P. 1493-1499.
13. Lorraine E., Barbara L. Lee, James F. // *Stearns Pharm. Res.* — 2004. — Vol. 11, №6. — P. 875.
14. Ostergaard S., Chagunda M.G., Friggens N.C. // *J. of Dairy Sci.* — 2005. — Vol. 88, №12. — P. 4243-4257.
15. Takeuchi M., Kageyama S., Suzuki H. // *Colloid and Polymer Sci.* — 2003. — №2. — P. 1178-1183.
16. U.S. Dept. of Health and Human Services, Center for Food Safety and Applied Nutrition // *National Milk Drug Residue Data Base, 2007.*

УДК 615.014.22:619:615.454.1:001.8

РАЗРАБОТКА СОСТАВА МАЗИ ДЛЯ ИНТРАМАМАРНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В ВЕТЕРИНАРНОЙ МЕДИЦИНЕ НА ОСНОВАНИИ РЕОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Н.В.Тощая, Т.Г.Ярных, О.А.Гаркавцева

На основании реологических исследований разработан рациональный состав мази на полиэтиленоксидной основе, которая будет использоваться в терапии маститов у коров. Изучено влияние действующих веществ мази на реологические свойства разработанной основы. Установлено, что при 34°C (предполагаемая температура использования мази) мазь сохраняет свои тиксотропные свойства, ее эффективная вязкость снижается, что обуславливает ее способность выдавливатись из шприц-тюбиков.

UDC 615.014.22:619:615.454.1:001.8

DEVELOPMENT OF THE OINTMENT COMPOSITION FOR INTRAMAMMARY APPLICATION IN VETERINARY MEDICINE ON THE BASIS OF RHEOLOGICAL RESEARCH

N.V.Totskaya, T.G.Yarnykh, O.A.Garkavtseva

Based on rheological research the optimal composition of the ointment on the PEO basis, which will be used in the therapy of cow's mastitis has been developed. The effect of the active substances of the ointment on the rheological properties of the base developed has been studied. The ointment has been found to save its thixotropic properties at 34°C (the supposed temperature of the ointment application), its effective viscosity decreases and that causes its ability to squeeze out from syringe-tubes.

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

УДК 615.454:665.84:665.58:54.03.04

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ ФІЗИКО-МЕХАНІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ГЕЛІВ НА ОСНОВІ МОДИФІКОВАНОГО ГЕЛЕУТВОРЮВАЧА “AMAZE XT”

І.І.Баранова, О.Г.Башура

Національний фармацевтичний університет

На підставі проведених результатів структурно-механічних досліджень гелів на основі з “Amaze XT” показано, що модифікатор в'язкості є високоефективним гелеутворювачем. Встановлено, що структурна в'язкість гелевих основ зростає із підвищенням його концентрації та залежить від рН. Результати даних структурно-механічних досліджень будуть використовуватися при розробці косметичних засобів м'якої форми випуску (креми, гелі).

На теперішній момент гелеутворювачі є необхідним компонентом при розробці сучасних косметичних і фармацевтичних препаратів м'якої форми випуску. Гелеутворювачі за хімічною природою представляють собою розгалужені або рідкозшиті полімерні ланцюги з гідрофільними групами, які при взаємодії з середовищем (частіше водним) утворюють колоїдні системи різної в'язкості [5, 6, 8, 12, 15, 16, 21, 22].

Однією з перспективних груп гелеутворювачів є гідроколоїди полісахаридного походження. В залежності від джерела одержання їх поділяють на мікробіологічного (ксантанова камедь), рослинного (камедь ріжкового дерева, пектини) і напівсинтетичного походження. До останньої групи відносяться хімічно модифіковані полісахариди. Дану групу отримують за допомогою часткового кислотного гідролізу рослинної сировини, глибина якої регулюється довжиною волокон. Необхідно відзначити, що в їх молекули не вводяться додаткові функціональні групи [4, 17, 22, 25].

Ефективність дії модифікованих гідроколоїдів визначається не тільки структурними особливостями їх молекул (довжиною ланцюга, ступенем розгалуження, природою мономерних ланок і функціональних груп і їх розташуванням у молекулі, наявністю глікозидних зв'язків), а і способом приготування водної дисперсії (інтенсивність і час перемішування, температура).

Раніше нами був вивчений перспективний гелеутворювач мікробного походження — ксантан [1, 2]. Даний гелеутворювач широко використо-

вується у фармацевтичній (статті “Xanthan Gum” є у Британській, Європейській, Американській фармакопеях), косметичній (Keltrol® CG, Keldent®, фірма “CPKelco”, США) і харчовій (Corn sugar gum, polysaccharide B-1459E415, специфікація Food Chemicals Codex, США) промисловостях [6, 13, 15, 24].

У результаті комплексних технологічних, структурно-механічних та фізико-хімічних досліджень було виявлено, що гелеві основи з ксантаном мають неньютонівський тип течії і володіють певними тиксотропними властивостями [5].

Доведено, що ксантанові гелі стійкі до зміни рівня кислотності (рН) — значення структурної в'язкості залишаються постійними у діапазоні рН від 3 до 10, а також практично не втрачають в'язкісні характеристики у широкому інтервалі температур від 10 до 50°C [5].

Однак при замочуванні порошку будь-якого природного гідроколоїду для утворення гелевої основи необхідна достатня кількість часу (не менше години), при цьому у деяких випадках необхідно використовувати гарячу воду для кращого процесу гелеутворення [1, 2, 4, 17, 20, 25].

Тому на теперішній момент все більше знаходять розповсюдження модифіковані гелеутворювачі, за допомогою яких утворюються основи протягом 5-10 хв при замочуванні їх у холодній воді.

Експериментальна частина

В якості об'єкту дослідження нами був використаний сучасний модифікатор в'язкості “AMAZE XT”, який представляє собою дегідроксиксантанову камедь (виробник фірма “National Starch”, Швейцарія), а також гідрогелеві системи на його основі.

Дослідження реопоказників проводили на віскозиметрі BROOKFIELD DV-II + PRO (США), використовуючи шпіндель SC 4-21.

Вимірювали наступні показники: структурну в'язкість η (мПа·с), напругу зсуву τ_r (Па), швидкість зсуву $D\dot{\gamma}$ або $\dot{\gamma}$ (с⁻¹) [3, 14, 18, 19, 23].

Показники рН зразків гелів визначали потенціометричним методом на іонометрі універсальному EB-74.

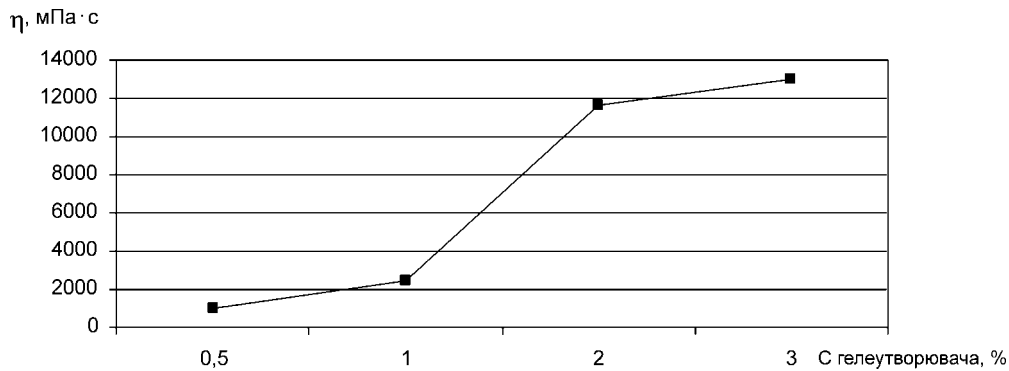


Рис. 1. Залежність структурної в'язкості гелевих основ від концентрації гелеутворювача "AMAZE XT" (при 20 об/хв, 20°C).

Результати та їх обговорення

У зв'язку з тим, що "AMAZE XT" є гелеутворювачем модифікованої природи (не вимагає попереднього диспергування та набухання), то гелеві основи готували наступним чином: мілкодисперсний порошок "AMAZE XT" додавали безпосередньо до води очищеної при кімнатній температурі. При повільному перемішуванні протягом 5-10 хв утворювався гель, який представляв собою напівпрозору безбарвну не липку масу з рН 5,2-5,5.

Одним з факторів, який впливає на реологічні властивості гелевих основ є концентрація гелеутворювача [7, 10, 14, 17, 19]. Нами були приготовані зразки гелевих основ з концентрацією "AMAZE XT" від 0,5 до 3%.

Зразки з концентрацією більше 3% були дуже густими та мали неоднорідну консистенцію, тому для подальших досліджень вони не використовувалися.

У першу чергу, необхідно відмітити, що зразки з даним гелеутворювачем мали значення структурної в'язкості значно вище, ніж у випадку з кантаном [1, 2].

Експериментальні зразки гідрогелів з концентрацією від 0,5 до 1% мали не дуже високі значення структурної в'язкості (до 2500 мПа·с). Найбільш різке зростання структурних в'язкісних характеристик гелів було в області концентрації гелеутворювача від 1 до 2% (рис. 1).

Подальше зростання концентрації є недоцільним, тому що значення структурної в'язкості практично не збільшувалося.

У результаті отриманих реопказників гелів з "AMAZE XT" встановлено, що значення структурної в'язкості і напруги зсуву при збільшенні швидкості зсуву різко зменшувались, а потім поступово зростали при зменшенні швидкості зсуву.

З метою оцінки поведінки гелю при різних значеннях рН вимірювали реопказники в кислому, нейтральному та лужному середовищі. Отримані дані свідчать про наявність тиксотропних властивостей у всіх випадках, що підтверджується побудованими реограмами (рис. 2).

Усі зразки мали неньютонівський тип течії та петлі гістерезису, що свідчить про стабільну і пластичну систему, здатну до намазування на шкіру, видавлюватися з туб та забезпечувати необхідну стабільність у процесі технологічних операцій.

Доведено, що зразки гелевих основ з "AMAZE XT" мають високі значення структурної в'язкості в інтервалі рН 4,5-7,5. Відмічено, що при зниженні значення рН прозорість зразків зменшується, а при зростанні значення рН збільшується.

Також була розрахована механічна стабільність (МС) для 2% зразка гелю. МС визначали як відношення межі міцності структури системи до руйнування (τ_r1) до величини межі міцності після руйнування (τ_r2).

Механічна стабільність — показник ступеня порушення структури у процесі необоротної деформації, що дозволяє передбачити знаходження в основах коагуляційних зв'язків, які після руйнування системи можуть відновлюватися.

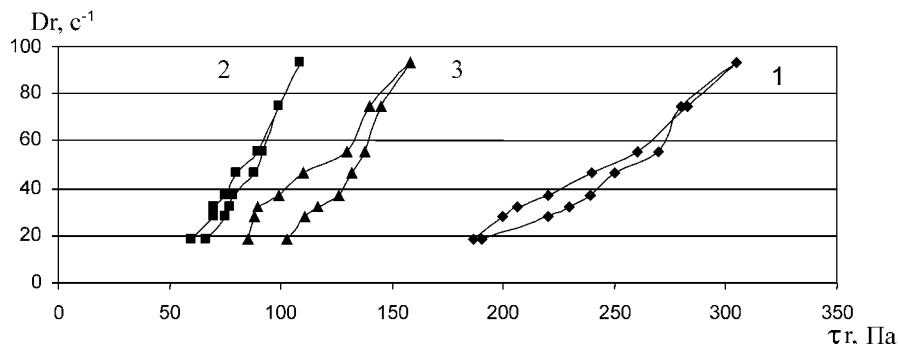


Рис. 2. Реограми гелів з "AMAZE XT" (при 20 об/хв, 20°C) при різних значеннях рН, де: 1 — 5,2; 2 — 3,4; 3 — 12,6.

Ця здатність до відновлення структури має важливе значення у виробництві м'яких форм. Відомо, що оптимальним значенням МС є 1. Встановлено, що оптимальне значення МС 2% зразка гелю спостерігалось при рН 5,3 та відповідало 1,0.

ВИСНОВКИ

1. Вивчені реологічні властивості гелів на основі "АМАЗЕ ХТ" — гелеутворювача модифікованої природи.

2. Доведено, що гідрогелі є структурованими системами з неньютонівським типом течії та тиксотропними властивостями, які залежать від значення рН. Виявлено, що зразки з найбільшою структурною в'язкістю утворюються при концентрації гелеутворювача 1-2%.

3. Гелева основа з 2% концентрацією "АМАЗЕ ХТ" (при рН 5,3) мала оптимальне значення показника "механічної стабільності" — 1.

ЛІТЕРАТУРА

1. Баранова І.І. // Вісник фармації. — 2009. — №3 (59). — С. 46-48.
2. Баранова І.І. // Запорізький мед. журн. — 2008. — №5 (50). — С. 106-108.
3. Малкин А.Я., Исаев А.И. Реология: концепции, методы, приложения. — С.Пб.: Профессия, 2007. — 557 с.
4. Структура и текстура пищевых продуктов. Продукты эмульсионной природы / Под ред. Б.М.МакКенна. — С.Пб.: Профессия, 2008. — 471 с.
5. Уинвуд Р. // SOFW (Russian version). — 2002. — №3. — С. 22-24.
6. Blue L. Cosmetic ingredient. — Aulendorf: Editio Cantor Verlag, 2000. — 568 S.
7. Braun D.D., Rosen Meyer R. Rheology Modifiers Handbook. Practical Use and Application. — UK: William A. Applied Science Publishers, 1999. — 509 p.
8. Brummer Rediger. Rheology Essentials of Cosmetic and Food Emulsions. — UK: William Andrew. Applied Science Publishers, 2006. — 180 p.
9. Caggioni M., Spicer P.T., Blair D.L., Lingerg S.E. // J. Rheol. — 2007. — Vol. 51, №5. — P. 851-865.
10. Candice L., De Leo // J. Rheol. — 2008. — Vol. 52, №6. — P. 1385-1404.
11. Ceulemans J., Vinckier I., Ludwig A. // J. Pharm. Sci. — 2002. — Vol. 91, №4. — P. 1117-1127.
12. Dahms G.H. Zombeck // Cosmetics & Toiletries. — 1993. — №108. — P. 61-68.
13. European Pharmacopoeia. — 6-th ed. — Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 2007. — 3308 p.
14. Goodwin J.W., Hughes R.W. Rheology for Chemists: An Introduction — Cambridge: Royal Society for Chemistry, 2000. — 290 p.
15. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 5-th Ed. / Ed. by Anley Wade, Paul J. Weller. — Washington/London: Amer. Pharm. Assoc. The Pharm. Press, 1994. — 651 p.
16. Harris P. Food Gels — Amsterdam: El. Science Publishers, 1991. — 305 p.
17. Lapasin R., Priel S. Rheology of Industrial Polysaccharides: Theory and Application. — Glasgow: Blackie Academic and Professional, 2000. — 220 p.
18. Malkin Alexander Ya. Rheology Concepts, Methods, and Applications — UK: William Andrew. Applied Science Publishers, 2006. — 474 p.
19. Mezger Thomas G. Rheology Handbook. 2-th Ed. — UK: William Andrew. Applied Science Publishers, 2006. — 299 p.
20. Ofner Clyde M., Klech-Gelotte Cathy M. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. Gels and jellies. — 2002. — P. 1327-1344.
21. Penn L.E. Gel Dosage Form: Theory, Formulations and Processing. — New York: Marcel Dekker, 1990. — P. 338-381.
22. Philips G.O., Williams P.A. Handbook of Hydrocolloids. — Cambridge: Woodhead Publishing, 2000. — 520 p.
23. Schulz D.N., Glass J.E. Polymers as Rheology Modifiers. — Washington DC: American Chemical Society, 1991. — 345 p.
24. The United States Pharmacopoeia / The National Formulary. USP 30/NF 25. — Rockville: United States Pharmacopoeial Convention Inc., 2007. — 3553 p.
25. Whistler R.L., Bemiller J.N. Industrial Gums: polysaccharides and their derivatives. — San Diego: Academic Press, 2003. — 490 p.

УДК 615.454:665.84:665.58:54.03.04

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ФИЗИКО-МЕХАНИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ГЕЛЕЙ НА ОСНОВЕ МОДИФИЦИРОВАННОГО ГЕЛЕОБРАЗОВАТЕЛЯ "АМАЗЕ ХТ"
И.И.Баранова, А.Г.Башура

На основании проведенных результатов структурно-механических исследований гелей на основе "Amaze XT" показано, что исследуемый модификатор вязкости является высокоэффективным гелеобразователем. Установлено, что структурная вязкость гелевых основ растет с повышением его концентрации и зависит от рН. Результаты данных структурно-механических исследований будут использованы при разработке косметических средств мягкой формы выпуска (кремы, гели).

UDC 615.454:665.84:665.58:54.03.04

THE EXPERIMENTAL STUDY OF PHYSICAL AND MECHANICAL PROPERTIES OF GELS BASED ON "АМАЗЕ ХТ" MODIFIED GEL AGENT

I.I.Baranova, A.G.Bashura

The modifier of viscosity studied has been shown to be a highly effective gel agent on the basis of the results of the structurally mechanical research of gels based on "Amaze XT". It has been determined that the structural viscosity of gel bases with "Amaze XT" grows with the increase of the concentration and depends on pH. The results of the research data will be used when developing cosmetic remedies of the soft form of release (creams, gels).

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

УДК 615.451.16:615.014.2:582.632.2

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ОСНОВНИХ ПАРАМЕТРІВ ЕКСТРАКЦІЇ КОРИ ДУБА. ПОВІДОМЛЕННЯ II

Н.В.Хохленкова, Т.Г.Ярних, М.В.Буряк

Національний фармацевтичний університет

Вивчені технологічні параметри шару сировини при екстракції біологічно активних речовин з кори дуба. Обгрунтовано оптимальну висоту шару сировини — 6 см при використанні вакууму. Вивчені кінетичні закономірності процесу екстрагування БАР з кори дуба. Встановлено, що для забезпечення повноти виходу екстрактивних речовин необхідне отримання шестикратних витяжок по відношенню до маси сировини.

Відомо, що екстрагування в шарі сировини є найбільш ефективним процесом екстрагування з отриманням достатньо висококонцентрованих витяжок. При проведенні даного методу екстрагування варто враховувати не тільки технологічні параметри сировини, але і технологічні параметри шару сировини. Процес екстракції в шарі сировини залежить від ступеня і способу подрібнення сировини, висоти і площі перерізу шару сировини, рівномірності розподілу екстрагенту по об'єму сировини [3, 10].

Метою подальших досліджень було вивчення технологічних параметрів шару сировини, які лежать в основі розробки раціонального методу екстракції рослинної сировини.

Експериментальна частина

З вивченням впливу висоти шару на вихід кінцевого продукту встановлено, що з ростом висоти спостерігається певний приріст речовин у витяжці. Дослідження впливу висоти шару сировини на повноту вивільнення екстрактивних та діючих речовин важливе і є одним з критерієм оптимізації виробничого процесу [2, 5]. Для вирішення даного завдання методом фільтраційної екстракції були отримані витяжки при різній висоті шару сировини кори дуба. Отримані витяжки аналізували за виходом екстрактивних речовин. Кількісний вміст екстрактивних речовин розраховували за методикою, представленою в літературі [1]. Результати експерименту представлені на рис. 1.

Результати та їх обговорення

Як видно з рис. 1, при збільшенні висоти шару сировини (від 2 до 6 см) спостерігається про-

порційне збільшення виходу екстрактивних речовин, максимальний вихід спостерігається при висоті шару сировини 6 см. Подальше збільшення висоти шару сировини (від 8 до 10 см) призводить до зниження виходу екстрактивних речовин, що пов'язано, на наш погляд, з утворенням гідродинамічного затвору та сповільненням швидкості екстракції. На підставі вищевикладеного зроблено висновок, що оптимальною висотою шару сировини є 6 см. Така висота шару забезпечує 88% виходу екстрактивних речовин.

Присутність повітря на поверхні та всередині сировини суттєво впливає на процес екстрагування [8]. У свій час був запропонований спосіб екстрагування під вакуумом, названий еваколяцією, та спосіб, що представляє собою комбінацію мацерації та еваколяції. Відповідно до літературних джерел попереднє вакуумування сировини покращує проникнення екстрагенту в сировину і її змочування [3, 7, 9]. Також вакуумування приводить до видалення повітря в порах рослинного матеріалу, що прискорює взаємодію екстрагенту з сировиною. З метою дослідження впливу вакууму на процес виходу біологічно активних речовин із сировини кори дуба було отримано різними способами п'ятикратні по відношенню до маси сировини витяжки:

Спосіб №1. Отримання витяжки проводили з попереднім вакуумуванням сухої сировини та наступним екстрагуванням з використанням вакууму.

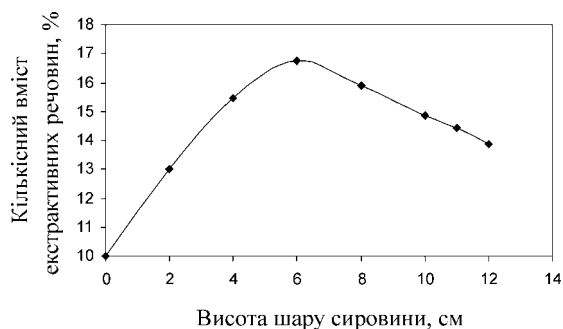


Рис. 1. Залежність виходу екстрактивних речовин від висоти шару сировини.

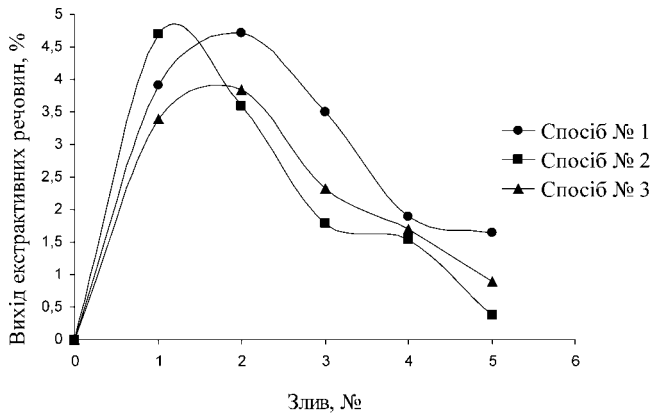


Рис. 2. Кінетика виходу екстрактивних речовин при вивченні впливу вакууму.

Таблиця

Вміст екстрактивних речовин у досліджуваних витяжках

Спосіб, №	Кількісний вміст екстрактивних речовин, %
Спосіб №1	15,65±0,29
Спосіб №2	11,96±0,23
Спосіб №3	12,15±0,24

Спосіб №2. Отримання витяжки проводили шляхом попереднього вакуумування сухої сировини та екстрагування без вакууму.

Спосіб №3. Отримання витяжки проводили без використання вакууму.

Витяжки оцінювали за кількісним виходом екстрактивних речовин. Отримані дані представлені в таблиці та на рис. 2.

Як видно з рис. 2, вакуумування сухої сировини (спосіб №2) приводить до максимального виходу екстрактивних речовин у першому зливі, потім активність екстракції різко зменшується, що негативно позначається на сумарному виході екстрактивних речовин. Екстрагування сировини без використання вакууму (спосіб №3) не дозволяє повністю вилучити екстрактивні речовини. Як бачимо з рис. 2, екстрагування з використанням вакууму сприяє найбільш повній екстракції екстрактивних речовин. У таблиці представлено сумарний вихід екстрактивних речовин. З наведених даних видно, що найбільшу сумарну кількість екстрактивних речовин 15,65±0,29% (що складає 86% від загальної кількості екстрактивних речовин у сировині) вилучаємо з використанням вакуумування, а найменшу 11,96±0,23% — при вакуумуванні лише сухої сировини. Без використання вакууму вилучається лише 12,15±0,24% екстрактивних речовин.

На підставі проведених експериментальних досліджень встановлено, що використання вакууму в процесі екстрагування сировини приводить до

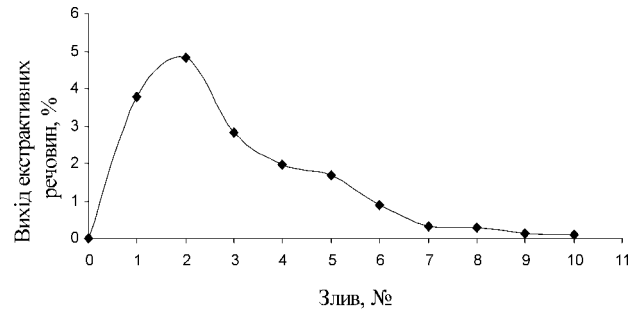


Рис. 3. Кінетична крива виходу екстрактивних речовин з сировини кори дуба.

збільшення ефективності екстракції на 28,81%, що буде враховано нами при проведенні екстракції із сировини кори дуба.

Найважливішою умовою ефективності процесу екстрагування з рослинного матеріалу є його тривалість та плинність процесу [4, 6]. Тому актуальним стало вивчення кінетики вилучення діючих речовин з кори дуба при висоті шару 6 см та використанні вакууму, з метою виявлення оптимальної кількості зливів. Для цього була проведена серія експериментів, у ході яких кінетику екстрагування визначали в 10 послідовних зливах, отриманих методом вакуум-фільтраційної екстракції (екстрагент вода очищена 80-90°C, висота шару сировини — 6 см). Після екстрагування в одержаних рідких екстрактах визначали вміст екстрактивних речовин. Результати досліджень представлені на рис. 3.

Як видно з рис. 3, між виходом екстрактивних речовин та кількістю зливів спостерігається нелінійна залежність. Максимальний вихід екстрактивних речовин спостерігається при другому зливі, потім вихід екстрактивних речовин плавно знижується. Враховуючи дані, представлені на рис. 3 та в таблиці, можна зробити висновок, що вилучення проходить найбільш активно при отриманні перших шести зливів, потім активність екстрагування різко зменшується. Подальше збільшення кількості зливів до 10 не супроводжувалося пропорційним сумарним збільшенням виходу екстрактивних речовин. Сумарний вихід екстрактивних речовин при шести зливах складає 16,02%, що становить 92% від загального вмісту екстрактивних речовин у сировині.

На основі проведених досліджень зроблено висновок, що для забезпечення повноти виходу екстрактивних речовин необхідне отримання 6-кратних витяжок по відношенню до маси сировини. Таким чином, обґрунтовані технологічні параметри шару сировини при екстракції БАР з кори дуба.

ВИСНОВКИ

1. Обґрунтовано оптимальну висоту шару сировини 6 см при використанні вакууму.

2. Вивчені кінетичні закономірності процесу екстрагування БАР з кори дуба водою очищеною.

Встановлено, що для забезпечення повноти виходу екстрактивних речовин необхідне отримання шестикратних витяжок по відношенню до маси сировини. Дані будуть враховані нами при розробці технології густого екстракту з кори дуба та підборі обладнання для його отримання.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Государственная фармакопея СССР. Общие методы анализа. — 11-е изд. — М.: Медицина, 1987. — Вып. 1. — 194 с.*
2. *Литвиненко В.И., Попова Т.П., Амосов А.С., Воловик В.Г. // Фармаком. — 2003. — №4. — С. 27-32.*
3. *Настойки, экстракты, эликсиры и их стандартизация / Под ред. проф. В.Л.Багировой, проф. В.А.Северцева. — С.Пб.: СпецЛит, 2001. — 223 с.*
4. *Попова Т.П., Литвиненко В.И. // Фармаком. — 1993. — №3. — С. 13-16.*
5. *Arora S., Dhillon S., Rani G., Nagpal A. // Fitoterapia. — 2004. — №75. — P. 385-388.*
6. *Havas A., Skelbaek-Pedersen B. // J. Pharmac. and Biomed. Analysis. — 2005. — Vol. 37. — P. 551-557.*
7. *Huus K., Havelund S., Olsen H.B. et al. // Biochem. — 2006. — Vol. 45. — P. 4014-4024.*
8. *Smith E., Williamson E., Zloh M., Gibbons S. // Phytother. Res. — 2005. — №19. — P. 538-542.*
9. *Sakagami Y., Piyasena I., Dharmaratne H.R. // Phytomedicine. — 2005. — №12. — P. 203-208.*
10. *Wilkinson J.M., Hipwell M., Ryan T., Cavanagh H.M. // A. J. Agric. Food Chem. — 2003. — №51. — P. 76-81.*

УДК 615.451.16:615.014.2:582.632.2

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ОСНОВНЫХ ПАРАМЕТРОВ ЭКСТРАКЦИИ КОРЫ ДУБА. СООБЩЕНИЕ II
Н.В.Хохленкова, Т.Г.Ярных, М.В.Буряк

Изучены технологические параметры слоя сырья при экстракции биологически активных веществ (БАВ) из коры дуба. Обосновано оптимальную высоту слоя сырья 6 см при использовании вакуума. Изучено кинетическую закономерность процесса экстрагирования БАВ из коры дуба. Выявлено, что для обеспечения полноты выхода экстрактивных веществ необходимо получение шестикратных извлечений по отношению к массе сырья.

UDC 615.451.16:615.014.2:582.632.2

EXPERIMENTAL GROUNDING OF BASIC PARAMETERS OF OAK BARK EXTRACTION. REPORT II
N.V.Khokhlenkova, T.G.Yarnykh, M.V.Buryak

The technological parameters of the raw material layer in the process of bioactive substances (BAS) extraction from oak bark have been studied. The optimal height of the raw material layer (6 cm) when using vacuum has been substantiated. The kinetic regularity of the BAS extraction process from oak bark has been studied. It has been found that it is necessary to obtain six-fold extractions in relation to the weight of the raw material in order to provide the completeness of extractive substances yield.

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

УДК 615.014.22:615.454.2

ВПЛИВ ТЕХНОЛОГІЇ НА ЯКІСТЬ АНТИГІСТАМІННИХ СУПОЗИТОРІЇВ ДЛЯ ДІТЕЙ З ЛОРАТАДИНУ ГІДРОХЛОРИДОМ

І.В.Білошицька, О.І.Тихонов, М.О.Казарінов

Національний фармацевтичний університет
Державний науковий центр лікарських засобів

Розроблено три види технології приготування антигістамінних супозиторіїв з лоратадину гідрохлоридом для дітей. Проведений аналіз зовнішнього вигляду одержаних супозиторіїв згідно з показниками ДФУ. Виходячи з одержаних даних, були вибрані найбільш раціональні основи — супоцир, вітепсол і твердий жир.

Алергія — підвищена чутливість людини до білків та гаптенів, специфічна захисна реакція, що розвивається на імунологічній основі у відповідь на дію інердних субстанцій — алергенів, при якій спостерігається пошкодження [9, 10].

Алергічні захворювання є серйозною проблемою людства та привертають все більшу увагу лікарів. На протязі останніх 20-30 років в економічно розвинутих країнах світу, у тому числі і в Україні, реєструється невпинний ріст числа хворих на різноманітні алергічні захворювання, такі як бронхіальна астма, алергічний риніт, кон'юнктивіт, поліноз, кропив'янка, набряк Квінке, атопічний дерматит тощо. За даними багаточисленних епідеміологічних досліджень алергічні захворювання вражають від 10% до 40% населення розвинутих країн [1, 5].

Вражає те, що значний відсоток хворих на алергію складає наше молодше покоління — діти. Тому розробка нових антигістамінних лікарських препаратів для практичної медицини, особливо педіатрії, є важливим напрямком наукових досліджень фармацевтичної галузі [7, 9].

Розробка ліків для дітей має особливості, пов'язані з недосконалістю деяких ферментних систем, проблемами застосування ліків дітьми, складністю прийому окремих лікарських форм тощо. Враховуючи переваги та недоліки застосування різних лікарських форм у педіатричній практиці, було вирішено, що доцільно готувати лікарські засоби у вигляді супозиторіїв [2, 6, 8, 9].

Метою досліджень стала розробка складу та технології приготування антигістамінних супозиторіїв для дітей.

Матеріали та методи

За літературними даними та експериментальними дослідженнями у якості основної діючої речовини був обраний лоратадину гідрохлорид, що відноситься до антигістамінних лікарських речовин II покоління, особливостями якого є:

- висока специфічність та висока спорідненість до H₁-рецепторів при відсутності впливу на холінові та серотонінові рецептори;
- швидке настання клінічного ефекту та довготривалість дії;
- відсутність седативного ефекту при використанні у терапевтичних дозах;
- лоратадину гідрохлорид практично не взаємодіє з іншими лікарськими засобами та не має кардіотоксичної дії [4, 5].

Крім того, було введено до складу супозиторіїв 30% олійний розчин α -токоферолу ацетату (вітаміну E), що має значну антиоксидантну, імуностимулюючу та протизапальну дію, що, у свою чергу, потенціює протизапальний ефект лоратадину гідрохлориду.

Для вирішення підбору носіїв у якості основ для супозиторіїв були обрані такі їх представники як супоцир, вітепсол, твердий жир, бутирол, ПЕО-400 та ПЕО-1500 у співвідношенні 5:95.

Результати та їх обговорення

У ході дослідження були приготовлені супозиторії за допомогою різних технологій:

1 технологія — у розплавлену основу вводили за типом суспензії субстанцію, яку перед цим розтирали з 30% олійним розчином α -токоферолу ацетату;

2 технологія — змішували 30% олійний розчин α -токоферолу ацетату з розплавленою основою та за типом суспензії вводили в основу лоратадину гідрохлорид;

3 технологія — розчиняли діючу субстанцію у 2-3 краплях етанолу (так як лоратадину гідрохлорид добре розчинний у спирті), потім до розчину додавали основу з 30% олійним розчином α -токоферолу ацетатом.

Таблиця 1
Середня маса дитячих супозиторіїв,
виготовлених за різною технологією

Основа	Технологія, №	Середня маса
Супоцир (Великобританія)	1	1,498±0,130
Супоцир (Великобританія)	2	1,497±0,200
Супоцир (Великобританія)	3	1,499±0,060
Вітепсол (Німеччина)	1	1,499±0,060
Вітепсол (Німеччина)	2	1,499±0,060
Вітепсол (Німеччина)	3	1,478±1,460
Твердий жир (Чехія)	1	1,498±0,130
Твердий жир (Чехія)	2	1,498±0,130
Твердий жир (Чехія)	3	1,498±0,130
Бутирол	1	1,497±0,200
Бутирол	2	1,496±0,260
Бутирол	3	1,497±0,200
ПЕО-400 ПЕО-1500 (5:95)	1	1,497±0,200
ПЕО-400 ПЕО-1500 (5:95)	2	1,495±0,330
ПЕО-400 ПЕО-1500 (5:95)	3	1,496±0,260

Для отриманих супозиторіїв визначали однорідність маси та температуру плавлення за вимогами та методиками згідно з ДФУ [3].

У табл. 1 представлена однорідність маси приготованих супозиторіїв з лоратадиному гідрохлоридом, з якої видно, що всі зразки відповідають вимогам ДФУ (не більше 5%).

Крім того, були визначені органолептичні характеристики досліджуваних зразків, представлених у табл. 2.

Як видно, раціональними основами є супоцир, вітепсол та твердий жир. Супозиторії приготовані на сплаві ПЕО-400 та ПЕО-1500 (5:95) мали шорстку поверхню і деформовану форму, а на основі бутиролу спостерігалось розшарування олії та основи незалежно від технології їх приготування.

Наступним показником, за яким аналізували досліджувані зразки, було визначення температури плавлення, яка є надзвичайним показником якості супозиторіїв. Згідно з вимогами ДФУ температуру плавлення для даної лікарської форми визначали відкритим капілярним методом [3]. Отримані результати наведені у табл. 3, з якої видно, що температура плавлення усіх супозиторіїв не залежить від введення жодного з компонентів та відповідає вимогам ДФУ (не більше 37°C).

Таблиця 2

Фізичні властивості супозиторіїв, отриманих за допомогою різних технологій

Основа	Технологія, №	Колір	Поверхня	Запах	Консистенція	Непотрібні зміни
Супоцир (Великобританія)	1	Білуватий з жовтим відтінком	Гладка	Без специфічного запаху	Тверда	Відсутні видимі зміни
Супоцир (Великобританія)	2	Білуватий з жовтим відтінком	Гладка	Без специфічного запаху	Тверда	Відсутні видимі зміни
Супоцир (Великобританія)	3	Білуватий з жовтим відтінком	Гладка	Без специфічного запаху	Тверда	Відсутні видимі зміни
Вітепсол (Німеччина)	1	Білий	Гладка	Без специфічного запаху	Тверда	Відсутні видимі зміни
Вітепсол (Німеччина)	2	Білий	Гладка	Без специфічного запаху	Тверда	Відсутні видимі зміни
Вітепсол (Німеччина)	3	Білий	Гладка	Без специфічного запаху	Тверда	Відсутні видимі зміни
Твердий жир (Чехія)	1	Білий	Гладка	Без специфічного запаху	Тверда	Відсутні видимі зміни
Твердий жир (Чехія)	2	Білий	Гладка	Без специфічного запаху	Тверда	Відсутні видимі зміни
Твердий жир (Чехія)	3	Білий	Гладка	Без специфічного запаху	Тверда	Відсутні видимі зміни
Бутирол	1	Білий	Гладка	Без специфічного запаху	Тверда	Розшарування олії та основи
Бутирол	2	Білий	Гладка	Без специфічного запаху	Тверда	Розшарування олії та основи
Бутирол	3	Білий	Гладка	Без специфічного запаху	Тверда	Розшарування олії та основи
ПЕО-400 ПЕО-1500 (5:95)	2	Білий прозорий	Шорохувата	Без специфічного запаху	Тверда	Спостерігається деформація
ПЕО-400 ПЕО-1500 (5:95)	3	Білий прозорий	Шорохувата	Без специфічного запаху	Тверда	Спостерігається деформація

Результати визначення температури плавлення супозиторіїв, виготовлених на різних основах (n=5)

Основа	Чиста основа (дані літератури)	Основа + лоратадину гідрохлорид	Основа + 30% олійний р-н α -токоферолу ацетату	Основа + лоратадину гідрохлорид + 30% олійний р-н α -токоферолу ацетату
Супоцир (Великобританія)	36,0-36,5	36,50 \pm 0,12	36,48 \pm 0,11	36,44 \pm 0,15
Вітепсол (Німеччина)	35,0-35,5	36,46 \pm 0,12	36,52 \pm 0,12	36,46 \pm 0,14
Твердий жир (Чехія)	36,0-36,6	36,46 \pm 0,14	36,48 \pm 0,10	36,52 \pm 0,14

ВИСНОВКИ

1. У результаті експерименту були розроблені декілька видів технологій виготовлення супозиторіїв для дітей з метою вибору найбільш раціональної в подальших дослідженнях.

2. За первинними даними визначено, що доцільно залишити для подальших досліджень такі основи, як супоцир, вітепсол та твердий жир. Супози-

торії, які були виготовлені на таких носіях, як бутирол та ПЕО-400 та ПЕО-1500 (5:95) не відповідають вимогам ДФУ за описом зовнішнього вигляду.

3. Визначено температуру плавлення супозиторіїв, виготовлених на різних носіях, яка відповідає вимогам ДФУ (не більше 37°C) та не залежить від введення жодного з компонентів досліджуваних зразків.

ЛІТЕРАТУРА

1. Білошицька І.В., Якущенко В.А., Тихонов О.І. Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики: Зб. наук. статей. — Вип. XXII. — Т. 2. — Запоріжжя: Вид-во ЗДМУ, 2009. — С. 178-179.
2. Головкін В.О., Ткаченко Ю.П., Головкін В.В. // Вісник фармації. — 2002. — №2 (30). — С. 96-97.
3. Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". — 1-е вид. — Х.: PIPEP, 2001. — 556 с.
4. Недельская С.Н. // Современная педиатрия. — 2007. — №2. — С. 169-173.
5. Тихонов О.І., Якущенко В.А., Шульга Л.І. // Вісник фармації і фармакол. — 2007. — №4. — С. 24-27.
6. Norlen L. // J. Invest. Dermatol. — 2001. — Vol. 117 (4). — P. 863.
7. Pandya A.G., Gnevara I.L. // Dermatol. Clin. — 2005. — Vol. 18 (1). — P. 91-98.
8. Pray W.S., Pray J.J. // US Pharmacist. — 2004. — Vol. 14. — P. 246-250.
9. Rememban H. // Allergol. — 1991. — Vol. 14 (3). — P. 104-109.
10. Simons Fer. // I. Allergy Clin. Immunol. — 1990. — Vol. 86. — P. 995-999.

УДК 615.014.22:615.454.2

ВЛИЯНИЕ ТЕХНОЛОГИИ НА КАЧЕСТВО АНТИГИСТАМИННЫХ СУППОЗИТОРИЕВ ДЛЯ ДЕТЕЙ С ЛОРТАДИНА ГИДРОХЛОРИДОМ

И.В.Белошицкая, А.И.Тихонов, Н.А.Казаринов

Разработано три вида технологии приготовления антигистаминных суппозиториев с лоратадина гидрохлоридом для детей. Проведен анализ внешнего вида полученных суппозиториев согласно показателям ГФУ. Исходя из полученных данных, были выбраны наиболее рациональные основы — супоцир, витепсол и твердый жир.

UDC 615.014.22:615.454.2

THE INFLUENCE OF FORMULATION ON THE QUALITY OF ANTIHISTAMINIC SUPPOSITORIES FOR CHILDREN WITH LORATADINE HYDROCHLORIDE

I.V.Beloshitskaya, O.I.Tikhonov, M.O.Kazarinov

Three types of formulation for preparing antihistaminic suppositories with loratadine hydrochloride for children have been developed. The analysis of appearance of the suppositories obtained has been carried out in accordance to the parameters of the State Pharmacopoeia of Ukraine. Proceeding from the data obtained the most optimal bases have been chosen, they are supocir, vitesol and solid fat.

СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН

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

УДК 54.062:543.854.1:681.7.013.2

ЛІПОФІЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ ЕТИЛОВИХ ЕСТЕРІВ N-[(2-ОКСОІНДОЛІНІЛІДЕН-3)-2-ОКСІАЦЕТИЛ]-АМІНОКИСЛОТ

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

Національний фармацевтичний університет

Вивчені ліпофільні властивості етилових естерів N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінокислот шляхом експериментального визначення їх коефіцієнтів розподілу (P) у бінарній системі октанол-1 — вода. Показано, що ці речовини мають гідрофобні властивості, які визначаються як природою, так і положенням замісників у молекулі. Подовження вуглецевого ланцюга амінокислотного залишку призводить до зростання ліпофільності молекули. Отримані кореляційні рівняння залежності $\log P = f(N)$, де N — загальна кількість атомів карбону в амінокислотному фрагменті молекули, яке дозволяє розрахувати $\log P$ у більш широкому ізоструктурному ряді, тим більше, що спроби теоретичного комп'ютерного обчислення $\log P$ виявились неефективними. Отримані дані будуть використовуватись для молекулярного дизайну активних фармакофорів у цьому ізоструктурному ряду.

У вивченні закономірностей зв'язку “структура-активність” важливу роль відіграє дослідження ліпофільних властивостей фармакофорів. Саме ці властивості визначають як можливість молекул проникати крізь ліпідні шари мембран, так і гідрофобну взаємодію їх з окремими ділянками рецептора.

Ліпофільні властивості молекул оцінюються за величиною коефіцієнта розподілу речовини (P) в системі октанол-1 — вода:

$$P = \frac{C_o}{C_a}, \quad (1)$$

де C_o , C_a — концентрації речовини в органічній та водній фазах, моль/дм³.

Матеріали та методи

В якості об'єктів дослідження були обрані сполуки ряду 2-оксоіндоліну, яким притаманний широкий спектр фармакологічної дії [10-14, 16, 17], а саме похідні 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кис-

лоти, які мають діуретичну, антигіпоксичну, ноотропну, церебропротекторну активність [4-9].

1. Етиловий естер N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінооцтової кислоти. До 0,5 г (0,002 Моль) N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінооцтової кислоти [1] додають 10 см³ абсолютного етанолу та 0,2 см³ кислоти сульфатної концентрованої. Реакційну суміш кип'ятять протягом 90 хв, охолоджують та відфільтровують жовтий осад. Перекристалізують із етанолу. Вихід — 0,47 г (80,5%). Т.пл. — 210-212°C. ЯМР ¹H, δ, м.д., (J, Гц): 16.18 (1H, с, OH-єнол), 11.98 (1H, с, NH-індол), 9.91 (1H, с, NH-амід), 8.01 (1H, с, 4-H), 6.95-7.18 (3H, к, 5,6,7-H), 4.10 (4H, м, OCH₂CH₃ + NH-CH₂), 1.18 (3H, т, CH₂CH₃). Знайдено, %: С 57.85; Н 4.67; N 9.80. С₁₄Н₁₄Н₂О₅. Вирахувано, %: С 57.93; Н 4.86; N 9.65. Інші досліджувані етилові естери N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінокислот одержували аналогічно.

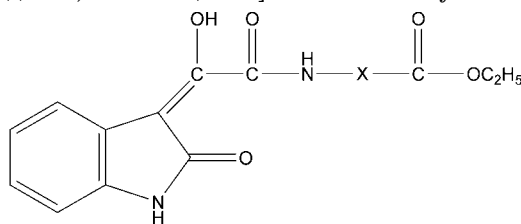
2. Розчинники. Октанол-1 очищували змішуванням з розбавленою сульфатною кислотою, промиванням розчином NaOH з наступною перегонкою під вакуумом. Чистоту контролювали методом ГРХ. Октанол-1 насичували дистильованою водою протягом двох діб.

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

3. Визначення коефіцієнтів розподілу проводили за методом [3], модифікованим авторами даної роботи [2]. Спектральні вимірювання проводили на спектрофотометрі СФ-46. В якості розчину порівняння використовували октанол-1, насичений водою. Всі вимірювання проводили у трикратній повторюваності і обробляли статистично.

Готували 5 розчинів етилових естерів N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінокислот в октанолі-1, який був насичений дистильованою во-

Коефіцієнти розподілу етилових естерів
N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінокислот у системі октанол-1 — вода



N*	X	log P _{експ.}	Метод Реккера [15]		Комп'ютерна програма ACD/log P	
			log P	Δlog P=log P _{експ.} - log P	log P	Δlog P=log P _{експ.} - log P
1	-CH ₂ -	2,28	-3,14	5,42	-0,06	2,34
2	-(CH ₂) ₂ -	2,57	-2,60	5,17	-0,19	2,76
3	-(CH ₂) ₃ -	2,76	-2,06	4,82	0,02	2,74
4	-(CH ₂) ₄ -	2,82	-1,52	4,34	0,33	2,49
5	-(CH ₂) ₅ -	3,42	-1,08	4,50	0,55	2,87
2	-CH(CH ₃)-	2,52	-2,48	5,00	0,29	2,23
4	-CH(CH(CH ₃) ₂)-	2,95	-2,18	5,13	1,17	1,78
5	-CH(CH ₂ CH(CH ₃) ₂)-	3,38	-0,50	3,88	1,70	1,68
9	-CH ₂ -CH(C ₆ H ₅)-CH ₂ -	4,56	-0,39	4,95	1,53	2,93

Примітки: N* — кількість атомів Карбону в радикалі X.

дою. Так як концентрацію сполук визначали спектрофотометрично, то вихідну концентрацію речовин в октанолі-1 підбирали таким чином, щоб оптична густина розчинів знаходилась в інтервалі

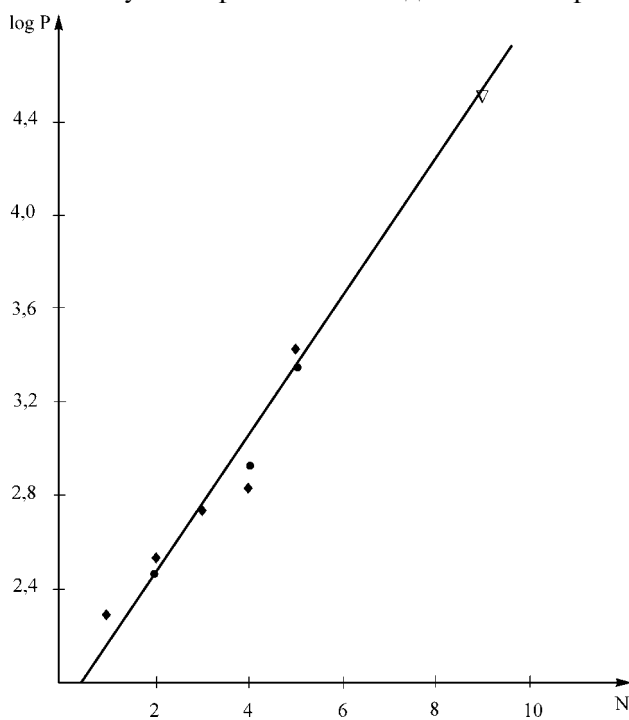


Рис. Залежність log P — f(N) етилових естерів N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінокислот з нерозгалуженим вуглецевим ланцюгом X (◆), розгалуженим (●) та фенільним радикалом (▽).

0,15-0,90. Це відповідає інтервалу концентрацій $2,5 \cdot 10^{-5} - 1 \cdot 10^{-4}$ моль/дм³.

Об'ємне співвідношення фаз обирали так, щоб після розподілу оптична густина октанольних розчинів знаходилась в інтервалі 0,15-0,90. Для етилових естерів N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінокислот з нерозгалуженим ланцюгом використовували 20 см³ органічної фази і 600 см³ дистильованої води, яка була насичена октанол-1. Для естерів з розгалуженим ланцюгом — 20 см³ розчину в октанолі-1 і 1000 см³ водної фази.

Суміш струшували протягом 1 год, а потім центрифугували при 5000 об/хв для руйнування емульсії, що утворюється. Органічну фазу відділяли і визначали в ній концентрацію речовини після розподілу. Постійну температуру при розподіленні не підтримували, так як попередні дослідження показали, що похибки за рахунок коливань температури менші, ніж аналітичні похибки визначення концентрацій.

Результати та їх обговорення

Визначені коефіцієнти розподілу 9 похідних 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти (таблиця). Дані таблиці свідчать, що всі досліджені речовини мають гідрофобні властивості, які визначаються як природою, так і положенням замісників в амінокислотному фрагменті X молекули. Подовження його вуглецевого ланцюга призводить до збільшення ліпофільності молекули. Залежність log P

від N (N —кількість атомів Карбону в нерозгалуженому вуглецевому ланцюгу (фрагмент X — див. табл.) є лінійною (рисунок) і описується кореляційним рівнянням з достатньо високим рівнем статистичної значимості:

$$\log P = (2,01 \pm 0,43) + (0,25 \pm 0,09) \cdot N \quad (2)$$

$$N = 5 \quad s = 0,147 \quad r = 0,952$$

Введення в лінійний вуглецевий ланцюг X молекули естеру аліфатичних вуглецевих радикалів призводить до зростання ліпофільності. Але залежність $\log P$ від N (N — загальна кількість атомів Карбону у фрагменті X) залишається лінійною з більш високим рівнем статистичної значущості, ніж рівняння (2):

$$\log P = (1,99 \pm 0,24) + (0,26 \pm 0,07) \cdot N \quad (3)$$

$$N = 8 \quad s = 0,118 \quad r = 0,964$$

Поява гідрофобного фенільного радикалу у лінійному вуглецевому ланцюгу молекули етилового естеру призводить до найбільшого зростання ліпофільності молекул у досліджуваному ряду. При цьому загальне кореляційне рівняння залежності $\log P$ — $f(N)$ має найбільш статистично значущі параметри у порівнянні з рівняннями (2, 3):

$$\log P = (1,92 \pm 0,18) + (0,29 \pm 0,04) \cdot N \quad (4)$$

$$N = 9 \quad s = 0,114 \quad r = 0,987$$

Залежність $\log P$ від N фрагменту X наведена на рисунку. Це опосередковано свідчить про єдиний механізм сольватації в досліджуваному гомологічному ряду.

Труднощі експериментального визначення коефіцієнтів розподілу стимулюють пошук методів теоретичного розрахунку цих величин для біологічно активних сполук. З метою оцінки можли-

вості теоретичного розрахунку $\log P$ для досліджуваного масиву сполук були розраховані коефіцієнти розподілу етилових естерів N -[(2-оксоіндолін-3-ілден-3)-2-оксіацетил]-амінокислот методами Рекера [15] і за допомогою комп'ютерної програми ACD/log P Batch, що ґрунтуються на принципі адитивності вільної енергії розподілу (таблиця). З даних таблиці видно, що розраховані обома методами $\log P$ суттєво менші, ніж визначені експериментальним шляхом, імовірно, внаслідок особливостей сольватаційних процесів для цих сполук, що не дозволяє використовувати ці методи для розрахунку $\log P$ етилових естерів N -[(2-оксоіндолін-3-ілден-3)-2-оксіацетил]-амінокислот.

Отримані залежності $\log P$ — $f(N)$ можна застосовувати для розрахунків як коефіцієнтів розподілу в більш широких ізоструктурних рядах, так і для встановлення кількісних співвідношень "структура — активність" при молекулярному дизайні лікарських препаратів даного ряду.

ВИСНОВКИ

1. Визначено коефіцієнти розподілу 9 похідних 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти в системі октанол-1 — вода.

2. Доведено, що ліпофільність досліджуваних сполук залежить як від довжини вуглецевого ланцюга амінокислотного фрагмента, так і від ступеня його розгалуженості.

3. Одержано статистично значущі кореляційні рівняння $\log P$ від кількості вуглецевих атомів в амінокислотному фрагменті.

4. Одержані рівняння дозволяють розраховувати $\log P$ в даному гомологічному ряду.

5. Отримані дані використовуються у молекулярному дизайні активних фармакофорів у ряду похідних 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти.

ЛІТЕРАТУРА

1. Колісник С.В., Болотов В.В., Ляшенко О.В. // *ЖОФХ*. — 2009. — Т. 7, №4. — С. 55-59.
2. Колісник С.В., Свечнікова О.М., Болотов В.В. // *Вісник фармації*. — 2009. — №4 (60). — С. 5-8.
3. Коренман И.М. *Экстракция в анализе органических веществ*. — М.: Химия, 1977. — 200 с.
4. Луценко Р.В., Дев'яткіна Т.О., Колісник С.В. та ін. // *Укр. журн. клін. та лаборатор. медицини*. — 2008. — Т. 3, №3. — С. 89-92.
5. Луценко Р.В., Дев'яткіна Т.О., Сидоренко А.Г. та ін. // *Клінічна фармація*. — 2009. — Т. 13, №1. — С. 47-49.
6. Шатілов О.В., Штриголь С.Ю., Колісник С.В. та ін. // *Акт. пробл. сучасної медицини: Вісник Укр. мед. стоматол. академії*. — 2009. — Т. 9, вип. 2 (26). — С. 139-142.
7. Шевцов І.І., Березняков В.І., Торянік Е.Л. та ін. // *Мед. хімія*. — 2006. — Т. 8, №1. — С. 67-71.
8. Штриголь С.Ю., Стіхарний О.О., Колісник С.В. та ін. // *Вісник фармації*. — 2008. — №3 (55). — С. 60-63.
9. Штриголь С.Ю., Стіхарний О.О., Колісник С.В. та ін. // *Вісник фармації*. — 2008. — №4 (56). — С. 75-77.
10. Balderamos M., Ankati H., Akubathini Sh.K. et al. // *Exp. Biol. Med.* — 2008. — №233. — P. 1395-1402.
11. Bouchikhi F., Rossignil E., Sancelme M. et al. // *Eur. J. Med. Chem.* — 2008. — №43. — P. 2316-2322.
12. Jarrahpour A., Khalili D. // *Molecules*. — 2006. — №11. — P. 59-63.
13. Jarrahpour A., Khalili D., Clercq E.D. et al. // *Molecules*. — 2007. — №12. — P. 1720-1730.
14. Jost W.H., Angersbach D. // *CNS Drug Rev.* — 2005. — Vol. 11, №3. — P. 253-272.

15. *Rekker R. The Hydrophobic Fragmental Constant: its derivation and application with a means of characterizing membrane systems. — Amsterdam. The Netherland: Elsevier, 1977. — 390 p.*
16. *Sassatelli M., Debiton E., Aboab B. et al. // Eur. J. Med. Chem. — 2006. — №41. — P. 709-716.*
17. *Shmidt M.S., Reverdito A.M., Kremenchuzky L. et al. // Molecules. — 2008. — №13. — P. 831-840.*

УДК 54.062:543.854.1:681.7.013.2

ЛИПОФИЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ЭТИЛОВЫХ ЭФИРОВ N-[(2-ОКСОИНДОЛИНИЛИДЕН-3)-2-ОКСИАЦЕТИЛ]-АМИНОКИСЛОТ

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

Изучены липофильные свойства этиловых эфиров N-[(2-оксоиндолинилиден-3)-2-оксиацетил]-аминокислот путем экспериментального определения их коэффициентов распределения (P) в бинарной системе октанол-1 — вода. Показано, что эти вещества обладают гидрофобными свойствами, которые определяются как природой, так и положением заместителей в молекуле. Удлинение углеводородной цепи аминокислотного остатка приводит к возрастанию липофильности молекулы. Получены корреляционные уравнения зависимости $\log P = f(N)$, где N — общее количество атомов углерода в аминокислотном фрагменте молекулы, позволяющее рассчитать $\log P$ в более широком изоструктурном ряду, тем более, что попытки теоретического компьютерного вычисления $\log P$ оказались неэффективными. Полученные данные будут использованы для молекулярного дизайна активных фармакофоров в этом изоструктурном ряду.

UDC 54.062:543.854.1:681.7.013.2

LYPOPHYLIC PROPERTIES OF N-[(2-OXOINDOLINILIDEN-3)-2-OXYACETYL]-AMINO ACIDS ETHYL ESTERS

S.V.Kolesnik, O.M.Svechnikova, V.V.Bolotov

Lypophylic properties of ethyl esters of N-[(2-oxoindoliniliden-3)-2oxyacetil]-aminoacid have been studied by experimental determination of their distribution coefficients in the octanol-1 — water binary system. It has been shown that these substances possess hydrophobic properties, which are determined both by nature and the position of substitutes in the molecule. The hydrocarbon chain lengthening of the amino acid residue results in increasing the molecule lipophility. The correlation equations of $\log P = f(N)$ dependence, where N is the total amount of carbon atoms in the molecule at the aminoacid fragment, which allows to calculate $\log P$ in more wide isostructural line, have been deduced, and the attempts of theoretical computer calculation of $\log P$ appeared to be ineffective. The results obtained will be applied in the molecular design of active pharmacophores in this isostructural line.

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

УДК 547.732: 543.242.3: 543.42.062: 543.257

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ АМПІЦИЛІНУ ТРИГІДРАТУ КІНЕТИЧНИМ МЕТОДОМ

М.Є.Блажеєвський, С.П.Карпова

Національний фармацевтичний університет

Вивчена кінетика спряжених реакцій S-окиснення та пергідролізу ампіциліну тригідрату з калію пероксомоносульфатом у лужному середовищі за світлопоглинанням утворюваного продукту при 302 нм. Оптимізовано умови та розроблена методика кількісного визначення ампіциліну тригідрату в таблетках кінетичним методом з використанням як реагенту розчину потрійної калієвої солі кислоти Каро ("Оксон"). RSD = 2,04%. Результати аналізу препарату, одержані за новоопрацьованою та чинною фармакопейною методиками, узгоджуються між собою ($\delta = -1,82\%$).

Не дивлячись на появу нових груп антимікробних засобів, антибіотичні препарати пеніцилінового ряду продовжують займати значне місце в терапії інфекційних захворювань. Зокрема, серед продукованих вітчизняними виробниками пеніцилінів великого поширення набув стійкий до гідролізу напівсинтетичний препарат — ампіциліну тригідрат. Так, ампіциліну тригідрат завдяки додатковій активності щодо грамотрибної флори, на яку не діє препарат природного походження бензилпеніцилін, вважається антибіотиком широкого спектра дії, придатний до вживання *per os* при захворюваннях, викликаних змішаною інфекцією.

Для кількісного визначення препаратів пеніцилінового ряду рекомендовані методи високоефективної рідинної хроматографії [13], спектрофотометрії [5, 9, 10, 16], потенціометричного титрування [6], йодометрії [4]; для визначення ампіциліну також успішно застосовують метод потенціометрії з використанням іонно-селективних електродів [3], різні варіанти вольтамперометрії [18], амперометрії [8], полярографічного аналізу [2], кінетики [15].

Відомі також спектрофотометричні методики, які ґрунтуються на реакціях окиснення продуктів гідролітичного розщеплення пеніцилінів солями феруму (III) [17], молібдату і ванадату амонію [7], їх взаємодії з солями міді (II) [1,11], дегідроаскорбіновою кислотою [14] та ін. [12]. Ці методики дозволяють визначити пеніциліни в лікарських препаратах у присутності різноманітних допоміжних речовин.

Розроблена нами методика визначення ампіциліну тригідрату має ряд переваг перед уже відомими: дозволяє визначати їх у значно менших кількостях, ніж фармакопейним методом йодометрії; придатна для того ж інтервалу визначуваних концентрацій, що і в методі фотометрії продуктів гідролізу, але при цьому не вимагає довготривалого нагрівання реакційної суміші, простіша за методики хроматографічного методу аналізу та швидша. Запропонована методика полягає в попередньому окисненні ампіциліну тригідрату надлишком пероксомоносульфатної кислоти до відповідного S-оксиду з наступним визначенням продукту гідролітичного перетворення його в лужному середовищі при 302 нм кінетичним методом. Схема перетворень, які призводять до утворення продукту реакції, наведена на рис. 1.

Матеріали та методи

Для досліджень використовували препарат ампіциліну тригідрату ((2S,5R,6R)-6-[(R)-2-аміно-2-фенілацетил]аміно-3,3-диметил-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гептан-2-карбоксилату) у таблетках по 0,250 г серії ДО1210 виробництва ТОВ "Фармацевтична компанія "Здоров'я", Харків, Україна. Як окисник використовували пероксомоносульфатну кислоту у вигляді потрійної калієвої солі $2\text{KHSO}_5\text{KHSO}_4\text{K}_2\text{SO}_4$ кваліфікації "extra pure" ("Оксон") з вмістом активного кисню $\leq 4,5\%$. Вибір реагента обумовлений його доступністю, доброю розчинністю і стійкістю у воді та відносно високою оксидативною здатністю.

Розчин робочого стандартного зразка (РСЗ) ампіциліну тригідрату 500 мкг/мл. Наважку 0,0500 г РСЗ ампіциліну тригідрату розчиняли у 100,00 мл дистильованої води при 20°C.

Виготовлення робочого розчину пероксомоносульфатної кислоти, $2 \cdot 10^{-2}$ моль/л. Наважку 0,6148 г солі розчиняли у 100,0 мл двічі дистильованої води при 20°C. Концентрацію розчину контролювали методом йодометричного титрування.

Як РСЗ ампіциліну тригідрату використовували субстанцію ампіциліну тригідрату фармакопейної чистоти з точно відомим вмістом основної речовини.

Електронні спектри реєстрували на спектрофотометрі СФ-26 (ЛОМО, ССРСР); кінетику ви-

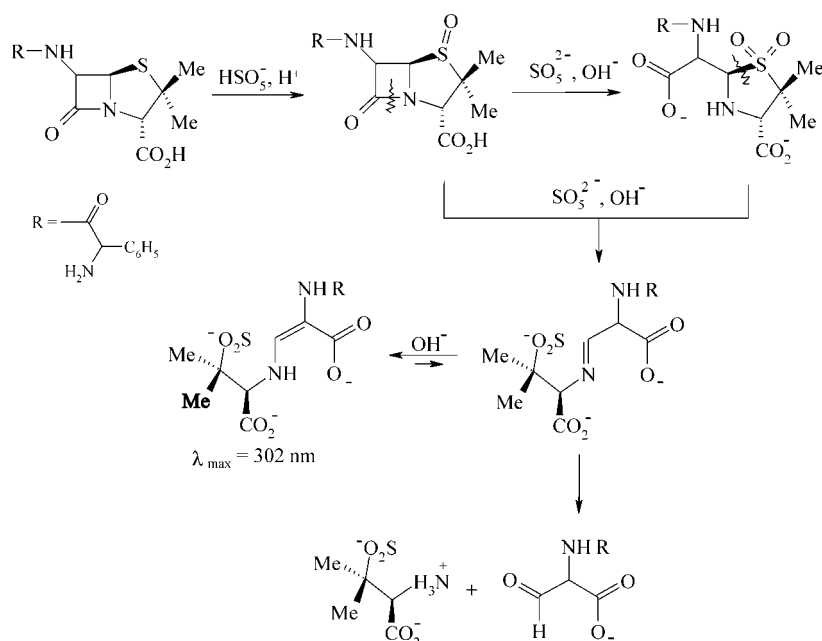


Рис. 1. Схема спряжених реакцій пероксициклотного окиснення та пергідролізу натрію ампіциліну з утворенням заміщеного похідного N-акрил- β -пеніциламіну сульфінату (IV).

вчали за світлобिरанням утвореного продукту реакції при 302 нм. Для вимірювання оптичної густини розчинів використовували кювету з товщиною вбираючого шару $l = 1$ см; розчини перед зливанням термостатували у термостаті UTU-2 (Zeamit, Horizont Krakow-Poland), час фіксували секундоміром з моменту змішування розчинів. Для створення та підтримки необхідної кислотності середовища використовували 0,1 моль/л розчину натрій гідроксиду, який не містив карбонатів. Обробку результатів здійснювали методом “тангенсів” (диференційний варіант). Швидкість оцінювали за тангенсом кута нахилу лінійної ділянки кінетичної кривої $A - \text{час}$ ($\text{tg } \alpha_{\text{амп}}$, хв^{-1}).

Результати та їх обговорення

У результаті дослідження з'ясовано, що порядок змішування розчинів суттєво чинить вплив на кінетику та вихід продукту реакції. Найвища швид-

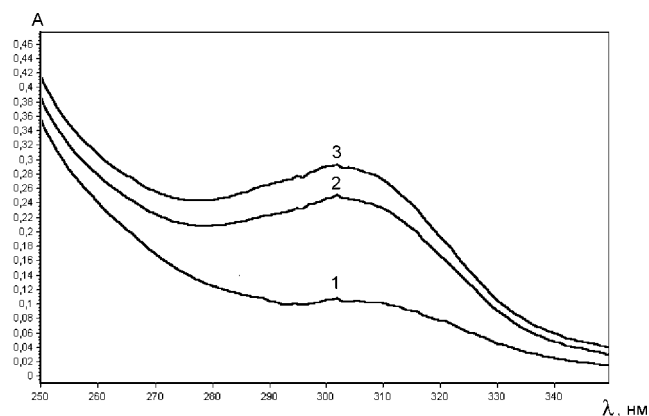


Рис. 2. Електронні спектри світлопоглинання продукту реакції пергідролізу ампіциліну тригідрату в часі: 1 – 1 хв, 2 – 5 хв, 3 – 10 хв. $c(\text{NaOH}) = 7,3 \cdot 10^{-3}$ моль/л; $c(\text{KHSO}_5) = 2 \cdot 10^{-3}$ моль/л; $c(\text{ампіциліну } \tau/\tau) = 25$ мкг/мл.

кість нагромадження продукту спостерігається лише після попереднього змішування розчину зразка досліджуваного ампіциліну тригідрату з пероксомоносульфатною кислотою, а відтак — розчином луку. Максимальна активність пероксомоносульфатної кислоти у реакції спостерігалася при її концентрації $2 \cdot 10^{-3}$ моль/л. Встановлено, що оптимальна концентрація луку, при якій спостерігалась найбільша швидкість утворення продукту реакції, становила $4,9 \cdot 10^{-3}$ моль/л. У відсутності пероксомоносульфатної кислоти в зазначених вище умовах впродовж перших 30 хв (час спостереження) утворення продукту реакції не відбувалось. Такий необхідний надлишок пероксомоносульфатної кислоти може бути пояснений її участю в процесі подальшого гідролітичного розщеплення утвореного на першій стадії реакції відповідного S-оксиду ампіциліну тригідрату в лужному середовищі (нуклеофільний каталіз гідролізу β -лактамного та тiazолідинового циклів). На рис. 2 зображені електронні спектри світлопоглинання продукту реакції пергідролізу ампіциліну тригідрату в часі. Максимальне світлопоглинання продукту реакції спостерігається при 302 нм.

На рис. 3 наведені кінетичні криві утворення продукту пергідролізу S-оксиду ампіциліну тригідрату у системі ампіциліну $\tau/\tau - \text{SO}_5^{2-}$. Як видно, на ділянці від 2 до 4-8 хв вони мають лінійний характер.

На рис. 4 наведений градувальний графік кількісного визначення ампіциліну тригідрату. Він свідчить, що умовна швидкість реакції — $\text{tg } \alpha$ зберігає лінійний характер залежно від концентрації ампіциліну тригідрату (в межах від 1 до 50 мкг/мл). Цей факт дозволяє здійснювати ви-

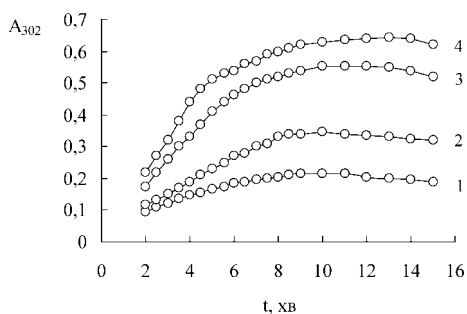


Рис. 3. Кінетичні криві утворення продукту пергідролізу S-оксиду ампіциліну т/г у системі ампіциліну т/г — SO₅²⁻. c(NaOH) = 4,9•10⁻³ моль/л; c(KHSO₅) = 2•10⁻³ моль/л; c(ампіциліну т/г): 1 — 10 мкг/мл; 2 — 20 мкг/мл; 3 — 30 мкг/мл; 4 — 40 мкг/мл.

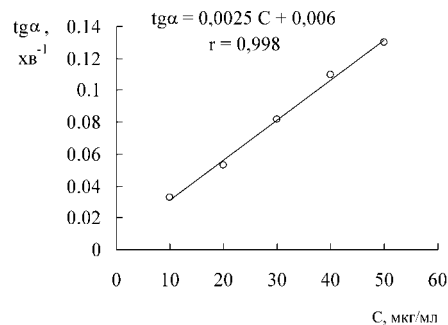


Рис. 4. Градувальний графік кількісного визначення ампіциліну тригідрату. c(KHSO₅) = 2•10⁻³ моль/л; c(NaOH) = 4,9•10⁻³ моль/л.

Таблиця

Результати кількісного визначення ампіциліну тригідрату за реакцією з пероксомоносульфатною кислотою (n=5, P=0,95)

Взято ампіциліну тригідрату, г	Знайдено		Метрологічні характеристики
	г	%	
Таблетки по 0,250 г серії ДО1210, виробництва ТОВ "Фармацевтична компанія "Здоров'я", Харків, Україна			
0,2512*	0,2420	96,80	$\bar{x} = 0,2466$ (98,66%) $S = \pm 0,00502$ $S\bar{x} = \pm 0,00225$ $\Delta x = \pm 0,00625$ $S_r = \pm 2,04\%$ $\epsilon = \pm 2,53\%$ $\delta = -1,82\%$
	0,2511	100,84	
	0,2411	96,44	
	0,2470	98,80	
	0,2520	100,82	

Примітка. * Вміст ампіциліну тригідрату, вказаний у сертифікаті якості.

значення ампіциліну тригідрату в зазначеному інтервалі його концентрацій в розчині. Результати кількісного визначення ампіциліну тригідрату в таблетках по 0,25 г за реакціями S-окиснення та пергідролізу наведені в таблиці, з якої видно, що визначення ампіциліну тригідрату можливе із задовільною точністю (RSD = 2,04%, $\delta = -1,82\%$).

Побудова градувального графіка. У мірні колби на 50 мл за допомогою мікробюретки послідовно відміряють 1,00; 2,00; 3,00; 4,00; 5,00 мл стандартного розчину ампіциліну тригідрату, додають в кожен по 5 мл 2 • 10⁻² моль/л розчину пероксомоносульфатної кислоти і ретельно збовтують. У кожен колбу послідовно приливають 4,0 мл 4,9 • 10⁻³ моль/л розчину натрію гідроксиду, доводять об'єм до позначки дистильованою водою і ретельно перемішують. Після додавання розчину луку починають відлік часу, вмикають секундомір. Одержані розчини фотометрують у кварцовій кюветі товщиною 1 см при 302 нм проти дистильованої води (компенсаційний розчин) впродовж 10 хв щохвилини при 20°C і будують кінетичні криві залежності оптичної густини від часу. За даними нахилу лінійних ділянок кінетичних кри-

вих будують градувальну залежність tgα від концентрації ампіциліну (C, мкг/мл).

Методика кількісного визначення ампіциліну тригідрату в таблетках по 0,25 г. Близько 0,075 г (точна наважка) порошку розтертих таблеток переносять у мірну колбу місткістю 100 мл, додають 1 мл диметилформаміду і 50 мл дистильованої води, ретельно перемішують впродовж 2 хв, доводять об'єм розчину до позначки і знову перемішують. За допомогою піпетки 5,00 мл отриманого розчину переносять у мірну колбу на 50 мл і далі виконують аналіз аналогічно, як при побудові градувального графіка. Розчин фотометрують щохвилини у кварцовій кюветі товщиною 1 см при 302 нм, використовуючи дистильовану воду як компенсаційний розчин, протягом 10 хв. Будують кінетичну криву залежності світлопоглинання розчину (A) від часу. За графіком знаходять тангенс кута нахилу лінійної ділянки кінетичної кривої.

Вміст C₁₆H₁₉N₃O₄S у г у одній таблетці (x_{амп}) розраховують за формулою:

$$x_{амп} = \frac{a_{cm} \cdot tg\alpha \cdot 0,9880 \cdot \bar{a}}{a \cdot tg\alpha_{cm}}$$

де: a_{cm} — маса наважки РСЗ ампіциліну тригідрату, г; tgα_{cm} — тангенс кута нахилу кінетичної кривої у досліді з РСЗ ампіциліну тригідрату, хв⁻¹; a — маса наважки досліджуваного порошку ампіциліну тригідрату, г; \bar{a} — середня маса таблетки, г; tgα — тангенс кута нахилу кінетичної кривої у досліді з досліджуваним розчином ампіциліну тригідрату, хв⁻¹; 0,9880 — масова частка основної речовини ампіциліну тригідрату у РСЗ в перерахунку на безводну речовину.

ВИСНОВКИ

1. Вивчена кінетика спряжених реакцій S-окиснення та пергідролізу за посередництвом пероксомоносульфатної кислоти ампіциліну тригідрату в лужному середовищі.

2. Як аналітичний реагент для фотометрично-кінетичного визначення ампіциліну тригідрату запропонована потрійна калієва сіль кислоти Каро ("Оксон").

3. Опрацьована нова методика кількісного визначення ампіциліну тригідрату в таблетках. RSD = 2,04%. Результати аналізу препарату, одержані новоопрацьованою та стандартною фармакопейною методиками, добре узгоджуються між собою ($\delta = -1,82\%$).

ЛІТЕРАТУРА

1. Алексеев В.Г., Лапшин С.В. // *Вопр. биол., мед. и фарм. химии.* — 2007. — №1. — С. 27-30.
2. Блажеєвський М.Є. // *Укр. хім. журн.* — 2005. — Т. 71, №10. — С. 90-93.
3. Кулапина Е.Г., Барагузина В.В., Кулапина О.И. // *Журн. аналит. хим.* — 2004. — Т. 59, №9. — С. 971-975.
4. Туркевич М., Владзімірська О., Лесик Р. *Фармацевтична хімія (стероїдні гормони, їх синтетичні замінники і гетероциклічні сполуки як лікарські засоби): Підручник.* — Вінниця: Нова книга, 2003. — 464 с.
5. Al-Momani I.F. // *Anal. Lett.* — 2004. — Vol. 37, №10. — P. 2099-2110.
6. *British Pharmacopoeia.* — London: The Pharmaceutical Press, 1993. — Vol. 1. — P. 79-80; Vol. 2. — P. 793.
7. El-Shafie F.S., Gad-Kariem E.A., Al-Rashood K.A. et al. // *Anal. Lett.* — 1996. — Vol. 29, №3. — P. 381-393.
8. Feher Z., Kolbe R., Pungor R. et al. // *Analyst.* — 1988. — Vol. 113, №6. — P. 881-884.
9. Fernandez-Gonzalez A., Badia R., Diaz-Garcia M.E. // *Anal. Chim. Acta.* — 2003. — Vol. 484, №2. — P. 223-231.
10. Fernandez-Gonzalez A., Badia R., Diaz-Garcia M.E. // *J. Pharm. and Biomed. Anal.* — 2002. — Vol. 29, №4. — P. 669-679.
11. Fernandez-Gonzalez A., Badia R., Diaz-Garcia M.E. // *Anal. Biochem.* — 2005. — Vol. 341, №1. — P. 113-121.
12. Gunawan I., Kiauw S.T., Lig J. // *Chromatogr. and Relat. Technol.* — 2001. — Vol. 24, №10. — P. 1501-1510.
13. Lambert K. Sorensen, Birthe M. Rasmussen, Joe O. Boison and Lily Keng // *J. Chromatogr. B: Biomed. Sci. and Applicat.* — 1997. — Vol. 694, №2. — P. 383-391.
14. Matonsova O., Peterkova M., Kakac B. // *Cs. Farm.* — 1983. — Vol. 32, №5. — P. 153-155.
15. Rodante F., Vecchio S., Tomassetti M. // *J. Pharm. and Biomed. Anal.* — 2002. — Vol. 29, №6. — P. 1031-1043.
16. Salem Hesham, Saleh Gamal A. // *J. Pharm. and Biomed. Anal.* — 2002. — Vol. 28, №6. — P. 1205-1213.
17. Singh K. // *Ind. J. Technol.* — 1993. — Vol. 31, №8. — P. 613-614.
18. Uslu Bengi, Biryol Ynci // *J. Pharm. Belg.* — 1998. — Vol. 53, №3. — P. 114-271.

УДК 547.732: 543.242.3: 543.42.062: 543.257

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ АМПИЦИЛЛИНА ТРИГИДРАТА

Н.Е.Блажеєвський, С.П.Карпова

Изучена кинетика сопряженных реакций S-окислирования и пергидролиза ампициллина тригидрата с пероксомоносульфатом калия в щелочной среде по светопоглощению образующегося продукта при 302 нм. Оптимизированы условия и разработана методика количественного определения ампициллина тригидрата в таблетках кинетическим методом с использованием в качестве реагента раствора тройной калиевой соли кислоты Каро ("Оксон"). RSD = 2,04%. Результаты анализа препарата, полученные с помощью разработанной и стандартной фармакопейной методики, хорошо согласуются между собой ($\delta = -1,82\%$).

UDC 547.732: 543.242.3: 543.42.062: 543.257

QUANTITATIVE ANALYSIS OF AMPICILLINE TRIHYDRATE

M.Ye.Blazhejevskiy, S.P.Karpova

The kinetics of the conjugated reactions of S-oxidation and perhydrolysis of ampicilline trihydrate with potassium peroxomonosulphate in the alkaline medium has been studied by light absorbance of a forming product at 302 nm. The conditions have been optimized and the quantitative analysis procedure for ampicilline trihydrate in tablets by the kinetic method has been worked out using Caro acid triple potassium salt solution ("Oxone") as a reagent. RSD = 2.04%. The results of the analysis by the developed and standard pharmacopoeic procedures have been conformed well ($\delta = -1.82\%$).

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

УДК 615.322:547.915:665.325.3

ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІПОФІЛЬНИХ ФРАКЦІЙ ТРАВИ ЛЯДВЕНЦЯ УКРАЇНСЬКОГО ТА ПОЛЬОВОГО

С.В.Ковальов

Національний фармацевтичний університет

Визначено кількісний вміст ліпофільних фракцій у рослинній сировині — траві лядвенця українського та польового, який склав 2,62% та 2,36% відповідно. У результаті проведеного хроматографічного аналізу і якісних реакцій встановлена наявність каротиноїдів та хлорофілів. Кількісний вміст каротиноїдів у траві лядвенця польового склав 245,97 мг/г, хлорофілів — 453,91 мг/г; у траві лядвенця українського вміст каротиноїдів склав 107,64 мг/г, хлорофілів — 199,44 мг/г. Визначено якісний склад та кількісний вміст 11 жирних кислот у траві лядвенця польового та 13 жирних кислот у траві лядвенця українського. У кількісному відношенні в обох видах сировини переважають пальмітинова, лінолева та ліноленова кислоти.

У світовій фармацевтичній промисловості кожен третій лікарський засіб виготовляється з лікарської рослинної сировини. Це зумовлено їх малою токсичністю і можливістю тривалого застосування без істотних побічних ефектів. У цьому зв'язку заслуговують на увагу рослини, які містять різні класи біологічно активних сполук, такі як флавоноїди, кумарини, сапоніни, гідроксикоричні кислоти, алкалоїди, амінокислоти тощо. Тому пошук перспективних рослин, що містять ці класи речовин, розробка методів їх виділення, створення на їх основі нових перспективних лікарських засобів є актуальним завданням сучасної фармації.

Необхідність комплексного використання рослин на наявність достатньої сировинної бази пояснює зацікавленість до вивчення дикорослих рослин флори України, тому об'єктом нашого дослідження був обраний рід лядвенець (*Lotus L.*) родини бобових (*Fabaceae*). Свою назву лядвенець отримав через те, що він часто зростає на землях, які раніше були під обробкою, а потім заросли лісом ("лядом"). Лядвенець з польської *Cedzucian* означає "вид гороху" [4, 6]. Існує версія, що назва походить від слова "лядвєя" — через ниркоподібну форму плодів; зі словенської *Cedrice* перекладається як "нирки"; чеською *Cedrina* також означає "нирка" [2]. У культурі відомий з XIX століття [2]. У народній медицині лядвенець ви-

користують при застудних і запальних захворюваннях шкірних покривів, при подагрі, забиттях, розтягненнях зв'язок як болетамувальний засіб, а також при тривало незагойних ранах та виразках. Йому притаманна загальнозміцнююча та тонізуюча дія. Подрібнену свіжу траву прикладають у вигляді припарок до запалених набряклих ділянок для зменшення болю та розсмоктування набряків.

Метою нашої роботи є дослідження ліпофільних фракцій з трави лядвенця польового та лядвенця українського, збираної у фазу цвітіння в Івано-Франківській області.

Матеріали та методи

З трави лядвенця польового та лядвенця українського отримані ліпофільні фракції. Екстракцію проводили хлороформом в апараті Сокслета.

Визначення каротиноїдів і хлорофілів проводили методом тонкошарової хроматографії на пластинках "Silufol" в одновірному і двовірному варіантах у системах розчинників гексан-ацетон (6:2) — I напрямом, гексан-ацетон (6:4) — II напрямом. Схеми двовірної тонкошарової хроматографії хлороформного екстракту з трави лядвенця польового та лядвенця українського наведені на рис. 1-2 [1, 5, 13].

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".

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 за модифікованою методикою Пейснера сумішшю хлороформ — метанол — концентрована сульфатна кислота (100:100:1) у запаяних ампулах протягом 3 год при 100°C. Після охолодження і розкриття ампул метилові ефіри жирних кислот витягували гексаном, а витяжки піддавали ГРХ. Визначення проводили при наступних умовах: колонка капілярна кварцова розміром 60 м × 0,32 мм, HP-23 0,25 мкм, стаціонарна фаза ціанопропіл — метилсилоксан (1:1), газ-носіть — водень, швидкість газу-носія —

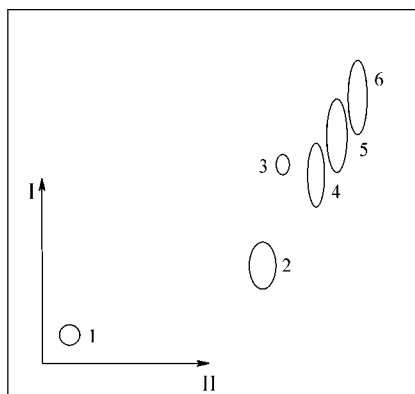


Рис. 1. Схема тонкошарової хроматограми ліпофільної фракції трави лядвенця українського.

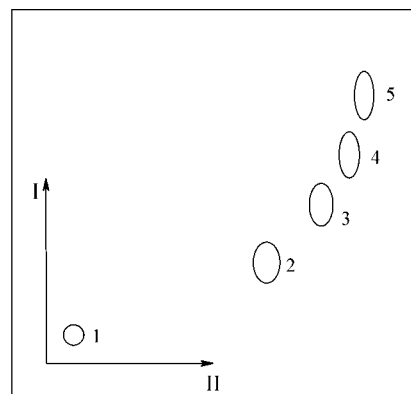


Рис. 2. Схема тонкошарової хроматограми ліпофільної фракції трави лядвенця польового.

Система розчинників. I напрямком: гексан-ацетон (6:2); II напрямком: гексан-ацетон (6:4).

1,0 мл/хв, температура колонки — 175°C, інжектора — 240°C, детектора — 250°C.

Ідентифікацію метилових ефірів здійснювали за часом утримання піків стандартною сумішшю. Вміст жирних кислот розраховували у відсотках від їх суми [4].

Результати та їх обговорення

Для одержання ліпофільної фракції 20,0 г подрібненої трави лядвенця вичерпно екстрагували хлороформом в апараті Сокслета. Отримані хлороформні екстракти упарювали до видалення екстрагента та зважували. Визначали відсотковий вміст ліпофільної фракції в сировині, який склав у траві лядвенця українського 2,62%, а у траві лядвенця польового — 2,36%.

З метою стандартизації отриманої ліпофільної фракції нами були вивчені органолептичні та деякі фізико-хімічні показники [3, 4].

Отриманий ліпофільний екстракт являє собою густу однорідну маслянисту масу темно-зеленого кольору, жирну на дотик зі специфічним, ароматним, приємним запахом, своєрідного смаку, яка практично не розчиняється у воді, спирті, але добре розчиняється у хлороформі.

У результаті проведеного хроматографічного аналізу ліпофільних фракцій встановлена наяв-

ність каротиноїдів і хлорофілів. Схема ТШХ наведена на рис. 1-2.

Якісне визначення каротиноїдів на хроматограмах проводили за характерним жовтим і жовтогарячим забарвленням, а в УФ-світлі — за коричневою флуоресценцією плям. Для підтвердження наявності каротиноїдів хроматограми обробляли 2% розчином п-диметиламінобензальдегіду у суміші метанолу та хлористоводневої кислоти з наступним витриманням хроматограм у сушильній шафі при 100°C протягом 5 хв. Плями, які відповідали каротиноїдам, забарвлювались у рожевий колір.

Локалізацію хлорофілів визначали за характерною темно-зеленою флуоресценцією у видимому та в УФ-світлі. Дані наведені у табл. 1-2 [3, 4, 12].

У ліпофільній фракції трави лядвенця українського знайдено 6 речовин. Речовина 2 була віднесена нами до каротиноїдів, речовини 1, 3, 4-6 — до хлорофілів (табл. 1). У ліпофільній фракції трави лядвенця польового знайдено 5 речовин. Речовини 2, 3 були віднесені нами до каротиноїдів, речовини 1, 4, 5 — до хлорофілів (табл. 2).

Проведений також аналіз тримірних спектрів флуоресценції та їх проєкції на площину збудження/випромінювання, представлених у логариф-

Таблиця 1

Результати хроматографічного аналізу хлорофілів та каротиноїдів ліпофільного екстракту трави лядвенця українського

Речовини	Забарвлення плям		
	у видимому світлі	в УФ-світлі	після обробки п-диметиламінобензальдегідом
1	Темно-зелене	Червоне	—
2	Жовте	Коричневе	Рожево-фіолетове
3	Темно-зелене	Червоне	—
4	Темно-зелене	Червоне	—
5	Темно-зелене	Червоне	—
6	Темно-зелене	Червоне	—

Таблиця 2

Результати хроматографічного аналізу хлорофілів та каротиноїдів ліпофільного екстракту трави лядвенця польового

Речовини	Забарвлення плям		
	у видимому світлі	в УФ-світлі	після обробки п-диметиламінобензальдегідом
1	Темно-зелене	Червоне	—
2	Жовте	Коричневе	Рожево-фіолетове
3	Жовте	Коричневе	Рожево-фіолетове
4	Темно-зелене	Червоне	—
5	Темно-зелене	Червоне	—

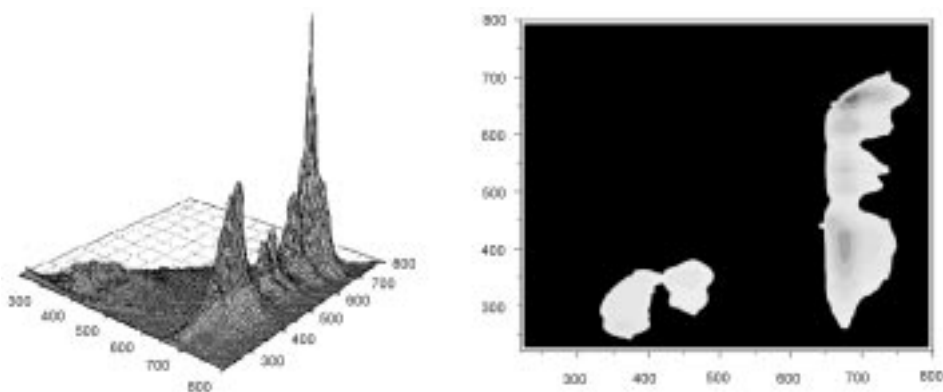


Рис. 3. Тривимірний спектр флуоресценції хлороформного екстракту трави лядвенця українського.

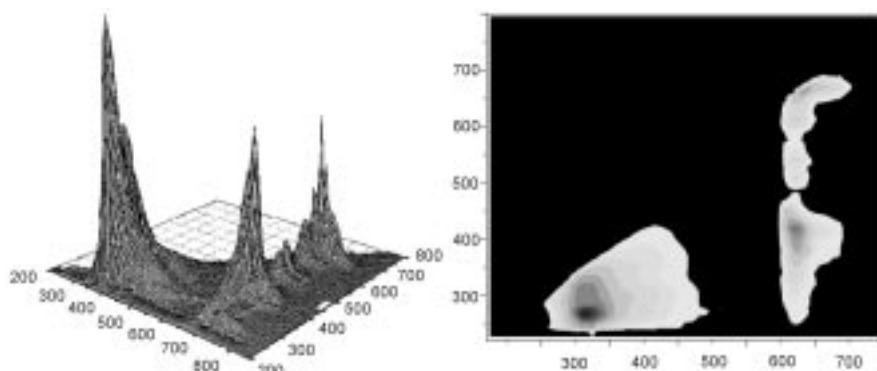


Рис. 4. Тривимірний спектр флуоресценції хлороформного екстракту трави лядвенця польового.

мічних шкалах інтенсивності (рис. 3-4), який сприяв більш детальному визначенню якісного складу досліджуваного об'єкту. Піки в областях збудження — 280-450, 480-530, 600-700 нм та випромінювання 650-750 нм — це область флуоресценції хлорофілів.

Кількісний вміст каротиноїдів та хлорофілів у ліпофільних фракціях трави лядвенця польового та лядвенця українського наведений у табл. 3 [3, 4, 9].

Під час аналізу жирнокислотного складу у ліпофільних фракціях з трави лядвенця польового виявлено 11 жирних кислот, у траві лядвенця українського — 13 (табл. 4, рис. 5-6).

Під час аналізу жирнокислотного складу з трави лядвенця польового встановлено, що у кількісному відношенні переважають насичені пальмітинова (22,695%) та ліолева (19,159%) жирні кислоти. У траві лядвенця українського кількісно переважають пальмітинова (20,450) та ліолева

Таблиця 4

Результати якісного та кількісного визначення жирних кислот у ліпофільних фракціях з трави лядвенця польового та українського

Кислота	Вміст, %	
	Лядвенець польовий	Лядвенець український
Міристинова	—	1,730
Міристоолеїнова	—	3,826
Пальмітинова	22,695	20,450
Пальмітоолеїнова	1,526	1,599
Гексадекаолеїнова	0,388	—
Стеаринова	3,398	2,946
Олеїнова	2,634	2,222
Вакценова	0,647	—
Ліолева	19,159	16,361
Ліноолеїнова	0,405	—
Ліноленова	0,363	32,101
Арахідонова	4,019	4,695
Ейкозанова	0,779	—
Бегенова	—	1,167
Ерукова	—	1,769
Лігноцеринова	—	1,221
Церотова	—	1,191
Сума насичених кислот	29,045	30,349
Сума ненасичених кислот	26,968	60,974

Таблиця 3

Кількісний вміст каротиноїдів та хлорофілів у ліпофільних фракціях трави лядвенця польового та лядвенця українського

Клас речовин	Вміст, мг/г	
	Лядвенець польовий	Лядвенець український
Каротиноїди	107,64	245,97
Хлорофіли	199,44	453,91

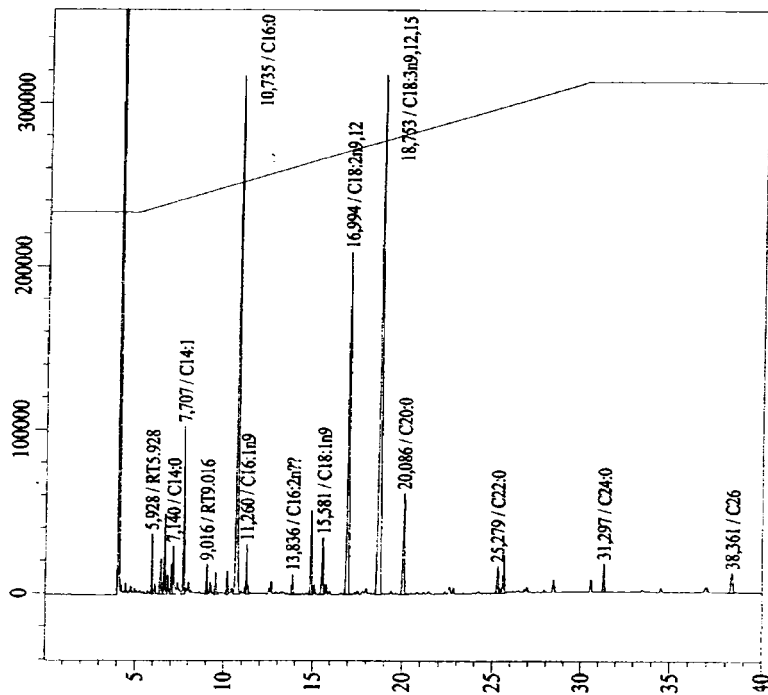


Рис. 5. Схема газоріднинної хроматографії ліпофільної фракції трави лядвенця українського.

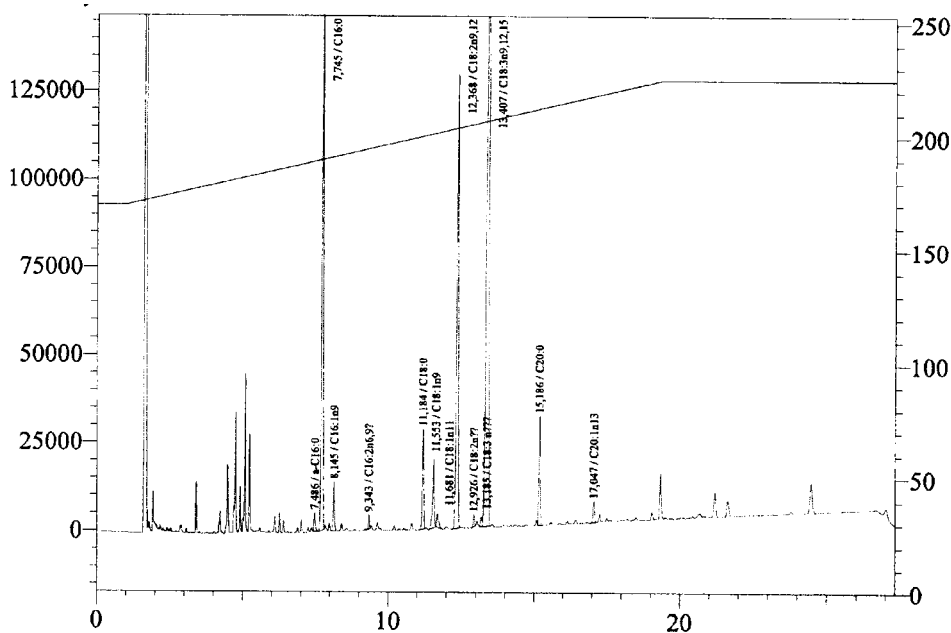


Рис. 6. Схема газоріднинної хроматографії ліпофільної фракції трави лядвенця польового.

(16,361%) жирні кислоти (насенені), а також ненасенена лїноленова (32,101%) кислота [7-10].

ВИСНОВКИ

1. Отримано ліпофільні фракції з трави лядвенця українського та лядвенця польового. Кількісний вміст склав для трави лядвенця українського — 2,62%, для лядвенця польового — 2,36%.

2. Встановлено наявність каротиноїдів та хлорофілів. Визначено кількісний вміст каротиноїдів — 107,64 мг/г (лядвенць польовий), 245,97 мг/г (лядвенць український); кількісний вміст хлорофілів —

199,44 мг/г (лядвенць польовий), 453,91 мг/г (лядвенць український).

3. У жирній олії трави лядвенця польового виявлено 11 жирних кислот; у жирній олії трави лядвенця українського — 13 жирних кислот. У кількісному відношенні у траві лядвенця польового переважають насенені: пальмітинова (22,695%) та лїнолева (19,159%) жирні кислоти; у траві лядвенця українського — насенені пальмітинова (20,450%) та лїнолева (16,361%) жирні кислоти, а також ненасенена лїноленова (32,101%) кислота.

ЛІТЕРАТУРА

1. Берестова С.І., Ковальов В.М., Ковальов С.В., Комісаренко А.М. // Вісник фармації. — 2006. — №1 (45). — С. 22-25.
2. Головкин Б.Н. Культурный ареал растений. — М.: Наука, 1988. — 184 с.
3. Государственная фармакопея СССР: Вып. 1. Общие методы анализа / МЗ СССР. — 11-е изд., доп. — М.: Медицина, 1987. — 335 с.
4. Державна фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”. — 1-е вид. — Х.: РИРЕГ, 2001. — 556 с.
5. Лабораторное руководство по хроматографическим и смежным методам: В 2-х ч. / Под ред. О.Микеши. — М.: Мир, 1982. — 781 с.
6. Соколов С.Я. Фитотерапия и фитофармакология: Руковод. для врачей. — М: Мед. информ. агентство, 2000. — 976 с.
7. Akoh C.C., Min D.B. *Food Lipids: Chemistry, Nutrition and Biotechnology*, 2-nd ed. — New York-Basel: Marcel Dekker, 2002. — 1014 p.
8. Ching K. Chow. *Fatty Acids in Foods and their Health Implications*. 3-rd ed. — Boca Raton, London, New York: CRC Press, 2007. — 1296 p.
9. *European Pharmacopoeia*, 4-th ed. — Strasbourg, 2001. — 2416 p.
10. Gunstone F.D., Harwood J.L., Dijkstra A.J. *The Lipid Handbook with CD-ROM*, 3 ed. — Boca Raton, London, New York: CRC Press, 2007. — 808 p.
11. Mostovsky D.I., Yehuda Sh., Salem N. *Fatty acids: physiological and behavioral functions*. — Totowa, New Jersey: Humana Press, 2001. — 462 p.
12. Wagner H., Bladt S. *Plant drug analysis*. — Berlin: Springer, 2001. — 384 p.
13. Waksmundzka-Hajnos M., Sherma J., Kowalska T. *Thin Layer Chromatography in Phytochemistry*. — Boca Raton, London, New York: CRC Press, 2008. — 888 p.

УДК 615.322:547.915:665.325.3

ИССЛЕДОВАНИЕ ЛИПОФИЛЬНЫХ ФРАКЦИЙ ТРАВЫ
ЛЯДВЕНЦА УКРАИНСКОГО И ПОЛЕВОГО

С.В.Ковалев

Определено количественное содержание липофильных фракций в растительном сырье — траве лядвенца украинского и полевого, которое составило 2,62% и 2,36% соответственно. В результате проведенного хроматографического анализа и качественных реакций установлено наличие каротиноидов и хлорофиллов. Количественное содержание каротиноидов в траве лядвенца полевого составило 245,97 мг/г, хлорофиллов — 453,91 мг/г, в траве лядвенца украинского содержание каротиноидов составило 107,64 мг/г, хлорофиллов — 199,44 мг/г. Определен качественный состав и количественное содержание 11 жирных кислот в траве лядвенца полевого и 13 жирных кислот в траве лядвенца украинского. В количественном отношении в обоих видах сырья преобладают пальмитиновая, линолевая и линоленовая кислоты.

UDC 615.322:547.915:665.325.3

INVESTIGATION OF LIPOPHILIC FRACTIONS FROM
LOTUS UCRAINICUS AND *LOTUS ARVENSIS* HERB

S.V.Kovalyov

The quantitative content of lipophilic fractions in the plant raw material has been determined and it was 2.62% for *Lotus ucrainicus* and 2.36% for *Lotus arvensis*, respectively. The qualitative tests and chromatographic analysis demonstrated the presence of carotenoids and chlorophylls in both species. The quantitative content of carotenoids is 245.97 mg/g, chlorophylls — 453.91 mg/g in *Lotus arvensis* and 107.64 mg/g and 199.44 mg/g in *Lotus ucrainicus*, respectively. The qualitative composition and quantitative content of 11 fatty acids in *Lotus arvensis* and 13 fatty acids in *Lotus ucrainicus* have been determined. Palmitic, linoleic and linolenic acids prevail in both species.

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

УДК 615.065:547.728.54.061/062]001.8

ІЗОЛЮВАННЯ ПІРАЗИДОЛУ З БІОЛОГІЧНОГО МАТЕРІАЛУ АМФІПРОТОННИМИ РОЗЧИННИКАМИ

С.В.Баюрка, С.А.Карпушина, В.І.Степаненко

Національний фармацевтичний університет

Вивчена роздільна здатність відносно піразидолу загальноприйнятих у судово-токсикологічному аналізі методів ізолювання лікарських речовин настоюванням з амфіпротонними розчинниками. Показано, що методом О.О.Васильєвої з біологічного матеріалу можна виділити $7,14 \pm 0,83\%$, за Стасом-Отто — $14,64 \pm 1,24\%$, за В.П.Крамаренком — $12,52 \pm 0,97\%$ піразидолу. Виявлення та кількісне визначення піразидолу в екстрактах проводили методами тонкошарової хроматографії, УФ-спектроскопії, екстракційної фотометрії після додаткового очищення витяжок від супутніх домішок за допомогою методів екстракції та ТШХ. Для екстракційно-фотометричного визначення використовували реакцію утворення іонного асоціату піразидолу з кислотним азобарвником метиловим оранжевим. Світлопоглинання забарвлених розчинів підлягало закону Бугера-Ламберта-Бера в межах концентрацій від 5 до 120 мкг піразидолу в 14 мл кінцевого об'єму. Відносна помилка кількісного визначення не перевищувала 2,8%. Отримані результати можуть бути використані для судово-токсикологічних досліджень біологічного матеріалу при смертельних отруєннях піразидолом.

Піразидол (2,3,3а,4,5,6-гексагідро-8-метил-1Н-піразино-[3,2,1-j,k]-карбазолу гідрохлорид) є представником нового оригінального класу чотирициклічних антидепресивних засобів — похідних піразинокарбазолу [3, 5, 6]. За механізмом фармакологічної дії піразидол належить до другого покоління інгібіторів моноамінооксидази (МАО) — селективних зворотних інгібіторів МАО-А [1, 6].

Піразидол поєднує тимоаналептичний ефект з регулюючим впливом на ЦНС: проявляє активуючу дію у хворих з депресією та седативну — у хворих з ажитованим станом. Особливості фармакологічної дії піразидолу обумовлюють його широке застосування у медичній практиці для лікування депресій різного походження, алкогольної абстиненції, хвороби Альцгеймера та ін.

Останнім часом зареєстровані неодноразові випадки смертельних отруєнь антидепресантами [7, 8, 11], більшість з яких є комбінованими та згадується у зв'язку з прийомом декількох антидепресантів [9], транквілізаторів, нейролептиків та інших психотропних речовин [8, 9].

Таким чином, розробка методів хіміко-токсикологічного аналізу піразидолу в біологічних об'єктах є актуальною задачею.

Запропоновано методику визначення піразидолу в плазмі крові методом високоефективної рідинної хроматографії з флуориметричним детектуванням [10]. Наведені в літературі дані [2] по визначенню піразидолу в біологічному матеріалі з використанням загальноприйнятих амфіпротонних розчинників (підкисленої води та підкисленого етанолу) потребують систематизації, так як зазначені методики дещо модифіковані, що робить проблематичним їх використання у схемі ненаправленого судово-токсикологічного аналізу. Зокрема, як органічний екстрагент піразидолу з водно-спиртових витяжок використовується не хлороформ, а дихлоретан, який до того ж є високотоксичною речовиною.

Таким чином, метою наших досліджень було встановлення роздільної здатності відносно піразидолу загальноприйнятих у судово-токсикологічному аналізі методів ізолювання лікарських сполук з біологічного матеріалу [4]: екстракцією водою, підкисленою кислотою оксалатною (метод О.О.Васильєвої), екстракцією етанолом, підкисленим кислотою оксалатною (метод Стаса-Отто), екстракцією азотовмісних органічних основ водою, підкисленою кислотою сульфатною (метод В.П.Крамаренка). Виявлення та кількісне визначення піразидолу в отриманих екстрактах з біологічного матеріалу проводили за допомогою тонкошарової хроматографії (ТШХ), УФ-спектроскопії, екстракційної фотометрії.

Матеріали та методи

Подрібнену печінку людини (20 г), яка загинула від травми, вмішували у склянку, додавали 2 мл водного розчину піразидолу, який містив 2000 мкг

препарату. Суміш ретельно перемішували і залишали на 24 год. Паралельно ставили “холості” досліди з біологічним матеріалом. Ізолювання піразидолу проводили водою та етанолом, підкислених кислотою оксалатною, а також водою, підкисленою кислотою сульфатною, згідно з загальноприйнятими методиками [4].

Отримані хлороформні витяжки переносили до мірної колби на 50 мл та доводили об'єм екстракту до позначки хлороформом.

Витяжки, отримані з біологічного матеріалу, містили супутні домішки, які заважали подальшому виявленню та кількісному визначенню піразидолу. Співекстрактивні речовини видаляли за допомогою методу екстракції. Для цього витяжки переносили до фарфорової чашки, органічний розчинник випаровували на водяній бані (температура не вище 40°C). Потім до сухого залишку додавали 20 мл 0,1 М розчину кислоти хлоридної, вміст чашки ретельно перемішували, переносили до ділильної лійки і кислий розчин тричі збовтували з діетиловим ефіром по 10 мл кожного разу. Фазу органічного розчинника відкидали, а кислий водний залишок підлугували амонію гідроксиду 25% розчином до рН 10-11 і тричі екстрагували піразидол хлороформом (по 10 мл). Екстракти пропускали через паперовий фільтр з 0,5 г безводного натрію сульфату та збирали у мірну колбу об'ємом 50 мл, доводячи до позначки хлороформом.

Після додаткового екстракційного очищення оптична густина розчинів, отриманих для “холостих” дослідів, при проведенні кількісного визначення піразидолу екстракційно-фотометричним методом з метиловим оранжевим, знаходилась у межах 0,025-0,04.

Для хроматографічного виявлення піразидолу використовували хроматографічні пластинки Merck (Silica gel 60 F₂₅₄, розмір 10×20 см). Відбирали 10-20 мл хлороформної витяжки, органічний розчинник випаровували до мінімального об'єму (0,05 мл) і наносили в одну точку на лінію старту хроматографічної пластинки. На відстані 2 см від вказаної точки наносили розчин “свідка” піразидолу (10 мкг у пробі). У третю точку наносили 5 мл випареної витяжки, одержаної у “холостому” досліді. Хроматограми розвивали послідовно з використанням двох рухомих фаз: хлороформ і хлороформ — метанол (90:10) або хлороформ і метанол — амонію гідроксид 25% розчин (100:1,5). Плями піразидолу на хроматографічних пластинках детектували за допомогою реактиву Драгендорфа у модифікації за Мунье (оранжевий колір плям препарату на жовтому фоні; чутливість виявлення піразидолу складала 8,0 мкг препарату у пробі). Плями піразидолу, виділеного з печінки, та піразидолу-“свідка” співпадали за величинами R_f та становили у рухомій фазі хлороформ — метанол (90:10) 0,45±0,02 та метанол — амонію

гідроксиду 25% розчин (100:1,5) 0,55±0,02. Витяжки, отримані з “холостих” дослідів, не давали плям з вказаними значеннями R_f.

УФ-спектроскопічне виявлення піразидолу проводили в елюатах з хроматограм. З непрямою смуги хроматограми на рівні, що відповідав місцю знаходження плями “свідка” піразидолу, знімали шар сорбенту, який двічі збовтували з метанолом та фільтрували. Отриманий елюат випаровували, сухий залишок розчиняли в 4 мл 0,1 М розчину кислоти хлоридної. Як розчин порівняння використовували кислоту хлоридну 0,1 М розчин. УФ-спектр елюату був аналогічним спектру стандартного розчину піразидолу в 0,1 М кислоті хлоридній та мав дві смуги поглинання при довжині хвиль 228±2 нм та 276±2 нм. Для кількісного визначення піразидолу у витяжках використовували екстракційну фотометрію з метиловим оранжевим. Вміст препарату в екстрактах розраховували за допомогою градуувального графіка.

Градуувальний графік будували з використанням стандартного розчину піразидолу у воді, що містив 100 мкг препарату в 1 мл. У ділильні лійки вносили по 5 мл ацетатного буферного розчину з рН 4,6, по 5 мл 0,05% розчину метилового оранжевого і додавали по 0,05; 0,1; 0,2; 0,3; 0,4; 0,5; 0,6; 0,7; 0,8; 0,9; 1,0 та 1,2 мл стандартного розчину піразидолу та додавали по 15 мл хлороформу. Суміш у ділильних лійках збовтували протягом 5 хв за допомогою апарату для струшування рідин і залишали на 10 хв для розділення фаз. Збирали по 14 мл хлороформних витяжок, відкидаючи їх перші порції (близько 1 мл), до яких додавали по 2 мл 1% розчину кислоти сульфатної в абсолютному етанолі.

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

Світлопоглинання забарвлених розчинів підлягало закону Бугера-Ламберта-Бера в межах концентрацій від 5 до 120 мкг флуоксетину в 14 мл кінцевого об'єму. Відносна помилка кількісного визначення не перевищувала 2,8%.

Результати та їх обговорення

При використанні загальноприйнятих у судово-токсикологічному аналізі методів ізолювання лікарських речовин з біологічного матеріалу відносно піразидолу показано, що отримані біологічні екстракти потребують додаткового очищення від співекстрактивних речовин, присутність яких заважала подальшому виявленню та кількісному визначенню досліджуваного препарату. Так, результати вимірювань показників оптичної

Таблиця

Результати екстракційно-фотометричного визначення піразидолу, виділеного з печінки за методами О.О.Васильєвої, Стаса-Отто, В.П.Крамаренка (середнє з п'яти визначень)

Метод ізолювання	Додано піразидолу до 20 г печінки, мкг	Виділено піразидолу		Метрологічні характеристики
		мкг	%	
Настоювання з водою, підкисленою кислотою оксалатною (метод О.О.Васильєвої)	2000	132,0	6,6	$\bar{X}=7,14$ $S=0,68$ $S_{\bar{X}}=0,30$ $\Delta X=0,83$ $\varepsilon=11,62$ $\bar{X}\pm\Delta X=7,14\pm 0,83$
		148,0	7,4	
		164,0	8,2	
		130,0	6,5	
		140,0	7,0	
Настоювання з етанолом, підкисленим кислотою оксалатною (метод Стаса-Отто)	2000	266,0	13,3	$\bar{X}=14,64$ $S=1,01$ $S_{\bar{X}}=0,45$ $\Delta X=1,24$ $\varepsilon=8,53$ $\bar{X}\pm\Delta X=14,64\pm 1,24$
		282,0	14,1	
		306,0	15,3	
		292,0	14,6	
		318,0	15,9	
Настоювання з водою, підкисленою кислотою сульфатною (метод В.П.Крамаренка)	2000	230,0	11,5	$\bar{X}=12,52$ $S=0,79$ $S_{\bar{X}}=0,35$ $\Delta X=0,97$ $\varepsilon=7,74$ $\bar{X}\pm\Delta X=12,52\pm 0,97$
		264,0	13,2	
		266,0	13,3	
		254,0	12,7	
		238,0	11,9	

густини отриманих розчинів екстракційно-фотометричним методом з метиловим оранжевим для екстрактів з "холостих" дослідів без очищення становили 0,11-0,14 (за методом О.О.Васильєвої); 0,22-0,35 (за методом Стаса-Отто); 0,045-0,16 (за методом В.П.Крамаренка).

Додаткове очищення витяжок проводили методом екстракції, як описано вище. Отримані таким чином очищені екстракти використовували для подальшого їх аналізу на вміст піразидолу методами ТШХ та екстракційної фотометрії. УФ-спектроскопічне дослідження потребувало більш ретельного видалення домішок, яке проводили сполученням екстракційного методу з ТШХ-очищенням.

Результати вимірювань показників оптичної густини екстракційно-фотометричним методом у розчинах, отриманих для "холостих" дослідів, після очищення становили 0,01-0,02 (за методом О.О.Васильєвої), 0,025-0,04 (за методом Стаса-

Отто), 0,025-0,035 (за методом В.П.Крамаренка) в області спектра, що відповідала максимуму світлопоглинання забарвлених розчинів іонних асоціатів піразидолу з метиловим оранжевим.

Як видно, за допомогою загальних методів ізолювання О.О.Васильєвої, Стаса-Отто, В.П.Крамаренка з печінки можна виділити, відповідно, 7,14±0,83%, 14,64±1,24%, 12,52±0,97% піразидолу.

ВИСНОВКИ

Вивчено роздільну здатність відносно піразидолу загальноприйнятих в судово-токсикологічному аналізі методів ізолювання амфіпротонними розчинниками за О.О.Васильєвою, Стасом-Отто, В.П.Крамаренком, які дозволили виділити, відповідно, 7,14±0,83%, 14,64±1,24%, 12,52±0,97% піразидолу.

Одержані результати можуть бути використані для судово-токсикологічних досліджень біологічного матеріалу при смертельних отруєннях піразидолом.

ЛІТЕРАТУРА

1. Андреева Н.И., Асина В.В., Либерман С.С. // Хим.-фарм. журн. — 2000. — Т. 34, №9. — С. 12-17.
2. Борисова І.В., Попова В.І. // Фарм. журн. — 1990. — №1. — С. 59-60.
3. Компендиум 2008 — лекарственные препараты: В 2-х т. / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова. — К.: МОРИОН, 2008. — Т. 2. — С. 196-197.
4. Крамаренко В.П. Токсикологічна хімія. — К.: Вища шк., 1995. — 423 с.
5. Лекарственные препараты Украины. 1999-2000: В 3-х т. / Р.В.Богатырева, А.Ф.Возианов, Ю.П.Сниженко и др. — Х.: Прапор; Изд-во УкрФА, 1999. — Т. 2. — С. 315-317.
6. Машковский М.Д. Лекарственные средства: 15-е изд. — М.: ООО "Изд-во Новая Волна", 2006. — С. 94-95.

7. Bateman N.D. *Antidepressants: Poisonous substances*. — Amsterdam: Elsevier, 2007. — P. 587-589.
8. Carson H.J. // *J. Leg. Med.* — 2007. — Vol. XXX. — P. 1-4.
9. Cheeta S., Schifano F., Oyefeso A. et al. // *Brit. J. Psychiatry*. — 2004. — №184. — P. 41-47.
10. Chiap P., Ceccato A., Gora R. et al. // *J. Pharm. and Biomed. Anal.* — 2002. — Vol. 27, №3-4. — P. 447-455.
11. Isbister G.K., Bowe S.J., Dawson A. et al. // *J. Clin. Toxicol.* — 2004. — №42. — P. 277-285.

УДК 615.065:547.728.54.061/062]001.8

ИЗОЛИРОВАНИЕ ПИРАЗИДОЛА ИЗ БИОЛОГИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА АМФИПРОТОННЫМИ РАСТВОРИТЕЛЯМИ

С.В.Баюрка, С.А.Карпушина, В.И.Степаненко

Изучена разрешающая способность относительно пиразидола общепринятых в судебно-токсикологическом анализе методов изолирования лекарственных веществ настаиванием с амфипротонными растворителями. Показано, что по методу А.А.Васильевой из биологического материала можно выделить $7,14 \pm 0,83\%$, по Стасу-Отто — $14,64 \pm 1,24\%$, по В.Ф.Крамаренко — $12,52 \pm 0,97\%$ пиразидола. Обнаружение и количественное определение пиразидола в экстрактах проводили методами тонкослойной хроматографии, УФ-спектроскопии, экстракционной фотометрии после дополнительной очистки вытяжек от сопутствующих примесей с помощью методов экстракции и ТСХ. Для экстракционно-фотометрического определения использовали реакцию образования ионного ассоциата пиразидола с кислотным азокрасителем метиловым оранжевым. Светопоглощение окрашенных растворов подчинялось закону Бугера-Ламберта-Бера в пределах концентраций от 5 до 120 мкг пиразидола в 14 мл конечного объема. Относительная ошибка количественного определения не превышала 2,8%. Полученные результаты могут быть использованы для судебно-токсикологических исследований биологического материала при смертельных отравлениях пиразидолом.

UDC 615.065:547.728.54.061/062]001.8

ISOLATION OF PYRAZIDOL FROM THE BIOLOGICAL MATERIAL BY AMPHIPROTONIC SOLVENTS

S.V.Bayurka, S.A.Karpushina, V.I.Stepanenko

The resolution of the isolation methods of medicinal substances generally accepted in forensic-toxicological analysis by infusion with amphiprotonic solvents has been studied with regard to pyrazidol. It has been shown that methods by O.O.Vasilyeva allowed to separate $7.14 \pm 0.83\%$, by Stas-Otto — $14.64 \pm 1.24\%$, by V.F.Kramarenko — $12.52 \pm 0.97\%$ of pyrazidol. Detection and the quantitative determination of pyrazidol in the extracts was carried out by the methods of Thin Layer Chromatography, UV-spectroscopy, extraction photometry after the additional purification of the extracts from concomitant admixtures by means of back extraction and TLC. The reaction of ionic associate formation of pyrazidol with methyl orange, the acidic azodye, was used for the extraction photometry determination. Absorbance of the coloured solutions was subjected to the law of Bouguer-Lambert-Beer within the concentration range of 5-120 μg of pyrazidol in 14 ml of the final volume. The relative error of the quantitative determination did not exceed 2.8%. The results obtained may be used for forensic-toxicological examinations of the biological material in mortal pyrazidol poisonings.

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

УДК 615.45:616.31

ХІМІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ПРЕПАРАТУ “НАФТАТРИН” У ВИГЛЯДІ СТОМАТОЛОГІЧНИХ ЛІКУВАЛЬНИХ ДИСКІВ

Ю.С.Маслій, І.А.Єгоров, О.І.Гризодуб, І.М.Грубник

Національний фармацевтичний університет
Державний науково-експертний фармакопейний центр

У роботі представлені результати хімічного дослідження препарату “Нафтатрин”. Розроблено методики якісного та кількісного аналізу та наведено їх обґрунтування для стоматологічних лікувальних дисків.

Враховуючи те, що багато захворювань твердих тканин, а також ортопедичне лікування зубів супроводжуються больовими відчуттями та гіперестезією, створено препарат “Нафтатрин” у вигляді стоматологічних лікувальних дисків (СЛД) для профілактики та лікування захворювань твердих тканин зубів, а також для їх знеболювання при підготовці під незнімні протези [2, 4, 9, 10]. Враховуючи щільну структуру емалі зубів та труднощі введення лікарських речовин, запропоновано препарат, який створює щільний контакт лікарських речовин із тканинами зуба, при цьому вони активно нагнітаються у міжемалеві простори і дентинні каналці, де й чинять свою знеболювальну, лікувальну та профілактичну дію [6, 7].

Перевагою стоматологічних лікувальних дисків як систем доставки лікарських засобів у тверді тканини зуба є можливість введення різних за фізико-хімічними і фармакологічними властивостями лікарських речовин, що застосовуються в стоматологічній практиці.

Існуючі клінічні та експериментальні дані про високу антикарієсну, захисну, знеболювальну і антимікробну дію фторидів на тверді тканини зуба визначили необхідність включення натрію фториду до складу розробленого стоматологічного препарату в якості діючого компонента [4, 5, 8, 11].

Для зняття больового синдрому як місцевий анестетик обрано тримекаїн, який разом з високою анестезуючою дією має низьку токсичність і цим вигідно відрізняється від інших анестетиків [1, 4, 5].

У якості носія лікарських речовин нами обрано сплав парафіну з поліетиленом високого тиску і добавкою моногліцериду дистильованого, який має добрі формоутворюючі властивості та інертний до слизової порожнини рота [2, 5, 6]. Основа має адгезивні властивості, вона легко під-

плавляється і стирається при зіткненні із зубом, утворюючи форму його поверхні, що забезпечує щільний площинний контакт і можливість імпрегнації лікарської речовини у тверді тканини зуба.

Мета роботи — обґрунтування та відпрацювання методик ідентифікації та кількісного визначення основних компонентів стоматологічних лікувальних дисків “Нафтатрин”.

Експериментальна частина

Для визначення основних показників якості розробленого препарату були використані хімічні та фізико-хімічні методи аналізу [3]. Ідентифікація діючих речовин, що входять до складу препарату “Нафтатрин” (натрію фторид і тримекаїн), та кількісний контроль розробленої лікарської форми проведено за об’єктивними методиками аналізу, які розроблені проф. О.І.Гризодубом.

Препарат важко порошкується внаслідок некристалічної структури. Тому нами запропоновано попереднє подрібнення препарату до розміру біля 5 мм з наступним витриманням у морозильній камері при температурі від -6°C до -12°C протягом 30 хв. Після цього препарат стає достатньо крихким і, ще охолоджений, легко порошкується у порцеляновій ступці. Розтертий у порошок препарат швидко поглинає вологу, що вимагає його зберігання в ексикаторі.

Для приготування випробовуваного розчину 0,10 г порошку препарату поміщують у пробірку місткістю 20 мл, додають 10 мл води, нагрівають на киплячій водянній бані при перемішуванні протягом 5-10 хв, охолоджують і дають відстоятися протягом 5 хв. Для випробувань використовують надосадну рідину.

Для встановлення ідентифікації натрію фториду проводять фармакопейну реакцію на натрій та реакцію на фторид-іон [3].

Для встановлення ідентифікації тримекаїну використана реакція утворення іонного асоціату з тропеоліном 00, що переходить у хлороформ і забарвлює його в жовтий колір.

Кількісний аналіз натрію фториду та тримекаїну проводили методом неводного титрування.

Результати та їх обговорення

Нами обґрунтовано та відпрацьовано методики ідентифікації та кількісного визначення основних компонентів препарату “Нафтатрин”.

Ідентифікація натрію фториду

1. До 1 мл 0,1 М розчину амонію роданіду додають 1 краплю розчину заліза окисного хлориду; з'являється кроваво-червоне забарвлення, яке зникає через додавання 3 мл випробовуваного розчину (фторидів).

2. Препарат має характерну реакцію на натрій [3].

Ідентифікація тримекаїну

До 2 мл випробовуваного розчину додають 1 мл 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої, 2 мл розчину тропеоліну 00 та 0,2 мл хлороформу, збовтують і дають відстоятися до розділення шарів; нижній (хлороформний) шар має забарвлення жовтого кольору (тримекаїн).

Кількісне визначення натрію фториду в препараті представляє значні труднощі через велику кількість наповнювачів і незручні для одержання витяжки складові препарату. Визначення натрію фториду в препараті “Нафтатрин” засновано на осаді фторид-іонів свинцю ацетатом у вигляді $PbFCl$ і комплексонометричним титруванням надлишку іонів свинцю. Наведеному методу заважають фосфати, сульфати, сульфіді, незначні кількості заліза та алюмінію, деякі органічні сполуки, здатні утворювати комплекси з іоном свинцю. Метод характеризується значною похибкою.

Зазначені недоліки характерні і для інших гравіметричних методів визначення фторидів [3]. Для використання таких методів фториди повинні бути у вигляді водного розчину. Оскільки препарат “Нафтатрин” погано змочується водою (через присутність парафіну і поліетилену), то це викликає значні труднощі при проведенні водної екстракції фторидів. Крім того, у даному випадку методам осаду заважають присутні у парафіні і моногліцериді дистильованому вільні жирні кислоти.

Все це значно затрудняє застосування до препарату “Нафтатрин” гравіметричних і титриметричних методів аналізу натрію фториду по фторид-іону. Відзначимо також, що цей метод вимагає великої кількості реактивів, складний і тривалий за часом.

Кислота фтористоводнева, на відміну від інших галогеноводневих кислот, є слабкою ($K_a = 7,2 \cdot 10^{-4}$ у воді), солі лужних металів якої можуть бути прямо відтитровані кислотою хлорною як досить міцні луги у середовищі оцтової кислоти безводної (індикатор кристалічний фіолетовий).

Лужні солі інших галогеноводневих кислот за даних умов не титруються. Не заважають і компоненти препарату, включаючи і тримекаїн. З огляду на слабку розчинність натрію фториду в оцтовій кислоті льодяній для полегшення його переходу в розчин використовується нагрівання, а також до-

дається точний об'єм (2 мл) 0,1 М розчину кислоти хлорної, що потім враховується при титруванні.

Запропонований метод характеризується простотою, швидкістю, точністю, достатнім відтворюванням і вимагає мінімальної кількості реактивів.

Кількісне визначення натрію фториду

Порцію 0,05 г порошку препарату (точна наважка) поміщають у конічну колбу місткістю 100 мл, додають 50 мл оцтової кислоти льодяної, 2,0 мл 0,1 М розчину кислоти хлорної і нагрівають на киплячій водяній бані при перемішуванні протягом 5 хв; не охолоджуючи, додають 0,005 мл розчину кристалічного фіолетового в оцтовій кислоті льодяній і титрують 0,1 М розчином хлорної кислоти до блакитного забарвлення.

Паралельно проводять контрольний дослід.

При розрахунках враховують доданий точний об'єм (2 мл) хлорної кислоти.

1 мл 0,1 М розчину хлорної кислоти відповідає 0,0042 г NaF (натрію фториду), якого в препараті повинно бути в межах від 0,1045 до 0,1155 г у перерахунку на середню масу одного диска.

Для кількісного визначення тримекаїну також застосовується метод неводного титрування.

Натрію фторид не розчинний у хлороформі, у той час як тримекаїн легко розчинний. Це дозволяє відокремити тримекаїн від натрію фториду, відігнати хлороформ, звільнити тримекаїн-луг додаванням ртуті ацетату і відтитрувати його у середовищі оцтової кислоти льодяної. Даний метод відрізняється простотою і достатньою точністю, йому не заважають компоненти препарату.

Слід зазначити, що паралельно із тримекаїном екстрагуються в значних кількостях і допоміжні речовини, які, не заважаючи титруванню тримекаїну, ускладнюють застосування екстракційно-фотометричних методів його аналізу (не кажучи вже про пряму спектрофотометрію).

Оскільки тримекаїн закладається у вигляді напівгідрату, для розрахунку титру тримекаїну (0,0294 г) використовувалася молекулярна маса напівгідрату (293,8 у.о.), а не безводного тримекаїну (284,8 у.о.).

Кількісне визначення тримекаїну

Порцію 2,5 г (точна наважка) порошку препарату поміщають у конічну колбу місткістю 100 мл, додають 50 мл хлороформу, доводять суміш на водяній бані до кипіння і кип'ятять протягом 1 хв. Потім перемішують протягом 1 хв, охолоджують і через 2 хв фільтрують крізь паперовий складчастий фільтр (із червоною позначкою) у колбу місткістю 100 мл. Осад на фільтрі промивають 20 мл хлороформу, хлороформні зливи поміщають у ту саму колбу. Осад відкидають. Хлороформ відганяють при нагріванні на водяній бані при температурі $(60 \pm 2)^\circ C$ під вакуумом. До залишку додають 50 мл

оцтової кислоти льодяної, нагрівають на водяній бані до однорідності маси, додають 1 мл розчину ртуті ацетату та 0,005 мл розчину кристалічного фіолетового в оцтовій кислоті льодяній і титрують 0,1 М розчином хлорної кислоти до блакитного забарвлення.

Паралельно проводять контрольний дослід.

Розчин хлорної кислоти в об'ємі 1 мл відповідає 0,0294 г $C_{15}H_{24}N_2O \cdot HCl \cdot 0,5H_2O$ (тримекаїну), якого в препараті повинно бути в межах

від 0,0101 до 0,0124 г у перерахунку на середню масу одного диска.

ВИСНОВКИ

1. Обґрунтовано та відпрацьовано методики ідентифікації та кількісного визначення основних компонентів препарату. За результатами досліджень розроблено проект аналітичної нормативної документації.

2. Межі вмісту натрію фториду у препараті встановлено $\pm 5\%$, а для тримекаїну — $\pm 10\%$.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бизяев А.Ф., Иванов С.Ю., Лепилин А.В. Обезболивание в условиях стоматологической клиники. — М.: ГОУ ВУМНЦ МЗ РФ, 2002. — 144 с.
2. Деклараційний патент на винахід №52115 А, Україна, МПК (2002) А 61 К 6/02, 9/54. Фармацевтична композиція "Нафтатрин" у формі стоматологічних лікувальних дисків / Ю.С.Маслій, І.А.Єгоров, В.І.Гризодуб. — Заявл.: 25.02.2002. Опубл.: 16.12.2002. — Бюл. №12.
3. Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
4. Леонтьев В.К., Пахомов Г.Н. Профилактика стоматологических заболеваний. — М.: Медицина, 2006. — 416 с.
5. Максимовская Л.Н., Роцина П.И. Лекарственные средства в стоматологии: Справ. — М.: Медицина, 2001. — 240 с.
6. Маслій Ю.С., Єгоров І.А., Гризодуб В.І. // Вісник фармації. — 2007. — №4 (52). — С. 42-45.
7. Ash Major M., Stanley Nelson J. Dental Anatomy, physiology and occlusion. — Philadelphia: W.B. Saunders Co., 2003. — 54 p.
8. Fluorides and oral health: Report of a WHO Expert Committee / World Health Organization. — Geneva: WHO, 1994. — №846. — 12 p.
9. Gillam D.G., Newman H.N. // J. Clin. Periodontol. — 1998. — Vol. 20, №5. — P. 383-394.
10. Harris M., Edgar M. Clinical Oral Sci. — Philadelphia: Wright, 1998. — 223 p.
11. Murray J.J. Fluorides in caries prevention. — 3-rd ed. — Oxford: Butterworth Heinemann, 1991. — 156 p.

УДК 615.45:616.31

ХИМИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ПРЕПАРАТА "НАФТАТРИН" В ВИДЕ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЛЕЧЕБНЫХ ДИСКОВ
Ю.С.Маслій, І.А.Єгоров, А.І.Гризодуб, І.М.Грубник
В работе представлены результаты химического исследования препарата "Нафтатрин". Разработаны методики качественного и количественного анализа и приведено их обоснование для стоматологических лечебных дисков.

UDC 615.45:616.31

THE CHEMICAL ANALYSIS OF "NAPHTATRIN" MEDICINE IN THE FORM OF DENTAL MEDICINAL DISKS
Yu.S.Masliy, I.A.Yegorov, O.I.Grizodub, I.M.Grubnik
The results of chemical research of "Naphtatrin" medicine are presented in the article. New methods of qualitative and quantitative analysis have been developed and their substantiation for dental medicinal disks is given.

ОРГАНІЗАЦІЯ ТА ЕКОНОМІКА ФАРМАЦІЇ

Рекомендована д.ф.н., професором М.М.Слободянюком

УДК 615.15:37.018.4

АНДРАГОГІЧНІ ЗАСАДИ ОРГАНІЗАЦІЇ НАВЧАННЯ СПЕЦІАЛІСТІВ ФАРМАЦІЇ

В.М.Толочко, Л.В.Галій

Національний фармацевтичний університет

Проаналізовано загальні теоретичні положення та концепції навчання дорослих людей (андрагогіки). Висвітлено особливості наукових підходів М.Ноулза, вчених Ноттингемського університету, П.Джарвіса. Проведений аналіз сприятиме науковому обґрунтуванню та розробці методичних підходів до організації навчання спеціалістів фармації, зокрема на основі моделей компетенцій.

Головною причиною кризових явищ, з якими зіткнулося людство на порозі третього тисячоліття, є криза компетентності сучасних людей. Саме некомпетентність працівників зумовлює появу професійних та соціальних проблем, виробничих аварій, техногенних та екологічних катастроф.

Виходом з кризи компетентності фахівці вважають створення такої освітньої системи, яка зможе забезпечити персонал знаннями, вміннями, навичками, якостями, що відповідають умовам сьогодення та адекватні тенденціям постійних змін у зовнішньому середовищі. Складовою цієї системи “Освіти впродовж життя” поряд із формальною освітою є освіта неформальна, під якою розуміють будь-які систематичні дії, що здійснюються фахівцями, які закінчили навчальні заклади і отримали певні дипломи або атестати, з метою зміни власних знань, умінь, навичок та досягнення ефективного виконання професійних обов’язків [1, 7-10].

Враховуючи зазначене, визначальною функцією управління персоналом фармацевтичних організацій стає професійне навчання працівників, основне завдання якого полягає у розвитку їх фармацевтичної компетенції та забезпеченні високого рівня професійної діяльності.

Таким чином, вбачається доцільним проведення наукового обґрунтування та розробки методичних підходів до навчання персоналу фармацевтич-

них організацій, що, насамперед, потребує вивчення та узагальнення андрагогічних засад організації навчального процесу дорослих людей. Саме це і стало метою нашої роботи.

Зауважимо, що вперше поняття “андрагогіка” (від грецьк. “andros” — доросла людина та “ago” — веду) було використано німецьким істориком освіти О.Каппом для визначення науки, яка займається проблемами освіти дорослих у 1833 р. Але лише у другій половині ХХ століття за умов загального ускладнення економічного та соціального життя, розширення діапазону видів діяльності людей та швидкого старіння набутої компетентності андрагогіка стала набувати рис самостійної науки.

Філософською основою андрагогічного підходу є екзистенціалізм, який проголошує вищою цінністю саме існування людини, визнає її свободу вибору, формує ідею відповідальності людини за себе, свій спосіб життя, за вибір цінностей та визначення життєвого шляху [3].

Оформлення андрагогіки у наукову систему, обґрунтування андрагогічного підходу до навчання дорослої людини пов’язані з ім’ям відомого американського дослідника М.Ноулза, який вважає, що андрагогіка — “це мистецтво та наука допомагати дорослим навчатися, що базується на концепції самоспрямованого та автономного учіння та концепції викладання, за якою вчитель є помічником дорослому учневі в навчанні, а не “пред’явником” навчального матеріалу” [7].

Специфічними особливостями дорослого як суб’єкта навчального процесу, за М.Ноулзом, є усвідомлення дорослою людиною себе самостійною, самокерованою особистістю; наявність життєвого та професійного досвіду, який стає джерелом освіти безпосередньо для неї та її колег; наявність освітніх потреб, прагнення за допомогою навчання вирішити свої життєво важливі проблеми та досягти конкретних цілей; прагнення

Організація навчального процесу за андрагогічною моделлю П.Джарвіса

Умови навчання дорослих	Вимоги до навчального процесу та андрагога
Навчання є визначальною потребою людини	Викладання не відіграє провідної ролі у навчанні, але може йому сприяти
Найбільша мотивація до навчання виникає у разі появи дисгармонії між досвідом людини та сприйняттям світу	Навчальний процес повинен будуватися спільно з дорослою людиною з метою вирішення тих проблем, які створили потребу у навчанні
Дорослі, що навчаються, мають бажання брати участь у процесі навчання	Методи викладання повинні сприяти та підсилювати процес навчання
Дорослі привносять у навчання:	Андрагог повинен:
— особистий досвід	— використовувати досвід дорослих як джерело навчання
— систему уявлення	— будувати навчання
— потреби	— подавати прикладний, а не теоретичний матеріал, що відповідає індивідуальним потребам
— віру у себе	— проявляти емпатію та бути уважним до учасників навчання
— самоповагу та самосприйняття	— підкреслювати кожне вірне рішення або досягнення з метою підтримання високого рівня самооцінки дорослих, що навчаються, та надавати можливість для рефлексії з приводу невірних рішень та самостійної їх корекції
— фізіологічні особливості	— забезпечувати сприятливі фізіологічні умови навчання
— темп навчання	— сприяти навчанню у відповідному темпі
Дорослі навчаються залюбки за умов відсутності загрози власної особистості	— створювати атмосферу, у якій дорослі не відчувають загрози або підкорення, сприяти співпраці, а не конкуренції
Дорослим, що навчаються, необхідно відчувати повагу до себе	— розглядати себе не як "джерело усіх знань", а як творця взаємодії між учасниками процесу навчання
Дорослі можуть створювати власний навчальний стиль	— визнавати наявність різноманітних навчальних стилів, застосовувати їх залежно від характеру взаємодії з учасниками навчання
Дорослі, що навчаються, розвивають інтелектуальні здібності	— постійно розвивати власну компетентність

до самоосвіти, самовиховання, саморозвитку; прагнення до негайної реалізації набутих знань.

Щодо андрагогічної концепції М.Ноузла, то на його думку, найважливішим в організації навчання дорослих є взаємовідносини та характер взаємодії між тими, хто навчається, та викладачем (андрагогом). Так андрагог повинен націлювати дорослу людину на нові можливості щодо самореалізації, допомагати у з'ясуванні прагнення до самовдосконалення, сприяти визначенню розриву між бажаним та існуючим рівнем діяльності, забезпечувати комфортне фізичне оточення для навчання (освітлення, інтер'єр, вентиляцію, температуру). Викладач зобов'язаний розглядати дорослу людину як особистість, поважати її почуття та думки, прагнути до встановлення відносин взаємної довіри та взаємодопомоги між учасниками навчального процесу, запобігати конкуренції або критиці, привносити у навчальний процес дух спільного пошуку істини. До того ж андрагог мусить залучати дорослого до процесу визначення цілей, можливих напрямків, відбору матеріалу та методів навчання, спільно приймати рішення з цих питань, організовувати учасників у групи або команди з метою розділення з ними відповідаль-

ності за спільний процес, допомагати використовувати особистісний досвід як джерело навчання шляхом застосування методів дискусії, ролевих ігор, розгляду певних подій тощо.

Отже, М.Ноулз особливо підкреслює важливість взаємної підтримки і відповідальності всіх учасників навчального процесу та формування дружньої, відкритої, неформальної атмосфери навчання.

Зауважимо, що наш особистий досвід роботи у системі післядипломної освіти спеціалістів фармації повним чином підтверджує розглянуті положення.

Інша андрагогічна концепція розроблена групою дослідників Ноттингемського університету. Вони вважають, що головною метою навчання дорослої людини є розвиток критичного та творчого мислення, яке інтегроване з його чуттєвою (емоційною) сферою. При цьому саме комбінування групового навчання та індивідуального самонавчання у найбільшій мірі сприяє цьому розвитку. А одним з компонентів успішного навчання дорослих стає постійна реінтеграція когнітивної та емоційної сфери [1].

Навчання дорослих, на думку дослідників Ноттингемського університету, включає мислення, пошук, відкриття, критичне міркування та творчу

відповідь. Ці автори стверджують, що андрагогічний підхід до навчання передбачає використання різноманітних методів: експозиційних, управлінських, пошукових, при цьому останні є найбільш адекватними.

Серед визначальних рис андрагогічної моделі вони відокремлюють: відсутність директивного, наказового характеру навчання; спрямованість навчання на досягнення результатів у дослідженні та вирішенні проблем; постановку проблем та створення необхідних знань; зв'язок із практикою, практичну перевірку отриманих результатів; постійне обговорення змісту, форм та методів навчання у навчальній групі; прийняття відповідальності за процес навчання усіма членами групи та викладачем без надання права контролю за навчанням окремого учасника групи; спільне оцінювання результатів навчання; діалог між учасниками навчальної групи.

Ще одне уявлення андрагогічного підходу до навчання надано П.Джарвісом [6]. Сформульовані ним загальні умови навчання дорослих і вимоги до навчального процесу та особистості викладача наведені у таблиці.

Проведений нами аналіз літератури доводить, що дослідники при розгляді проблем навчання дорослих спираються на такі закони: закон інтенсивності або активності, який проголошує необхідність залучення дорослого учня до навчальної діяльності, оскільки чим більше особиста причетність, тим вища ефективність навчання; закон індивідуальних відмінностей, що акцентує увагу на врахуванні індивідуальних особливостей у навчанні; закон готовності, за яким дорослі краще навчаються тоді, коли вони ставлять цілі навчання та можуть задовольнити власні освітні потреби; закон ефекту, який встановлює, що навчання є більш ефективним, коли супроводжується зворотним зв'язком, заохочуванням та почуттям задоволення. Безумовно, що основним законом навчання є закон практики, тобто знання, дії, уміння, навички при багаторазовому повторенні краще запам'ятовуються та зберігаються.

Саме ці закони згодом були покладені в основу принципів навчання дорослих людей. Так, визначальними андрагогічними принципами вважають:

- пріоритетність самостійного навчання, коли самостійна діяльність стає основним видом навчальної роботи;
- принцип спільної діяльності всіх учасників навчання, яка пов'язана з плануванням, реалізацією і оцінюванням процесу навчання;

- принцип опори на досвід дорослих, який використовується як одне із джерел навчання;
- індивідуалізація навчання (на основі індивідуальної програми, орієнтованої на конкретні освітні потреби і завдання тих, хто навчається, їх рівень підготовки, досвід, психофізіологічні та когнітивні особливості);
- системність навчання, яка передбачає дотримання відповідності цілей навчання змісту, формам, методам, засобам та оцінці результатів;
- контекстність та проблемоорієнтованість (відповідність конкретним життєво важливим цілям, націленість на вирішення професійних та соціальних проблем дорослої людини);
- актуалізація результату навчання, яка передбачає негайне застосування на практиці отриманих знань, умінь, навичок та якостей;
- елективність навчання — надання певної свободи при виборі цілей, змісту, форм, методів, джерел, термінів, часу, місця навчання і способів оцінки результатів;
- розвиток освітніх потреб (навчання будується з метою формування нових освітніх потреб) [1, 2, 4, 5].

Отже, професійне навчання спеціалістів фармації, зокрема на основі моделей компетенцій, повинно будуватися із застосуванням визначених концепцій та принципів.

ВИСНОВКИ

1. Сучасні дослідники розглядають андрагогіку як розділ науково-педагогічного знання, що розкриває специфічні закономірності опанування дорослим суб'єктом навчальної діяльності знаннями і вміннями та особливості керівництва цією діяльністю з боку професійного педагога.

2. Спеціалістам фармації як суб'єктам навчання притаманні специфічні особливості (усвідомлення себе самостійними, самокерованими особистостями; наявність життєвого та професійного досвіду; прагнення за допомогою навчання вирішити професійні проблеми та досягти конкретних цілей; прагнення до самоосвіти, самовиховання, саморозвитку; намагання негайно реалізувати набуті знання), які необхідно враховувати при організації їх навчання.

3. В основу навчального процесу спеціалістів фармації повинні бути покладені наступні андрагогічні принципи: пріоритетність самостійного навчання, спільна діяльність, опора на досвід, індивідуалізація та системність навчання, проблемоорієнтованість, актуалізація результатів, елективність та розвиток освітніх потреб.

ЛІТЕРАТУРА

1. Змеев С.И. *Андрагогика: основы теории, истории и технологии обучения взрослых*. — М.: ПЕР СЭ, 2007. — 272 с.
2. *Образование взрослых: опыт и проблемы* / Под ред. С.Г.Вершловского. — С.Пб.: ИВЭСЭП, Знание, 2002. — 167 с.

3. Огієнко О.І. Тенденції розвитку освіти дорослих у скандинавських країнах. — Суми: Еллада, 2008. — 444 с.
4. Основы андрагогики: Учеб. пособ. для студ. высш. пед. учеб. заведений / Под ред. И.А.Колесниковой. — М.: Издательский центр "Академия", 2003. — 240 с.
5. Хегенхан Б., Олсон М. Теории научения. — 6-е изд. — С.Пб.: Питер, 2004. — 474 с.
6. Jarvis P. *Adult and continuing education: theory and practice*. — London, 1983. — P. 114-117.
7. Knowles M.S., Holton E.F., Swanson R.A. *The Adult Learner. 6-th Ed.: The definitive classic in adult education and human resource development*. — Houston, TX: Butterworth, 2005. — 390 p.
8. Phillip D., Schweisfurth M. *Comparative and international education: An introduction to theory, method and practice*. — London: Continuum, 2008. — 181 p.
9. Reischmann J. // *J. of Lifelong Learning*. — 2004. — Vol. 13. — P. 19-38.
10. Tigh M. *Key concepts in adult education and training*. — 3-rd Ed. — Verlag: Falmer Press, 2004. — 207 p.

УДК 615.15:37.018.4

АНДРАГОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ОРГАНИЗАЦИИ ОБУЧЕНИЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ФАРМАЦИИ

В.М.Толочко, Л.В.Галий

Проанализированы общие теоретические положения и концепции обучения взрослых людей (андрагогики). Выявлены особенности научных подходов М.Ноулза, ученых Ноттингемского университета, П.Джарвиса. Проведенный анализ будет способствовать научному обоснованию и разработке методических подходов к организации обучения специалистов фармации, в частности на основе моделей компетенций.

UDC 615.15:37.018.4

ANDRAGOGICAL FUNDAMENTALS OF ORGANIZATION OF PHARMACY SPECIALISTS TRAINING

V.M.Tolochko, L.V.Galiy

The analysis of general theoretical terms and concepts of training adults (andragogy) have been carried out. The specificities of scientific approaches of M.Knowles, the scientists of Nottingham University and P.Jarvis have been identified. The analysis conducted will contribute to the scientific grounding and elaboration of methodological approaches for organization of pharmacy specialists training, particular on the basis of the models of competencies.

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

УДК 615.012:658.7

МОДЕЛЮВАННЯ ПРОЦЕСУ РОЗПОДІЛУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В АПТЕЧНІЙ РОЗДРІБНІЙ МЕРЕЖІ

В.В.Трохимчук, М.С.Пономаренко, С.Г.Убогов, К.В.Вовк

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика
Науково-дослідний інститут проблем військової медицини Збройних сил України

Побудовано IDEF-модель процесу розподілу лікарських засобів в аптечній мережі. Аналіз моделі дозволив встановити, що найбільш витратною операцією в організації розподілу лікарських засобів між структурними підрозділами аптечного роздрібного підприємства є їх транспортування.

Постановка проблеми в загальному вигляді. В умовах світової фінансово-економічної кризи, яка помітно торкнулася й вітчизняної фармацевтичної галузі, все більшої актуальності набуває проблема раціоналізації витрат. Як відомо, арсеналом ефективних засобів, що можуть бути використані при вирішенні цього завдання, володіє сучасна логістика.

На теперішній день фахівці з логістики широко застосовують інструментальні засоби моделювання процесів організації [1]. Одними з найбільш зручних стандартів моделювання є методології IDEF0 (функціональна модель) та IDEF3 (модель операційних потоків). Застосування зазначених стандартів дозволяє побудувати адекватну модель організації роботи підприємства, провести її функціонально-вартісний аналіз та знайти шляхи зменшення витрат на організацію ділових процесів [2, 7].

Аналіз останніх досліджень та публікацій. У попередній роботі нами було побудовано функціональну модель процесу реалізації безрецептурних лікарських засобів амбулаторним хворим через аптечну роздрібну мережу (на прикладі ТОВ “Кормедфарм”). При вивченні розробленої моделі “як є” було показано, що однією з найбільш трудовитратних функцій в організації зазначеного процесу є розподіл лікарських засобів (далі — ЛЗ) між структурними підрозділами аптечної мережі [6]. Світовий досвід належної аптечної практики (Good pharmacy practice) свідчить про необхідність оптимізації роботи аптек та аптечних мереж, що відіграє значну роль у системі забезпечення доступності лікарських засобів населенню [9-20].

Формулювання цілей статті. Метою даної роботи є виявлення найбільш трудовитратних та дублюючих операцій в організації процесу розподілу

ЛЗ між структурними підрозділами аптечного роздрібного підприємства (на прикладі ТОВ “Кормедфарм”).

Об'єктами нашого дослідження є потоки ЛЗ, інформації та операцій, що до них застосовуються.

В якості вихідної інформації нами використувалися дані обліку та звітності щодо наявності і руху ЛЗ, штати, штатні розклади, посадові інструкції, дані опитування фахівців ТОВ “Кормедфарм”.

Викладення основного матеріалу. В побудованій нами раніше IDEF0-моделі процесу реалізації безрецептурних ЛЗ амбулаторним хворим через аптечну роздрібну мережу діаграма функції розподілу ЛЗ між структурними підрозділами аптечної мережі знаходиться на другому рівні декомпозиції контекстної діаграми [6]. У даній роботі нами проведено ще один сеанс декомпозиції, а саме функцію розподілу ЛЗ описано у вигляді трьох підфункцій, кожна з яких, у свою чергу, деталізована до рівня елементарних операцій. Для моделювання та наступного аналізу потоку операцій, які застосовуються до ЛЗ та відповідного інформаційного потоку, нами застосовано методологію IDEF3 [2-4] (схеми 1-4).

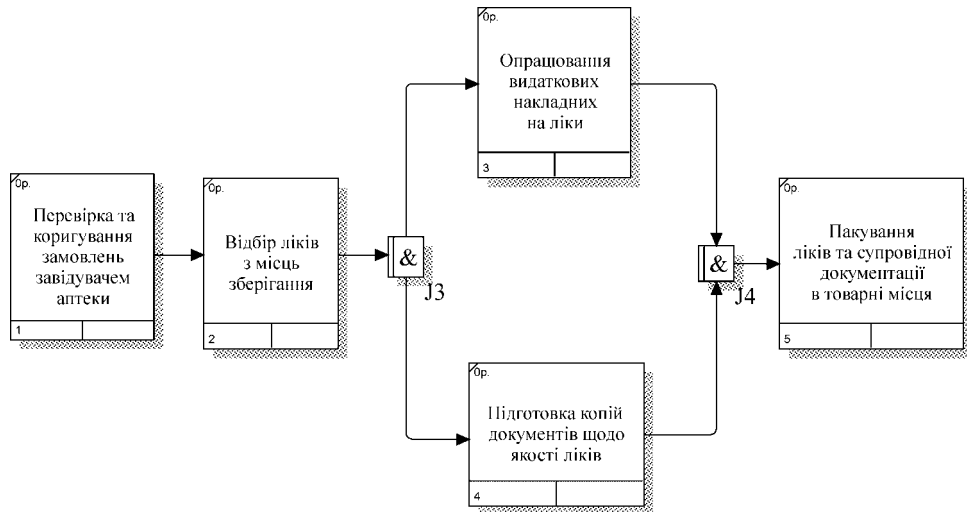
Побудована IDEF3-модель “як є” процесу організації розподілу ЛЗ між структурними підрозділами аптечної мережі містить такі елементи: одиниці аптечних операцій (Unit of Work) у вигляді прямокутних діаграм; попередні зв'язки у вигляді стрілок (Precedence), які показують, що перш ніж почнеться операція-приймач, повинна завершитися операція-джерело; перехрестя злиття (Fan-in Junction) — вузол, що збирає безліч стрілок в одну, указуючи на необхідність умови завершення операцій-джерел для продовження процесу; перехрестя розгалуження (Fan-out Junction) — вузол, в якому єдина вхідна в нього стрілка гілкується, показуючи, що операції, які впливають за перехрестям, можуть виконуватися паралельно [2, 7].

Як видно зі схем, всього в моделі розподілу ЛЗ між структурними підрозділами аптечної мережі було виділено шістнадцять аптечних та транспортних операцій, а саме вісім операцій з мате-



Розподіл між структурними підрозділами аптечної мережі.

Схема 1. Діаграма А34. Декомпозиція блоку А3. "Розподіл ліків між структурними підрозділами аптечної мережі".



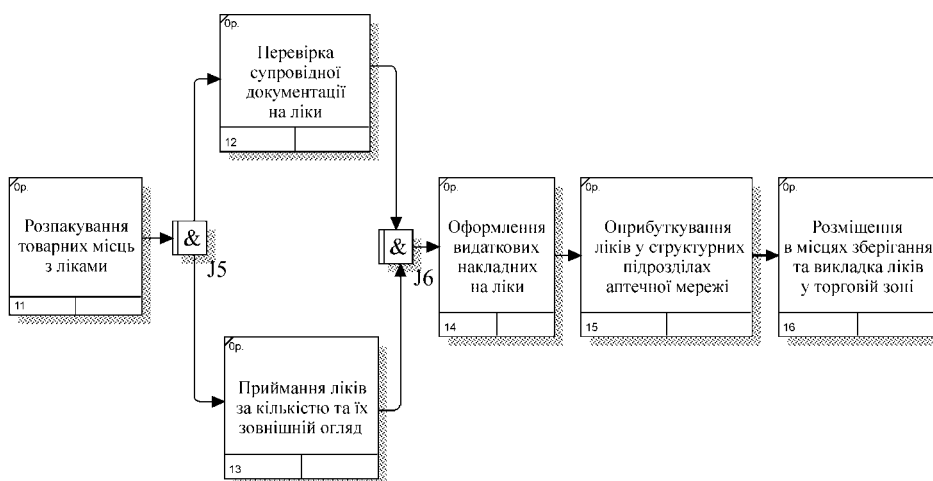
Комплектування замовлень структурних підрозділів аптечної мережі.

Схема 2. Діаграма А34.1. Декомпозиція блоку А34. "Комплектування замовлень структурних підрозділів аптечної мережі".



Доставка ліків до структурних підрозділів аптечної мережі.

Схема 3. Діаграма А34.2. Декомпозиція блоку А34. "Доставка ліків до структурних підрозділів аптечної мережі".



Приймання ліків у структурних підрозділах аптечної мережі.

Схема 4. Діаграма А343. Декомпозиція блоку А34. "Приймання ліків у структурних підрозділах аптечної мережі"

ріальним потоком (поток ЛЗ) та вісім — з інформаційними потоками (комерційна, облікова, плануюча, допоміжна інформація, нормативно-технічна документація щодо ЛЗ). Операцій, які б дублювали одна одну, нами виявлено не було.

На наступному етапі дослідження ми визначили кількість робочого часу та вартість людино-годин, витрачених на кожну операцію та на увесь технологічний процес в цілому. Витрати часу на виконання операцій визначалися методами *фотохронометражу* (фотографія робочого часу та реєстрація витрат часу на окремі операції) та *моментних спостережень* (фіксація числа випадків виконання операцій).

Вартість витрат людино-годин визначалася на основі штатів та штатних розкладів структурних підрозділів ТОВ "Кормедфарм" за таким алгоритмом [8]:

- визначення кількості та кваліфікації працівників, які виконують операцію;
- розрахунок кількості людино-годин, необхідних для виконання операції працівником певної кваліфікації;
- розрахунок вартості однієї людино-години по кожній кваліфікаційній категорії працівників, що виконують операцію;
- розрахунок сумарної вартості людино-годин, витрачених на виконання операції, окремо по кожній кваліфікаційній категорії працівників, які виконують операцію;
- розрахунок сумарної вартості людино-годин, витрачених всіма працівниками на виконання операції;
- розрахунок сумарної вартості операційного циклу.

При розрахунку сумарної вартості операційного циклу нами враховувалося те, що доставка ЛЗ з центральної аптеки ТОВ "Кормедфарм" до його структурних підрозділів здійснюється два рази на тиждень автомобілем Skoda Fabia combi, вантажомісткість якого дозволяє одним кільцевим

рейсом забезпечити товаром шість підрозділів. Асортимент ЛЗ в аптечній мережі складає 3700 найменувань. Враховуючи те, що до складу ТОВ "Кормедфарм" крім центральної аптеки входять сімнадцять підрозділів (аптеки, аптечні пункти та кіоски) [6], автомобілю зазначеної марки в середньому необхідно робити три кільцевих рейси для забезпечення ЛЗ всієї аптечної мережі. При цьому при здійсненні третього рейсу не використовується вся вантажомісткість транспортного засобу. У даній роботі в якості завершеного операційного циклу ми розглядали процес разової доставки замовлених ЛЗ до всіх сімнадцяти підрозділів ТОВ "Кормедфарм".

У результаті проведення аналізу побудованої IDEF3-моделі згідно з зазначеним алгоритмом було встановлено наступне:

1) в організації розподілу ЛЗ беруть участь такі штатні працівники: завідувач аптеки, фармацевт, водій центральної аптеки; уповноважені особи з вхідного контролю структурних підрозділів аптечної мережі (провізори або фармацевти);

2) найтривалішою (12,9% від загальної тривалості операційного циклу) та найдорожчою (10,2% від загальної вартості операційного циклу) операцією є транспортування ЛЗ до структурних підрозділів аптечної мережі.

Таким чином, "вузьким місцем" в організації процесу розподілу ЛЗ між структурними підрозділами аптечного роздрібного підприємства виявилася операція з їх транспортування. Удосконалити технологічну схему розподілу ЛЗ на цій ділянці можна за допомогою одного з функціональних розділів все тієї ж логістики, а саме транспортної логістики, методичний апарат якої дає змогу знайти шляхи зменшення витрат на організацію перевезень вантажів [5].

ВИСНОВКИ

1. Шляхом IDEF0 та IDEF3 моделювання побудовано модель, яка відображає структуру про-

цесу розподілу лікарських засобів між структурними підрозділами аптечного роздрібного підприємства (на прикладі ТОВ “Кормедфарм”).

2. Встановлено, що найбільш витратною операцією в організації розподілу лікарських засобів

між структурними підрозділами аптечного роздрібного підприємства є їх транспортування.

3. Показано, що мінімізацію витрат на організацію перевезень лікарських засобів можна здійснити за допомогою методів транспортної логістики.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гаджинский А.М. *Логистика: Учеб. для высш. и средних спец. учеб. заведений.* — 7-е изд., перераб. и доп. — М.: Издательско-торговая корпорация “Дашков и К^о”, 2003. — 408 с.
2. Маклаков С.В. *Создание информационных систем с All Fusion Modeling Suite.* — М.: ДИАЛОГ-МИФИ, 2005. — 432 с.
3. *Моделювання операційних потоків в організації приймання лікарських засобів на військово-медичних складах / С.Г.Убогов, В.В.Трохимчук, О.П.Шматенко, Т.М.Буднікова: Збір. наук. праць співробітників КМАПО ім. П.Л.Шупика.* — К., 2006. — Вип. 15, кн. 1. — С. 739-749.
4. *Моделювання операційних потоків в організації зберігання та відпуску лікарських засобів на військово-медичних складах / С.Г.Убогов, В.В.Трохимчук, О.П.Шматенко, Т.М.Буднікова: Збір. наук. праць співробітників КМАПО ім. П.Л.Шупика.* — К., 2006. — Вип. 16, кн. 2. — С. 877-890.
5. *Транспортная логистика: Учеб. для транспортных вузов / Под ред. Л.Б.Миротина.* — М.: Экзамен, 2003. — 512 с.
6. Трохимчук В.В., Пономаренко М.С., Убогов С.Г. // *Фармац. журн.* — 2008. — №6. — С. 47-54.
7. Убогов С.Г., Трохимчук В.В., Шматенко О.П. *Логістичне моделювання військово-фармацевтичних процесів: Метод. рекомендації.* — К.: УВМА, 2007. — 68 с.
8. Убогов С.Г. *Наукове обґрунтування медикаментозного забезпечення військовослужбовців на основі концепції логістичного управління: Дис. ... канд. фарм. наук: 15.00.01 / КМАПО ім. П.Л.Шупика.* — К., 2008. — 210 с.
9. *Developing pharmacy practice. A focus on patient care. Working draft for field testing and revision [Text].* — Geneva, Switzerland. FIP, The Hague, The Netherlands: Edition WHO/PSM/PAR/2006.5.
10. *Good Pharmacy Practice in Community and Hospital Settings, WHO 1997.*
11. *Good Practice in Donations of Medicines, FIP 1997.*
12. *Good pharmacy practice training manual / Raj Vaidya. Indian pharmaceutical association W.H.O. India country office, Mumbai, 2005.*
13. *Kushida Kazuki // Gan to kagaku ryoho — Tokyo, Japan.* — 2004. — Vol. 31. — P. 172-175.
14. *Mil J.W. // Pharm. World Sci.* — 2004. — Vol. 26, №6. — P. 303-311.
15. *Neville D., Priddle D. // M. Canadian Pharm. J.* — 2005. — Vol. 138, №5. — P. 50-58.
16. *Pharmacy in the future implementing the NHS Plan. A programme for pharmacy in the National Health Service [Text].* — London: Department of Health, 2000. — 43 p. — Режим доступу <http://www.nhsconfed.org/pharmacy>.
17. *Role of the Pharmacist in Support of the WHO Revised Drug Strategy, 47th World Health Assembly, 1994.*
18. *Smith P.C. User charges and priority setting in health care: balancing equity and efficiency. Centre for Health Economics University of York [Text] / P.C.Smith.* — York YO10 5DD, UK. — 2003. — 45 p.
19. *The role of the pharmacist in the health care system. Preparing the future pharmacist: Curricular development. Report of a 3rd WHO Consultative Group on the role of the pharmacist: WHO/PHARM/97/599 [Text] / Vancouver, Canada, 27-29 August 1997. — Geneva: WHO, 1997. — Режим доступу <http://www.who.int/medicines>.*
20. *The Interagency pharmaceutical coordination group. Operational principles for good pharmaceutical procurement. Interagency document: WHO/EDM/PAR/99.5 [Text] / Geneva: WHO, 1999. — Режим доступу <http://www.who.int/medicines>.*

УДК 615.012:658.7

МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОЦЕССА РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В АПТЕЧНОЙ РОЗНИЧНОЙ СЕТИ

В.В.Трохимчук, Н.С.Пonomarenko, С.Г.Убогов, Е.В.Вовк
Построена IDEF-модель процесса распределения лекарственных средств в аптечной сети. Анализ модели позволил установить, что наиболее затратной операцией в организации распределения лекарственных средств между структурными подразделениями аптечного розничного предприятия является их транспортирование.

UDC 615.012:658.7

MODELING OF THE DRUG DISTRIBUTION PROCESS IN THE PHARMACY RETAIL NETWORK

V.V.Trokhymchuk, M.S.Ponomarenko, S.G.Ubogov, K.V.Vovk

The IDEF-model of the drug distribution process in the pharmacy network has been built. The analysis of the model allowed to determine that transportation is the most expensive operation in organization of drug distribution between structural subdivisions of the pharmacy retail enterprise.

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

УДК 615.12:303.43:658.818.3

МОТИВАЦІЯ ПРОВІЗОРІВ ЯК СКЛАДОВА РЕАЛІЗАЦІЇ СТРАТЕГІЧНОГО ПЛАНУ АПТЕЧНОГО ПІДПРИЄМСТВА

О.В.Тутутченко, І.В.Пестун, З.М.Мнушко

Національний фармацевтичний університет

Обґрунтована мотиваційна компонента в системі стратегічного планування аптечних підприємств. Розроблена система стимулювання оплати праці провізорів згідно з досягненням ними показників ефективності складових збалансованої системи показників.

В умовах сучасної ринкової економіки, високого рівня конкуренції, нестабільності та мінливості факторів зовнішнього середовища мотивація є одним із основних аспектів ефективного менеджменту на підприємствах. Напрямам ефективної мотивації в розрізі концепції управління персоналом в організаціях фармацевтичного профілю присвячені дослідження вітчизняних та закордонних наукових діячів [2, 3, 5, 7, 8, 9, 10, 11]. Проте особливості мотиваційної складової в системі стратегічного планування на базі аптечного закладу, зокрема, при використанні збалансованої системи показників (ЗСП) ще не були досліджені.

Метою роботи стало визначення та розробка системи мотивації персоналу при реалізації стратегії аптечних підприємств. У ході досліджень використані статистичні та економіко-математичні методи аналізу.

Мотивацію у складі ЗСП слід розглядати як створення умов, при яких особисті цілі співробітників співпадають з корпоративними цілями організації при реалізації стратегічного плану. Задоволення потреб співробітників у процесі досягнення основних показників ефективності стратегічного плану обумовлює успішну реалізацію поставлених перед ними завдань [1, 4], (рис.).

У значній мірі мотивації — це процес внутрішнього спонукання співробітників аптечних закладів до реалізації індивідуальних завдань у рамках системи стратегічного планування. На реалізацію внутрішньої мотивації впливають як соціально-психологічні якості персоналу (ціннісні орієнтири, соціальні установки, стереотипи), так і індивідуально-психологічні фактори (сприйняття, емоції, відчуття, характер, воля, розумова діяльність, здібності). Крім того, керівництву аптечних закладів слід ідентифікувати основні ознаки

високої мотивації співробітників, зокрема, провізорів:

- відданість справі (знання фармацевтичних товарів, особливостей їх реалізації, використання стандартів обслуговування, схильність до навчання і розвитку, підвищення професійних умінь та навиків);
- енергія (загальна енергетика співробітника, захопленість роботою, бажання удосконалюватися, випромінювання бадьорості, гарного настрою, що має особливе значення при роботі з відвідувачами аптеки та при контакті з рядовими співробітниками і менеджерами);
- цілеспрямованість (уміння добиватися поставлених цілей, в даному випадку керівництву необхідно скоординувати індивідуальні цілі співробітників із стратегічною спрямованістю розвитку аптеки);
- відповідальність (бажання брати на себе відповідальність, відчуття відповідальності, обов'язковість, прагнення розширювати свої повноваження: саме співробітники з високим ступенем відповідальності можуть бути кандидатами на вакантні посади — завідувачів відділами, заступників завідувача аптеки, завідувачів аптек);
- працездатність (уміння якісно виконувати поставлені завдання за визначені терміни, подолання перешкод, труднощів; для провізорів це досить важливо через необхідність постійної концентрації зусиль і різноманітність завдань) [4].

Згідно з аналізом на мотиваційну компоненту співробітників аптечних закладів також впливають заходи, спрямовані на навчання як окремого співробітника (за наслідками оцінки ефективності його діяльності та суб'єктивної оцінки його безпосереднього лінійного керівника), так і на колектив у цілому (проведення тренінгів, які підвищують професійний рівень провізорів). Проте основним зовнішнім стимулом для співробітників аптек є матеріальна мотивація у вигляді грошової компенсації за виконану роботу. Основні фактори, які впливають на формування компенсаційного пакету (заробітної плати) співробітників аптечного закладу, представлені в табл. 1.



Рис. Роль мотиваційної складової в процесі реалізації стратегічних цілей аптеки.

Матеріальне стимулювання співробітників аптек у рамках реалізації ЗСП здійснюється, в основному, за рахунок перемінної (преміальної) частини грошової компенсації. Саме особисті результати роботи співробітників, їх внесок у досягнення запланованих показників ефективності є

основою їх матеріального стимулювання. Взаємозв'язок матеріальних і нематеріальних складових обумовлює ефективну організацію роботи аптек у процесі реалізації товарів аптечного асортименту. Опрацювання представленого підходу здійснено на прикладі аптеки №208 м. Донецька. Кількіс-

Таблиця 1

Фактори впливу на складові компенсаційного пакету співробітників аптечного закладу

Складові компенсаційного пакету (заробітної плати)	Фактори впливу (порядок відповідає ступеню впливу)
Постійна частина (базовий оклад)	1) ринок праці (кон'юнктура ринку) 2) фінансовий стан аптечного закладу 3) політика керівництва аптечного підприємства в сфері оплати праці 4) посадовий рівень співробітника 5) особисті результати праці провізора (уміння і компетенції, внесок у діяльність організації, досвід роботи)
Перемінна (премії)	1) фінансовий стан аптечного закладу 2) політика керівництва аптечного закладу в сфері оплати праці 3) особисті результати праці провізора (уміння і компетенції, внесок у діяльність організації, досвід роботи) 4) ринок праці (кон'юнктура ринку) 5) посадовий рівень співробітника

Таблиця 2

Система нарахування заробітної плати провізорам за звітний період*

№	КЧ	ТО	СВЧ	СО	Т	ГТ	БО	ТО/Г	КЧ/Г	Б _{СВЧ}	Б _{КЧ}	Б _{ТО/Г}	Б _{СО}	ΣБ	ПВΣБ	ПВΣТО	ΣПВ	П	ЗП
ПІБ 1	2638	230533	87.39	10	8.98	200	1796.0	1152.7	13.19	12.1	5	9	11	37.1	8.89	10.24	19.13	1655	3451.01
ПІБ 2	1521	106429	69.97	10	8.68	116	1006.9	917.5	13.11	3.3	9	6	11	29.3	7.02	4.73	11.75	1017	2023.39
ПІБ 3	2891	221480	76.61	9	8.68	194	1683.9	1141.6	14.90	6.6	11	8	10	35.6	8.54	9.84	18.37	1589	3273.04
ПІБ 4	2000	150850	75.43	10	8.68	183	1588.4	824.3	10.93	5.5	6	5	11	27.5	6.59	6.70	13.29	1150	2738.25
ПІБ 5	1517	90592	59.72	8	8.38	116	972.1	781.0	13.08	1.1	12	4	9	26.1	6.26	4.02	10.28	889	1861.38
ПІБ 6	2664	208100	78.12	9	8.98	195	1751.1	1067.2	13.66	7.7	10	10	10	37.7	9.04	9.24	18.28	1581	3332.38
ПІБ 7	3088	268243	86.87	12	8.98	200	1796.0	1341.2	15.44	11	13	11	13	48	11.51	11.91	23.42	2026	3821.93
ПІБ 8	1657	129701	78.27	8	8.98	164	1472.7	790.9	10.10	8.8	2	2	9	21.8	5.23	5.76	10.99	950	2423.08
ПІБ 9	2270	189683	83.56	9	8.38	196	1642.5	967.8	11.58	9.9	4	7	10	30.9	7.41	8.42	15.83	1370	3011.98
ПІБ 10	2238	219931	98.27	12	8.98	168	1508.6	1309.1	13.32	13.2	8	13	13	47.2	11.32	9.77	21.08	1824	3332.39
ПІБ 11	2860	282176	98.66	11	8.98	168	1508.6	1679.6	17.02	14.3	7	12	12	45.3	10.86	12.53	23.39	2023	3532.09
ПІБ 12	1955	146814	75.10	7	5.99	192	1150.1	764.7	10.18	4.4	3	2	8	18.4	4.41	6.52	10.93	946	2095.66
ПІБ 13	112	7385	65.94	7	5.99	180	1078.2	41.0	0.62	2.2	1	1	8	12.2	2.92	0.33	3.25	281	1359.59
Разом	27411	2251917	82.15		0.00	2272	18955.2	991.2	12.06	100.1	91	91	135	417.1	100	100	200.0	17301	36256.18

КЧ — кількість чеків (клієнтів), Б_{КЧ} — бал за кількість чеків (клієнтів), ТО — товарообіг (грн), Б_{ТО/Г} — бал за товарообіг за годину, СВЧ — середня вартість чека (грн), Б_{СО} — бал за стандарт обслуговування, СО — стандарт обслуговування (бал), ΣБ — сума балів за всі показники, Т — тариф за відпрацьовану годину (грн), ПВΣБ — питома вага в загальній сумі балів, ГТ — години торгівлі, ПВΣТО — питома вага в загальному товарообігу, БО — базовий оклад (грн), ΣПВ — сума показників питомих ваг, ТО/Г — товарообіг за годину (грн), П — премія, КЧ/Г — кількість чеків (клієнтів) за годину, ЗП — заробітна плата, Б_{СВЧ} — бал за середню вартість чека

Примітка: * — Розрахунок Б_{СВЧ} йде з урахуванням поправочного коефіцієнта К_{СВЧ}, який дорівнює 1, П розраховується як норматив (від 0,5% до 2% від ТО залежно від відділу аптеки).

ними та якісними показниками ефективності роботи провізорів аптеки були вибрані наступні:

- середня сума чеків (залежить від рівня професіоналізму провізорів, якості консультацій, знання товарів);
- товарообіг за годину, кількість клієнтів за годину (швидкість обслуговування);
- дотримання стандартів обслуговування клієнтів [1, 4, 6].

Система оплати праці провізорів в аптеці є погодинно-преміальною (постійна частина заробітної плати розраховується за тарифною сіткою), а преміальний фонд формується кожного місяця залежно від рівня товарообігу. Далі він розподіляється між провізорами в залежності від їх індивідуальних результатів щодо досягнення визначених кількісних і якісних показників.

При формуванні заробітної плати співробітникам аптек окреме місце посідає оцінка якісних показників, зокрема, за дотримання стандартів обслуговування в торговому залі. В даному випадку оцінка показника привласнювалася на підставі експертної оцінки керівництва аптечного закладу. Для показника середньої вартості чека як найбільш важливого в оцінці роботи провізора вводився поправочний коефіцієнт.

Для розрахунку показників, які наведені в табл. 2, нами використовувалися наступні формули:

$$СВЧ = ТО / КЧ$$

$$БО = Т \cdot ГТ$$

$$ТО/Г = ТО / ГТ$$

$$КЧ/Г = КЧ / ЧС$$

$$\Sigma Б = Б_{СВЧ} + Б_{КЧ} + Б_{ТО/Г} + Б_{СО}$$

$$\Sigma ПВ = ПВ_{\Sigma Б} + ПВ_{\Sigma ТО}$$

$$П = БО + П$$

$$ПВ_{\Sigma ТО} = (ТО \div \sum_{k=1}^n ТО) \cdot 100\%$$

$$П = \left(\sum_{k=1}^n П \div \sum_{k=1}^n \Sigma ПВ \right) \cdot \Sigma ПВ$$

де: n — кількість провізорів; k — конкретний провізор у загальному списку.

Система присвоєння балів проводилася з урахуванням максимальних і мінімальних значень відповідних показників (СВЧ, ТО, ТО/Г, КЧ/Г), що в рівній залежності враховує як фінансові, так і нефінансові показники складових ЗСП, сприяє комплексній та систематичній реалізації системи стратегічного плану на базі аптечного підприємства.

ВИСНОВКИ

1. Визначена роль мотиваційної складової в процесі реалізації стратегічних цілей аптеки та обґрунтовані основні ознаки високої внутрішньої мотивації провізорів аптеки.

2. Досліджені складові зовнішньої мотивації співробітників аптеки, проаналізовані фактори, що впливають на формування заробітної плати провізорів аптечного закладу.

3. Розроблена система оплати праці провізорів аптечного підприємства згідно з результатами досягнення ними ключових кількісних та якісних показників ефективності складових ЗСП.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гершун А.М., Нефедьева Ю.С. *Разработка сбалансированной системы показателей*. — М.: ЗАО “Олимп-Бизнес”, 2004. — 84 с.
2. Мнушко З.Н., Пестун И.В. // *Провизор*. — 2004. — №10. — С. 27-30.
3. Мнушко З.Н., Скрылева Н.Н., Оккерт И.Л. // *Провизор*. — 2008. — №8. — С. 4-10.
4. Пестун И.В., Тутутченко О.В., Мнушко З.М. *Научно-методичне обґрунтування комунікативної компоненти збалансованої системи показників аптечного закладу: Метод. рекомендації*. — Х.: Вид-во НФаУ, 2009. — 21 с.
5. Толочко В.М., Галій Л.В. // *Фармац. журн.* — 2008. — №6. — С. 12-16.
6. Anstis S.M. *Levels of motion perception*. — New York: Springer, 2003. — P. 75-99.
7. Hirt Y., Block S. *Fundamentals of Investment Management*. — Boston, 2004. — 371 p.
8. Jonson D.G. // *J. of Business Strategy*. — 2003. — Vol. 1, №4. — P. 58-64.
9. O'Hara Terence // *Washington Post*. — 2005. — №11. — P. 11-18.
10. Richardson B. *Business planning: an approach to strategic management*. — 2nd ed. — London: Pitman Publishing, 1999. — 290 p.
11. Wind Y. // *J. of Marketing Res.* — 2001. — P. 317-337.

УДК 615.12:303.43:658.818.3

МОТИВАЦИЯ ПРОВИЗОРОВ КАК СОСТАВЛЯЮЩАЯ РЕАЛИЗАЦИИ СТРАТЕГИЧЕСКОГО ПЛАНА АПТЕЧНОГО ПРЕДПРИЯТИЯ

Е.В.Тутутченко, И.В.Пестун, З.Н.Мнушко

Обоснована мотиваційна компонента в системі стратегічного планування аптечних підприємств. Розроблена система стимулювання оплати праці провізорів згідно досягнень ними показників ефективності складових збалансованої системи показників.

UDC 615.12:303.43:658.818.3

PHARMACISTS MOTIVATION AS A CONSTITUENT OF THE STRATEGIC PLAN REALIZATION OF A PHARMACY ENTERPRISE

O.V.Tututchenko, I.V.Pestun, Z.M.Mnushko

Motivation in the system of the strategic planning of pharmacy enterprises has been determined. The system of pharmacists labour stimulation according to their achievement of performance indicators of balanced scorecard system has been developed.

Рекомендована д.ф.н., професором Л.В.Яковлевою

УДК 615.065 : 330.131.7

ФАРМАКОЕКОНОМІЧНА ОЦІНКА ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ З УРАХУВАННЯМ ПОБІЧНИХ РЕАКЦІЙ

О.М.Євтушенко

Національний фармацевтичний університет

Стаття присвячена розробці підходів до оцінки витрат на усунення наслідків побічної реакції. Запропонований алгоритм порівняльного аналізу препаратів з урахуванням вищезгаданих витрат, а також проведений розрахунок збитків на прикладі антибактеріальних засобів для системного застосування. Результати досліджень свідчать про значний фінансовий збиток, який необхідно враховувати у виборі лікарських засобів і обґрунтуванні використання бюджетних коштів, засобів страхової компанії або безпосередньо хворого.

Останнім часом у всьому світі особлива увага приділяється питанням ефективності та безпеки лікарських засобів (далі — ЛЗ), а також оптимізації потреб охорони здоров'я. Актуальність цього питання обумовлена тим, що використання ЛЗ, що збільшується кожен рік, призводить до виникнення великої кількості побічних реакцій (далі — ПР) та є джерелом серйозних фінансових втрат, які пов'язані з ліквідацією наслідків від їх прояву. Проблема якості, безпечного споживання ЛЗ та раціональної фармакотерапії присвячено велику кількість досліджень як практиків, так і науковців, зокрема, В.Т.Чумака, В.І.Мальцева, О.П.Вікторова, О.М.Заліської, Т.К.Єфімцевої, Д.Ю.Білоусова, Л.В.Яковлевої та інших [1-11].

Метою роботи стало дослідження економічної складової медичного обслуговування з урахуванням витрат, пов'язаних з виникненням побічної реакції.

При формуванні переліку ЛЗ фахівці повинні враховувати як економічну складову лікування, так і параметри ефективності лікування. Тобто, з одного боку, необхідно скоротити витрати охорони здоров'я, а з другого, досягти позитивних результатів лікування, що можна отримати завдяки ефективним ЛЗ, які часто не є найдешевшими. Тому головною метою фармакоекономічного аналізу на даному етапі стає пошук шляхів, які дозволять об'єднати ці два аспекти та знайти "золоту середину" — скласти перелік альтернативних ЛЗ таким чином, щоб це було оптимальним варіантом з погляду вартості лікування та терапевтичної ефективності і, відповідно, дотриматись соціальних вимог суспільства.

У роботі проведено моделювання підрахунків прямих витрат від виникнення ПР з використанням методів статистичного та фармакоекономічного аналізу. Дослідження проводились по Харківській області за період 2004-2008 роки. Проаналізовано структуру ПР у лікуванні бронхолегневих захворювань антибактеріальними препаратами для системного використання. Алгоритм проведення аналізу надано на рис. 1 та рис. 2. Відповідно до цього алгоритму проведено розрахунок прямих витрат на усунення наслідків ПР внаслідок використання 20 антибіотиків, застосування яких частіше за все супроводжується виникненням ПР. Першим етапом досліджень став розрахунок вартості лікування обраним антибіотиком до виникнення ПР. Обчислення були проведені з використанням даних про дозування, основний діагноз, тривалість фармакотерапії, кількість випадків ПР, відомості про відміну "підозрюваного" ЛЗ. Далі у розрахунках було враховано вартість діагностування симптомів прояву ПР, середня вартість медикаментозного лікування симптомів ПР, тривалість лікування, вартість одного ліжка-дня. Вартість заходів медичної допомоги та обсяги фармакотерапії розраховували відповідно до державних соціальних нормативів надання медичної допомоги. Так, було визначено структуру проявів ПР, згідно з якою основні з них при використанні антибіотиків розподілились на прояви з боку шкіри (кропив'янка та лікарська токсикодермія), з боку шлунково-кишкового тракту (далі ШКТ), з боку центральної та периферичної нервової системи та з боку серцево-судинної системи (далі — ССС). У розрахунках бралась до уваги вартість усунення наслідків ПР у відповідності з визначеним системним проявом. Потім було узагальнено дані за вищепереліченими критеріями та отримано розрахунок прямих витрат на усунення наслідків ПР за кожним антибіотиком. Приклад розрахунків надано у табл. 1.

У ході дослідження виявлено, що лідерами за витратами на усунення наслідків ПР є цефтріаксон — 12751,09 грн, аугментин — 7239,94 грн, цефазолін — 6048,75 грн, оспамокс — 2358,95 грн, макропен — 2386,13 грн, ампіцилін — 1265,19 грн. На другому етапі досліджень визначається взає-



Рис. 1. Математичне обґрунтування розрахунку прямих витрат при виникненні ПР ЛЗ.

Таблиця 1

Приклад розрахунку витрат, пов'язаних з усуненням проявів ПР*
(антибіотики, Харківська обл., бронхолегеневі захворювання, 2007 р.)

Назва ЛЗ	Структура проявів ПР/випадків	Вартість подовження госпіталізації, грн/дн (X_1)	Термін подовження госпіталізації, днів	Загальна вартість подовження госпіталізації, грн (X_1)	Вартість медикаментозного лікування симптомів ПР, грн/1випадок (X_2)	Кількість випадків	Загальна вартість медикаментозного лікування проявів ПР (X_2)	Вартість досліджень за всіма випадками, грн (X_3)	Вартість лікування ЛЗ до прояву ПР, грн (X_4)	Загальні витрати, пов'язані з усуненням проявів ПР, грн $X_{\text{с.лзрічне}}$
Цефазолін	Набряк Квінке — 1	57,13	10	571,3	19,60	1	19,60	140,00	88,88	6048,75
	Кропив'янка — 15		немає	немає	105,83	15	1587,45	2100		
	Лікарська токсикодермія — 6		немає	немає	116,92	6	701,52	840		
Цефтріаксон	Кропив'янка — 29		немає	немає	105,83	29	3069,07	4060	397,22	12751,09
	Лікарська токсикодермія — 13		немає	немає	116,92	13	1519,96	1820		
	Прояви з боку ШКТ — 4		немає	немає	226,21	4	904,84	560		
	Прояви з боку ССС — 2		немає	немає	інф. відсутня	2	0	280		
	Прояви з боку центр. та периф. нерв. систем — 1		немає	немає	інф. відсутня	1	0	140		

* — відповідно до державних соціальних нормативів надання медичної допомоги.

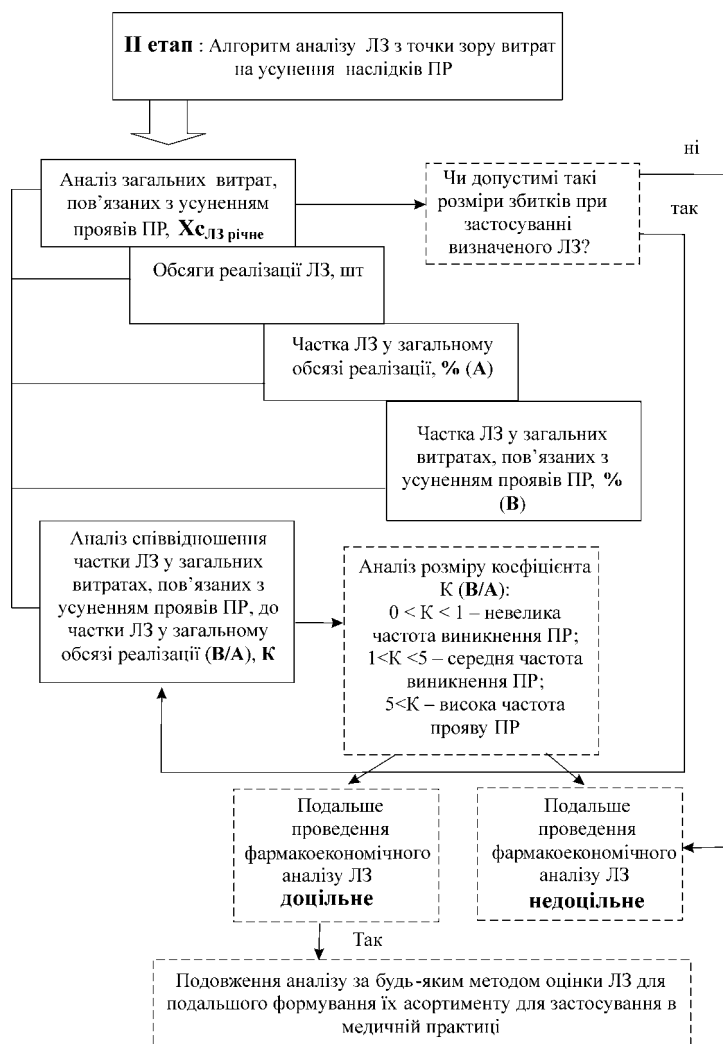


Рис. 2. Алгоритм аналізу ЛЗ з точки зору витрат на усунення наслідків ПР.

Таблиця 2

Оцінка співвідношення частки витрат на усунення проявів ПР до частоти використання ЛЗ
(антибактеріальні засоби системного використання)

Назва ЛЗ	Загальні витрати, пов'язані з усуненням проявів ПР, грн	Обсяги реалізації ЛЗ у 2007 р., шт.	Частка ЛЗ у загальному обсязі реалізації, % (А)	Частка ЛЗ у загальних витратах, пов'язаних з усуненням проявів ПР, % (В)	Співвідношення В/А, К
1	2	3	4	5	6
Антибактеріальні для системного використання	40143,54	82 571 877	100	100	—
Цефазолін	6048,75	5 061 897	6,13	15,06	2,45
Цефалексин	252,37	364 923	0,44	0,62	1,4
Зінацеф	514,33	306 887	0,37	1,28	3,45
Цефтріаксон	12751,09	7 274 268	8,8	31,76	3,6
Цефотаксим	649,36	2 170 348	2,62	1,61	0,61
Цефаксон	834,51	377 283	0,45	2,07	4,6
Цефантрал	288,15	110 949	0,13	0,71	5,46
Ципрофлоксацин	148,74	503 762	0,61	0,37	0,6
Цифран	1096,5	531 110	0,64	2,73	4,26
Норфлоксацин	771	1 577 169	1,91	1,92	1,0
Локсоф	486,92	190 685	0,23	1,21	5,26
Абактал	779,66	71 486	0,08	1,94	24,25
Ампіцилін	1265,19	3 924 463	4,75	3,15	0,66
Оспамокс	2358,95	1 313 608	1,59	5,87	3,69
Аугментин	7239,94	1 123 870	1,36	18,03	13,25
Ампіокс	1367,96	1 036 768	1,25	3,44	2,72

Продовження табл. 2

1	2	3	4	5	6
Гентаміцин	385,83	510 221	0,61	0,96	1,57
Сумамед	264,26	426 956	0,51	0,7	1,27
Роксид	253,9	116 564	0,14	0,63	4,5
Макропен	2386,13	1 130 365	1,36	5,94	4,36

мозв'язок розміру витрат на усунення проявів ПР за обсягами ринку визначеного ЛЗ. Показником оцінки ризику використання ЛЗ може бути співвідношення частки ЛЗ у загальних витратах, пов'язаних з усуненням проявів ПР до частки ЛЗ у загальному обсязі реалізації. Результати оцінки наведені в табл. 2.

Оцінюючи частку вищенаведених ЛЗ у загальних витратах, пов'язаних з усуненням проявів ПР (серед антибіотиків), слід відзначити найбільш затратні препарати: цефазолін — 15,06%, цефтріаксон — 31,76%, аугментин — 18,03%, макропен — 5,94%, цефантрал — 5,46%, локсоф — 5,26%. У ході дослідження виявлено, що найбільший коефіцієнт відношення частки затрат на усунення ПР (В, %) до ринкової частки (А, %) мають і, відповідно, найбільш ризикованими у застосуванні є препарати “Абактал” (К=24,25), “Аугментин” (К=13,25), “Цефантрал” (К=5,46), “Локсоф” (К=5,26), “Макропен” (К=4,36), “Цефаксон” (К=4,6), “Цифран” (К=4,26). Отримані результати дають змогу зрозуміти ступінь ризику та збитків у випадку виникнення ПР та підвищити ефективність використання бюджету на закупівлю ЛЗ.

Запропонований алгоритм аналізу дає змогу оцінити рівень витрат на усунення проявів ПР при використанні антибіотикотерапії та більш ефективно формувати лікарську політику як на рівні ЛПЗ, так і на державному рівні, враховуючи можливі збитки від нераціональної фармакотерапії. В перспективі питання дослідження та оцінки витрат, пов'язаних з виникненням ПР, потребують подальшого опрацювання в напрямку прогнозування їх обсягів.

ВИСНОВКИ

1. Запропоновано алгоритм аналізу ЛЗ з точки зору витрат на усунення наслідків ПР, який включає розрахунок прямих витрат при виникненні ПР та наступний порівняльний аналіз ЛЗ з погляду співвідношення витрат на усунення проявів ПР до частки ринку визначеного ЛЗ.

2. Проведено розрахунок прямих витрат, пов'язаних з усуненням проявів ПР. Результати досліджень дозволяють виявити найбільш затратні препарати з позиції усунення проявів ПР, що повинно братись до уваги при виборі ЛЗ та використанні бюджетних коштів, коштів страхової компанії або безпосередньо хворого.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Безопасность лекарств. Руководство по фармаконадзору / Под ред. А.П.Викторова, В.И.Мальцева, Ю.Б.Белюсова. — К.: МОРИОН, 2007. — 240 с.*
2. *Заліська О.М. // Фармац. журн. — 2004. — №6. — С. 7-12.*
3. *Мальцев В.И. // Укр. мед. часопис. — 2002. — №5 (31). — С. 59-72.*
4. *Фармацевтический сектор: фармаконадзор за лекарственными препаратами для человека / Н.А.Ляпунов, Л.И.Ковтун, Е.П.Безуглая и др., под ред. А.В.Стефанова. — К.: МОРИОН, 2003. — 216 с.*
5. *Чумак В.Т. Сьогодення та майбутнє фармації: Всеукр. конгр., 16-19 квітня 2008 р.: тези доп. — Х., 2008. — С. 27.*
6. *Aronson J.K. Drug therapy / In: C.Haslett, E.R.Chilvers, N.A.Boon et al. Davidson's principles and practice of medicine 19-th. — Edinburgh: Elsevier Science, 2002. — 899 p.*
7. *Eng Cheah, Wen Chan, Corinne Chieng // J. of Business Ethics. — 2007. — Vol. 76 (4). — P. 427-449.*
8. *Evans W.E., McLeod H.L. // N. Engl. J. Med. — 2003. — Vol. 348 (6). — P. 538-542.*
9. *Grabowski H., Wang R. // J. of Law&Economics. — 2008. — Vol. 51 (05). — P. 377-406.*
10. *Hughes Dyfrig, Adverse Drug Reactions in Economic Evaluations (June 11, 2007). iHEA 2007 6-th World Congress: Explorations in Health Economics Paper.*
11. *Jagose J.T., McGregor D.R., Nind G.R., Bailey R.R. // N. Z. Med. J. — 2006. — Vol. 109 (1035). — P. 471-472.*

УДК 615.065 : 330.131.7

ФАРМАКОЕКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ С УЧЕТОМ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ

Е.Н.Евтушенко

Статья посвящена разработке подходов к оценке затрат на устранение последствий побочной реакции. Предложен алгоритм сравнительного анализа препаратов с учетом вышеуказанных затрат, а также проведен расчет убытков на примере антибактериальных средств для системного применения. Результаты исследований свидетельствуют о значительном финансовом ущербе, который необходимо учитывать при выборе лекарственных средств и обосновании использования бюджетных средств, средств страховой компании или непосредственно больного.

UDC 615.065 : 330.131.7

FARMAKOECONOMICS ESTIMATION OF MEDICATIONS WITH SIDE EFFECTS

O.M.Yevtushenko

The article is devoted to development of approaches to the estimation of expenses on removal of the consequences of side effects. The algorithm of the comparative analysis of medicines has been offered taking into account the expenses mentioned above, as well as the calculation of losses has been conducted on the example of antibacterial medicines for systemic application. The results of the research testify the considerable financial harm, which should be taken into account when choosing medicines and grounding the use of budgetary finances, the money of an insurance company or a patient directly.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ФАРМАКОЛОГІЯ

Рекомендована д.ф.н., професором Л.В.Яковлевою

УДК 615.22 : 611.127-002 : 615.276 : 615.9

ПОШУК КОРЕКТОРІВ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ МІОКАРДА В РЯДУ ПОХІДНИХ D-(+)-ГЛЮКОЗАМІНУ

І.А.Зупанець, А.М.Семенов, С.Г.Ісаєв

Національний фармацевтичний університет

Представлено результати фармакологічного скринінгу по визначенню антиексудативної активності та гострої токсичності 79 заміщених 3,5-дихлор-2-N-фенілантранілової кислоти, їх глюкозиламонієвих солей і D-(+)-глюкозиламонієвих солей заміщених бензойної кислоти в порівнянні зі стандартними НПЗП неселективними інгібіторами ЦОГ-1/ЦОГ-2 диклофенаком натрію та індометацином, селективним інгібітором ЦОГ-2 мелоксикамом і НПЗП з метаболітними властивостями глюкозаміну гідрохлориду. За результатами пошуку виявлено 10 перспективних сполук, які проявляють значиму антиексудативну активність на тлі низької токсичності в порівнянні з референс-препаратами.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я від хвороб серця щорічно вмирає 16,6 млн жителів планети, що складає 29,2% від загальної смертності населення світу. В Україні в 2007 р. зареєстровано хвороб системи кровообігу 53 412,4 на 100 тис. осіб (абсолютні дані: 24 818 441) серед всього населення. За даними ряду авторів [3, 5, 6, 13] частка запальних захворювань міокарда (міокардитів, кардіоміопатій тощо) складає 10% в загальному числі кардіологічних хворих.

Запальні захворювання серцевого м'язу є поліетіологічними, часто з нез'ясованою етіологією [13], патогенез яких обумовлений пошкоджуючими впливами токсичного, гіпоксичного, ішемічного характеру, які вкладаються в рамки запального процесу [3, 5, 8]. У зв'язку з цим для фармакокорекції запальних захворювань міокарда поряд з засобами базисної терапії використовуються нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) і засоби метаболічної дії [2, 3, 5]. У той же час НПЗП поряд з лікувальною дією чинять ряд побічних ефектів, зокрема, дистрофогенний вплив на внутрішні органи, в тому числі і міокард, мають здатність порушувати регіонарну геодинаміку, підви-

щуючи при цьому вживання кисню тканинами [3, 5]. Засіб метаболічної дії глюкозамін (ГА) попереджує грубі деструктивні зміни кардіоміоцитів, зберігає цитоархітектоніку та функціональну стабільність сполучної тканини та сприяє швидкому відновленню порушених функцій міокарда [2, 7-13]. ГА поряд з метаболітними проявляє властивості НПЗП, що є підґрунтям для пошуку та вивчення нових лікарських засобів — коректорів запальних захворювань міокарда серед похідних ГА з метою створення на їх основі препаратів з метаболітними властивостями.

Метою нашої роботи став пошук фармакологічно активних речовин серед 79 сполук, похідних аміноцукру D-(+)-глюкозаміну (D-(+)-ГА), шляхом вивчення їх впливу на перебіг ексудативного запалення та дослідження гострої токсичності перспективних сполук.

Матеріали та методи

Як об'єкти дослідження були обрані 79 похідних D-(+)-ГА, структура яких має 2 біологічно активних центри: аміноцукор D-(+)-ГА та аглікон. Роль аглікону в цих сполуках виконують похідні бензойної та 3,5-дихлор-2-N-фенілантранілової кислот. Сполуки, що вивчалися, були класифіковані за такою схемою:

I. Заміщені 3,5-дихлор-2-N-фенілантранілової кислоти та їх глюкозиламонієві солі (56 сполук):

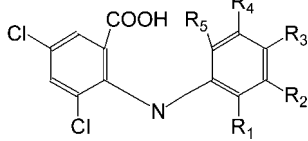
- заміщені 3,5-дихлор-2-N-фенілантранілової кислоти (26 сполук);
- D-(+)-глюкозиламонієві солі заміщених 3,5-дихлор-2-N-фенілантранілової кислоти (30 сполук);

II. D-(+)-глюкозиламонієві солі заміщених бензойної кислоти (23 сполуки).

Як препарати порівняння використовували ефективні представники групи НПЗП неселективні інгібітори ЦОГ-1/ЦОГ-2 індометацин (І) і диклофенак натрію (Д), селективний інгібітор ЦОГ-2 мелоксикам (М) та НПЗП з метаболічною дією глюкозаміну гідрохлорид (ГА-НСІ).

Таблиця 1

Антиексудативна активність та гостра токсичність заміщених 3,5-дихлор-2-N-фенілантранілової кислоти та препаратів порівняння

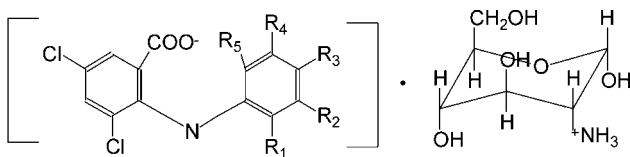


Шифр речовини	Активність, мг/кг		LD ₅₀ , мг/кг	ТІ, LD ₅₀ /ED ₅₀
	ED ₄₀	ED ₅₀		
1.1	22,3	—	1870 (1150÷2600)	—
1.11	22,6	—	1180 (730÷1640)	—
1.13	22,5	—	1390 (920÷1830)	—
1.17	22,7	—	2180 (1460÷2900)	—
Диклофенак натрію	—	8,0	350 (311÷394)	43,7
Індометацин	—	2,0	30,6 (24,8÷36,3)	15,3
Мелоксикам	—	1,0	>50	>50
Глюкозаміну гідрохлорид	—	50,0	>10000	>200,0

Антиексудативні властивості похідних D-(+)-ГА вивчали на моделі карагенінового набряку стопи у білих мишей вагою 18-20 г [1]. Антиексудативну активність визначали за здатністю речовини пригнічувати запальну реакцію у дослідних тварин у порівнянні з контрольними і

Таблиця 2

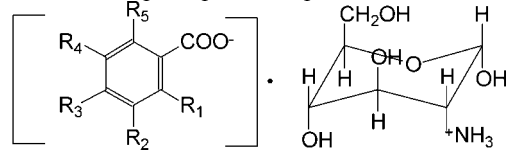
Антиексудативна активність та гостра токсичність D-(+)-глюкозиламонієвих солей заміщених 3,5-дихлор-2-N-фенілантранілової кислоти та препаратів порівняння



Шифр речовини	Активність, мг/кг		LD ₅₀ , мг/кг	ТІ, LD ₅₀ /ED ₅₀
	ED ₄₀	ED ₅₀		
2.4	21,7	—	3850 (3120÷4570)	—
2.17	19,6	—	2940 (2420÷3460)	—
Диклофенак натрію	—	8,0	350 (311÷394)	43,7
Індометацин	—	2,0	30,6 (24,8÷36,3)	15,3
Мелоксикам	—	1,0	>50	>50
Глюкозаміну гідрохлорид	—	50,0	>10000	>200,0

Таблиця 3

Антиексудативна активність та гостра токсичність D-(+)-глюкозиламонієвих солей заміщених бензойної кислоти та препаратів порівняння



Шифр речовини	Активність, мг/кг		LD ₅₀ , мг/кг	ТІ, LD ₅₀ /ED ₅₀
	ED ₄₀	ED ₅₀		
3.1	24,2	—	4310 (3510÷5120)	—
3.7	—	22,5	2580 (1930÷3220)	114,6
3.17	10,2	—	1380 (920÷1830)	—
3.21	19,9	—	1187 (1150÷2600)	—
Диклофенак натрію	—	8,0	350 (311÷394)	43,7
Індометацин	—	2,0	30,6 (24,8÷36,3)	15,3
Мелоксикам	—	1,0	>50	>50
Глюкозаміну гідрохлорид	—	50,0	>10000	>200,0

виражали у відсотках. Розрахунок проводили за такою формулою:

$$AA = (\Delta M_K - \Delta M_0 / \Delta M_K) \cdot 100\%$$

де: AA — антиексудативна активність, %; ΔM_K — різниця в масі між набряклою та ненабряклою кінцівками тварин контрольної групи; ΔM_0 — різниця в масі між набряклою та ненабряклою кінцівками тварин дослідної групи.

Вивчення антиексудативної дії досліджуваних речовин у діапазоні доз 5,0-25,0 мг/кг та препаратів порівняння було проведено у 237 серіях дослідів на 1422 білих мишах. Було розраховано їх ED₄₀, ED₅₀ з використанням методу найменших квадратів [1].

Гостру токсичність 54 сполук, найефективніших за антиексудативною дією, вивчали при одноразовому внутрішньошлунковому введенні білим мишам вагою 18-20 г, за якими вели спостереження протягом 14 днів, з подальшим визначенням LD₅₀ та їх довірчих інтервалів [4], розрахунком терапевтичного індексу (ТІ), який характеризує широту терапевтичної дії сполуки і є критерієм оцінки їх безпеки та ефективності. У процесі дослідження гострої токсичності похідних D-(+)-ГА було поставлено 34 серії дослідів з використанням 918 білих мишей.

Результати дослідження щодо найефективніших та найперспективніших сполук наведені у табл. 1-3.

Результати та їх обговорення

Дослідження антиексудативної активності та гострої токсичності в ряду похідних з 56 замі-

шених 3,5-дихлор-2-N-фенілантранілової кислоти та їх глюкозиламонієвих солей показало, що 27 сполук проявляють антиексудативну активність різного ступеня вираженості та за значенням LD₅₀, які знаходяться в інтервалі 1121-4840 мг/кг, належать до класу “Малотоксичних речовин” за загальноприйнятою класифікацією речовин за токсичністю. Але перспективними як коректори запальних захворювань міокарда можуть бути тільки шість речовин під шифрами 1.1; 1.11; 1.13; 1.17; 2.4 та 2.17, які проявили антиексудативну дію на рівні ED₄₀ в інтервалі 19,6-22,7 мг/кг (табл. 1-2). Перевагою цієї групи сполук є їх більша, ніж у препаратів порівняння Д та І нешкідливість, про що свідчить значення їх LD₅₀ (табл. 1-2).

За результатами нашої роботи встановлено, що в ряду з 23 похідних D-(+)-глюкозиламонієвих солей заміщених бензойної кислоти для 16 характерна антиексудативна дія різного ступеня вираженості та низька токсичність, що за значенням LD₅₀, які знаходяться в межах 1187-4650 мг/кг, дозволяє віднести сполуки до IV класу токсичності “Малотоксичні речовини” за загальноприйнятою класифікацією речовин за токсичністю. Три речовини під шифрами 3.1; 3.17 та 3.21 проявляють антиексудативний ефект на рівні ED₄₀ в рамках 10,2-24,2 мг/кг і поступаються препаратам порівняння, але мають перевагу над Д та І за нешкідливістю у 3,4-141 рази (табл. 3). Сполука під шифром 3.7 проявляє виражену антиексудативну дію на рівні ED₅₀=22,5 мг/кг і поступається препаратам порівняння Д (ED₅₀=8 мг/кг) у 2,8 рази, І (ED₅₀=2 мг/кг) — у 11,25 рази, М (ED₅₀=1 мг/кг) — у 22,5 рази, але перевищує антиексудативну дію ГА-НСІ (ED₅₀=50 мг/кг) у 2,2 рази (табл. 3). За широтою терапевтичної дії сполука під шифром 3.7 не поступається ГА-НСІ та має перевагу над Д у 3 рази, І — у 7,5 рази, М — у 2,3 рази (табл. 3).

Таким чином, проведений фармакологічний скринінг з визначення антиексудативної дії та гострої токсичності в ряду зі 79 сполук заміщених 3,5-дихлор-2-N-фенілантранілової кислоти, їх глюкозиламонієвих солей та D-(+)-глюкозиламонієвих солей заміщених бензойної кислоти дозволив визначити 10 речовин для подальших досліджень з метою пошуку нових високоефективних та нешкідливих коректорів запальних захворювань міокарда.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що з 56 похідних заміщених 3,5-дихлор-2-N-фенілантранілової кислоти та їх глюкозиламонієвих солей перспективними як коректори запальних захворювань міокарда можуть бути тільки шість речовин під шифрами 1.1; 1.11; 1.13; 1.17; 2.4 та 2.17, які проявили антиексудативну дію на рівні ED₄₀, але їх перевагою є більший, ніж у препаратів порівняння показник нешкідливості.

2. Серед 23 похідних D-(+)-глюкозиламонієвих солей заміщених бензойної кислоти перспективними для подальшого пошуку коректорів запальних захворювань міокарда є 4 сполуки під шифрами 3.1; 3.7; 3.17 та 3.21, з них три речовини під шифрами 3.1; 3.17 та 3.21 проявляють антиексудативний ефект на рівні ED₄₀, сполука під шифром 3.7 — на рівні ED₅₀, остання переважає за антиексудативною дією глюкозаміну гідрохлорид та за широтою терапевтичної дії — решту препаратів порівняння.

3. Отже, для подальших досліджень з метою пошуку нових високоефективних та нешкідливих коректорів запальних захворювань міокарда з властивостями НПЗП метаболічної дії відібрано 10 сполук з ряду заміщених 3,5-дихлор-2-N-фенілантранілової кислоти, їх глюкозиламонієвих солей та D-(+)-глюкозиламонієвих солей заміщених бензойної кислоти.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дрогозов С.М., Зупанець І.А., Мохорт М.А. та ін. *Експериментальне (доклінічне) вивчення фармакологічних речовин, які пропонуються як нестероїдні протизапальні засоби*. У кн.: *Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації*. / За ред. член.-кор. АМН України О.В. Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — С. 292-306.
2. Зупанець І.А. *Експериментальное обоснование использования глюкозамина и его производных в медицине*: Дисс. ... докт. мед. наук. — Купавна, 1993. — 90 с.
3. Коваленко В.Н. *Новые возможности антиревматической терапии на основе нестероидных противовоспалительных средств* / Матер. наук.-практ. конф. “Актуальні питання медицини”, присвяченої 30-й річниці Центрального госпіталю МВС України. — К., 1997. — С. 5-6.
4. Коваленко В.М., Стефанов О.В., Максимов О.В., Трахтенберг І.М. *Експериментальне вивчення токсичної дії потенційних лікарських засобів*. У кн.: *Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації*. / За ред. член.-кор. АМН України О.В. Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — С. 74-97.
5. Моисеев В.С. // *Практикуючий врач*. — 1996. — №7 (4). — С. 4-6.
6. Перчикова Г.Е., Виноградов А.В., Веселова С.П. // *Тер. архив*. — 1992. — №9. — С. 68-71.

7. Actis-Goretta L., Ottaviani J.I., Fraga C.G. et al. // *J. of Agricultural and Food Chem.* — 2006. — Vol. 54, №1. — P. 229-234.
8. Akae M., O'Rourke B., Kusuoka H. et al. // *Circ. Res.* — 2003. — Vol. 92, №2. — P. 195-202.
9. Edeas M. *Future of Antioxidants Applications in Human Health: III International Conference on Polyphenols applications in Nutrition and Health, October 26-27, 2006, St Julian / M.Edeas.* — Malta: ISANH, 2006. — P. 47.
10. Gamaley I.A., Klyubin I.V. // *Inter. Rev. Cytol.* — 1999. — Vol. 188, №4. — P. 203-255.
11. Garcia-Saura M.F., Galisteo M., Villar I.C. et al. // *Molecular and Cellular Biochem.* — 2005. — Vol. 270, №1-2. — P. 147-155.
12. Rangkadilok N., Sitthimonchai S., Worasuttayangkurn L. et al. // *Food and Chem. Toxicol.* — 2007. — Vol. 45, №2. — P. 328-336.
13. *Report of the WHO/ISFC task force on the definition and classification of cardiomyopathies // Brit. Heart. J.* — 2000. — Vol. 44. — P. 672-673.

УДК 615.22 : 611.127-002 : 615.276 : 615.9

ПОИСК КОРРЕКТОРОВ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МИОКАРДА В РЯДУ ПРОИЗВОДНЫХ D-(+)-ГЛЮКОЗАМИНА

И.А.Зупанец, А.Н.Семенов, С.Г.Исаев

Представлены результаты фармакологического скрининга по определению антиэкссудативной активности и острой токсичности 79 замещенных 3,5-дихлор-2-N-фенилантраниловой кислоты, их глюкозиламмониевых солей и D-(+)-глюкозиламмониевых солей замещенных бензойной кислоты в сравнении со стандартными НПВС неселективными ингибиторами ЦОГ-1/ЦОГ-2 диклофенаком натрия и индометацином, селективным ингибитором ЦОГ-2 мелоксикамом и НПВС с метаболическими свойствами глюкозамина гидрохлоридом. В результате поиска выявлено 10 перспективных соединений, которые проявляют значимую антиэкссудативную активность на фоне низкой токсичности по сравнению с референс-препаратами.

UDC 615.22 : 611.127-002 : 615.276 : 615.9

THE SEARCH OF MYOCARDIUM INFLAMMATORY DISEASES PROOF-READERS IN THE LINE OF D-(+)-GLUCOSAMINE DERIVATIVES

I.A.Zupanets, A.M.Semenov, S.G.Isaev

The results of the pharmacological screening in determining the anti-exudative activity and acute toxicity of 79 substituted 3,5-dichlor-2-N-phenylanthranilic acid, their glucosylammonia salts and D-(+) glucosylammonic salts of benzoic acid substitutes in comparison with the standard NSAIDs non-selective inhibitors of COX-1/COX-2 sodium diclofenac and indometacin, selective inhibitor of COX-2 meloxicam and NSAID with metabolic properties of glucosamine hydrochloride have been presented. According to the screening results 10 perspective compounds with a significant anti-exudative activity and low toxicity comparing to the reference medicines have been found.

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

УДК 615.454.1:616-001.4-002:616-003.93

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ РЕПАРАТИВНОЇ ТА ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ МАЗІ “ФІЛЕТОЛ”

Л.В.Яковлева, Є.О.Ковальова, В.В.Ковальов, Ахмад Ібрагім Салейман

Національний фармацевтичний університет

На підставі вивчення репаративної активності проведено вибір оптимальної концентрації декспантенолу для мазі “Філетол”. Досліджено репаративні властивості даної мазі по відношенню до препаратів порівняння на моделі лінійних різаних ран шкіри у щурів і протизапальні на моделях карагенінового набряку та термічного запалення. Вивчено динаміку і вираженість протизапальної активності мазі “Філетол” та препаратів порівняння.

Процес регенерації відображає незамінну функцію організму, спрямовану на відновлення та відтворення клітин організму. Шкіра має високий рівень фізіологічної регенерації, а це свідчить, що для її прискорення та покращення необхідним є використання ефективних лікарських засобів, які стимулюють репаративні процеси [6, 9, 10].

Лікування ран, насамперед, спрямоване на елімінацію патогенної мікрофлори, зменшення виразності запального процесу, стимуляцію росту грануляційної тканини та прискорення епітелізації, саме з цією метою розроблено вітчизняну сучасну мазь комплексної дії “Філетол”.

До складу мазі “Філетол” входять густий екстракт хлорофіліпту, етакридину лактат та декспантенол. Комплексна дія даної мазі проявляється в результаті поєднання антимікробної, протизапальної та репаративної активності.

Матеріали та методи

Для встановлення ефективності мазі “Філетол” проведені дослідження на різних експериментальних моделях. Модель асептичних лінійних різаних ран шкіри у щурів використана для порівняння активності мазі “Філетол” з різними концентраціями декспантенолу (1,0%, 2,5% та 5,0%). Вивчення протизапальної активності проводили на моделях карагенінового набряку стопи у щурів та термічного запалення лапи у мишей [4, 3].

Для відтворення моделі асептичних лінійних різаних ран шкіри наркотизованим щурам на попередньо депільованій міжлопатковій ділянці робили розрізи шкіри ножицями довжиною 50 мм на відстані 10 мм один від одного, накладали

вузлувати шви та обробляли 5% розчином йоду. Випробування міцності зростання країв рани проводили на ранотензіометрі [4]. Ефективність препаратів оцінювали за показником репаративної активності, який розраховували за ступенем збільшення міцності шва у дослідних групах по відношенню до позитивного контролю за формулою:

$$РА = (\Delta M_d - \Delta M_k) / \Delta M_k \cdot 100\%, \quad (1)$$

де: РА — репаративна активність, %; ΔM_d — навантаження, при якому розходився шов у щурів дослідних груп, г; ΔM_k — навантаження, при якому розходився шов у щурів групи позитивного контролю, г.

Дослідження протизапальної активності мазі проводили на моделі гострого ексудативного запалення стопи статевозрілих щурів самців, викликане субплантарним уведенням у праву задню стопу 0,1 мл 1% розчину карагеніну виробництва фірми “Sigma” (США) [3]. Порівнювали протизапальну активність мазі “Філетол”, препаратів “Пантестин-Дарниця” та “Диклак гель”. Результати оцінювали за ступенем зменшення набряку у дослідних тварин у порівнянні з тваринами групи позитивного контролю та виражали у відсотках. Розрахунки проводили за формулою:

$$ПА = (P_k - P_d) / P_k \cdot 100\%, \quad (2)$$

де: ПА — протизапальна активність, %; P_k — об’єм набряклої стопи в групі позитивного контролю, мл; P_d — об’єм набряклої стопи в дослідній групі, мл.

Другу модель для оцінки протизапальної активності відтворювали шляхом занурення задньої правої лапи мишей у гарячу воду з температурою $65 \pm 0,5^\circ\text{C}$ на 4 с. Лікування тварин маззю “Філетол” та препаратами порівняння (маззю “Вундехіл” та гелем “Пантестин-Дарниця”) проводили двічі: відразу після опіку та через дві години [2]. Розраховували показник протизапальної активності по відношенню до позитивного контролю та виражали у відсотках:

$$ПА = (\Delta M_k - \Delta M_d) / \Delta M_k \cdot 100\%, \quad (3)$$

де: ПА — протизапальна активність, %; ΔM_k — середня різниця маси набряклої та ненабряклої лап

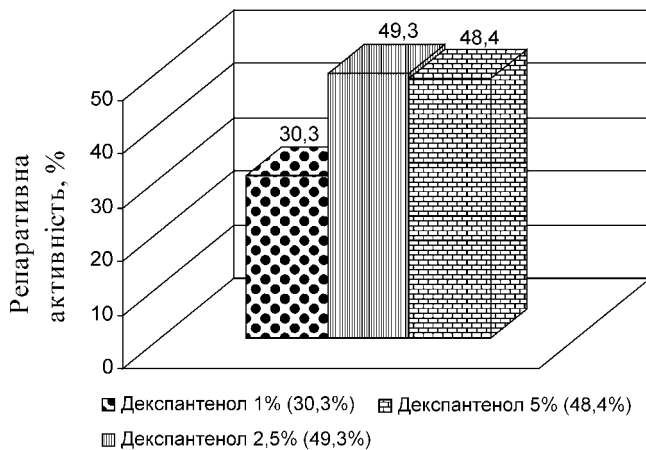


Рис. 1. Репаративна активність мазі "Філетол" з різними концентраціями декспантенолу.

групи позитивного контролю, г; ΔM_d — середня різниця маси набряклої та ненабряклої лап дослідної групи, г.

Отримані у результаті досліджень показники ефективності обробляли методом варіаційної статистики на рівні значущості $p < 0,05$ [5].

Результати та їх обговорення

Метою застосування препаратів для лікування ранових інфекцій є елімінація патогенної мікрофлори, вивід ексудату, очищення рани від пошкоджених тканин та екзогенних агентів, запобігання вторинному інфікуванню ран, створення умов для швидкого загоєння ран, прискорення росту грануляційної тканини, а також формування міцного, але еластичного рубця. При проведенні дослідження репаративних властивостей на моделі асептичних лінійних різаних ран шкіри щурів майже у половини тварин позитивного контролю спостерігалися нагноєння, відсутні у дослідної групи. У нелікованих тварин спостерігалося виразне запалення з великою кількістю кровонаповнених судин на ділянках зрощення рани. З метою встановлення оптимальної концентрації декспантенолу, що виявив найбільшу репаративну активність у рівних умовах патології, застосовувались три зразки мазі "Філетол". За візуальною

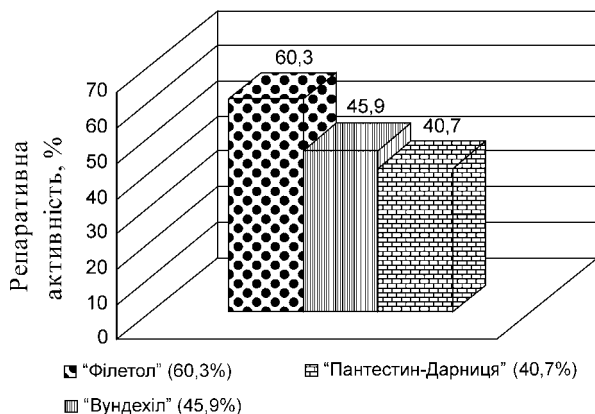


Рис. 2. Репаративна активність мазі "Філетол" та препаратів порівняння.

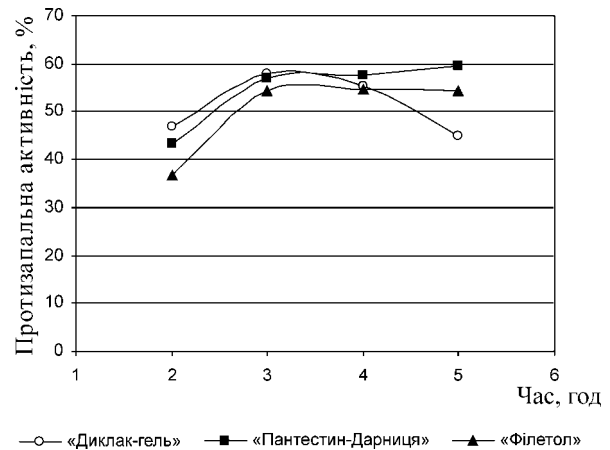


Рис. 3. Протизапальна активність мазі "Філетол" та препаратів порівняння на моделі карагенінового набряку.

оцінкою у переважній частині тварин дослідних груп повністю загоїлись рани [1, 7, 8, 11].

Отримані дані за показниками тензіометрії, а саме навантаження, необхідне для розриву рубця, статистично відрізнялися від позитивного контролю ($p < 0,01$). Результати представлені на рис. 1.

При проведенні досліджень мазі "Філетол" з різними концентраціями декспантенолу репаративна активність у зразка з концентрацією декспантенолу 1,0% (30,3%) була дещо нижчою, ніж у інших зразків (2,5% (49,3%) та 5,0% (48,4%) декспантенолу відповідно), активність яких значно не відрізнялася. Отримані результати вказують на те, що застосування зразків мазі "Філетол" з концентрацією декспантенолу 2,5% та 5,0% вдвічі підвищує ефективність загоєння по відношенню до нелікованих тварин.

Виходячи з того, що при концентраціях декспантенолу 2,5% та 5,0% репаративна активність значно не відрізняється, доцільним є вибір концентрації 2,5%, яка забезпечує високий рівень репаративної активності.

На другому етапі досліджень проводили порівняння репаративної активності мазі "Філетол" з концентрацією декспантенолу 2,5% та препаратів "Вундехіл" і "Пантестин-Дарниця" на моделі лінійних різаних ран шкіри у щурів. Результати дослідження наведені на рис. 2.

Результати дослідження показали, що за репаративною активністю мазь "Філетол" (60,3%) переважає препарати "Вундехіл" (45,6%) і "Пантестин-Дарниця" (40,7%) у 1,3 та 1,5 рази відповідно.

Для проведення дослідження протизапальної активності на моделі термічного запалення лапи у мишей та карагенінового набряку стопи у щурів, результати якого наведені на рис. 3. У якості препаратів порівняння обрано препарат "Диклак-гель", який містить диклофенак, що вважається "золотим" стандартом протизапальної активності (ПЗА) та препарат "Пантестин-Дарниця".

Як видно з рис. 3, усі препарати виявили подібну динаміку і вираженість протизапального ефекту.

Таблиця

Дослідження протизапальної активності ТЗ мазі “Філетол” та препаратів “Вундехіл” і “Пантестин-Дарниця” на моделі термічного запалення лапи у мишей, $\bar{X} \pm Sx$

Групи тварин	n	Позитивний контроль	“Філетол”	“Вундехіл”	“Пантестин-Дарниця”
Різниця між масами лап, мг	6	47,30±1,17	33,17±5,01*	30,17±3,42*	31,54±5,58*

Примітка. Відхилення показника статистично значуще щодо позитивного контролю, $p \geq 0,05$ (за критерієм Newman-Keuls test).

Протизапальна активність мазі “Філетол” на другу годину досліду була на 10% нижчою, ніж у препараті “Диклак-гель”. На третю та четверту години показник ПЗА усіх препаратів значно не відрізнявся.

Особливістю динаміки показників препарату “Диклак-гель” є більш виразна ПЗА на початку розвитку набряку та її короткотривалість. Мазь “Філетол” виявляє високу протизапальну активність протягом всього терміну досліду, що свідчить про рівномірність виділення діючих речовин з основи.

Результати дослідження протизапальної активності на моделі термічного запалення лапи у мишей наведені у таблиці. У якості препаратів порівняння використовувались мазі “Вундехіл” та “Пантестин-Дарниця”.

Результати, наведені у таблиці, свідчать про те, що в групах тварин, яким на обпечену лапу наносили мазь “Філетол” та препарати порівняння “Вундехіл” та “Пантестин-Дарниця”, маса набряклих та ненабряклих лап значно відрізнялась від групи позитивного контролю, що свідчить про

наявність у досліджуваних препаратів вираженої протизапальної активності, а їх рівні статистично не відрізняються.

ВИСНОВКИ

1. За результатами проведених експериментів з вивчення специфічної активності нової комбінованої мазі “Філетол” доведено її виражену репаративну та протизапальну активність.

2. Встановлено перевагу репаративної активності мазі “Філетол” по відношенню до препаратів “Вундехіл” та “Пантестин-Дарниця”.

3. Мазь “Філетол” виявляє протизапальну активність на рівні препаратів “Диклак-гель” та “Пантестин-Дарниця”.

4. Переваги мазі “Філетол” дозволять знизити вартість та підвищити комплайенс лікування, що є важливим у клінічній практиці.

5. Подальші дослідження розробленої мазі та впровадження її у виробництво є перспективними для покращення лікування ранових процесів різної етіології.

ЛІТЕРАТУРА

1. Звягинцева Т.В. // Медицина сегодня и завтра. — 2004. — №4. — С. 25-31.
2. Ковальов В.М., Павлій О.І., Ісакова Т.І. Фармакогнозія з основами біохімії рослин. — Х.: Прапор, 2000. — 704 с.
3. Коваленко В.М., Стефанов О.В., Максимов Ю.М., Трахтенберг І.М. Доклінічні дослідження лікарських засобів. — К.: Авіценна, 2001. — 528 с.
4. Коньков Д.Г. // Медицина сегодня и завтра. — 2004. — №4. — С. 93-95.
5. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. — М.: Ремедиум, 2000. — С. 350-356.
6. Bachmann M.F., Oxenius A. // EMBO Rep. — 2007. — Vol. 8, №12. — P. 1142-1148.
7. Dominici M., Le Blanc K., Mueller I. et al. // Cytotherapy. — 2006. — Vol. 8, №4. — P. 315-317.
8. Mundy G.R. // Nutr. Rev. — 2007. — Vol. 65, №12, Pt. 2. — P. 147-151.
9. Mysliwiec J., Zbucki R., Winnicka M. et al. // Folia Histochem. Cytobiol. — 2007. — Vol. 45, №4. — P. 387-392.
10. Ruiz C., Perez E., Garcia-Martinez O. et al. // J. Bone Miner. Metab. — 2007. — Vol. 25, №5. — P. 286-292.
11. Watson C.L., Furlong S.J., Hoskin D.W. // Immunol. Invest. — 2008. — Vol. 37, №1. — P. 63-78.

УДК 615.454.1:616-001.4-002:616-003.93

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ РЕПАРАТИВНОЙ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ МАЗИ “ФИЛЭТОЛ”

Л.В.Яковлева, Е.А.Ковалёва, В.В.Ковалёв, Ахмад Ибрагим Салейман

На основе изучения репаративной активности осуществлен выбор концентрации декспантенола для мази “Филэтол”. Исследованы репаративные свойства данной мази по отношению к препаратам сравнения на модели линейных резающих ран и противовоспалительные на моделях карагенинового отека и термического воспаления. Исследована динамика и выраженность противовоспалительной активности мази “Филэтол” и препаратов сравнения.

UDC 615.454.1:616-001.4-002:616-003.93

THE EXPERIMENTAL INVESTIGATION OF REPARATIVE AND ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITIES OF “FILETOL” OINTMENT

L.V.Yakovleva, Ye.O.Kovalyova, V.V.Kovalyov, Ahmad Ibrahim Saleyman

The choice of dexpanthenol concentration for “Filetol” ointment has been carried out on the basis of studying the reparative activity. The reparative properties of the given ointment in relation to reference medicines have been investigated on the linear slash wounds model, and anti-inflammatory activity has been studied on models of Caragenin edema and thermal inflammation. Dynamics and expressiveness of the anti-inflammatory activity of “Filetol” ointment and reference medicines have been investigated.

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

УДК 615.276; 615.32

ВИВЧЕННЯ АНТИЕКСУДАТИВНОЇ АКТИВНОСТІ РОСЛИННИХ ЗБОРІВ З ГРИЦИКАМИ ЗВИЧАЙНИМИ

О.О.Добра, Б.А.Самура

Національний фармацевтичний університет

На лабораторних тваринах досліджено антиексудативний вплив п'яти рослинних зборів, до складу яких входить трава грициків звичайних. Виявлено, що найвираженішу протизапальну активність проявив збір №4, до складу якого входить трава грициків звичайних, квітки волошки синьої, квітки глоду одноматочкового, квітки календули лікарської, квітки ромашки лікарської, трава хвоща польового та трава квасолі звичайної, який зменшував набряк у лабораторних тварин на 37,2% ($p < 0,05$).

Важливою проблемою сучасної клінічної медицини залишається лікування запальних процесів, які є частими симптомами багатьох хвороб в Україні. Тому пошук ефективних та безпечних лікарських засобів з протизапальною дією залишається актуальним завданням сучасної експериментальної фармакології.

При лікуванні запальних процесів поряд з фармакотерапією застосовується фітотерапія. За допомогою протизапальних лікарських препаратів знеболення, зниження температури, зменшення набряку та почервоніння можна досягти швидко. Трудніше зберегти здобуте. Перевагою лікування лікарськими рослинами є відсутність небажаних побічних ефектів та серйозних ускладнень, що дуже актуально при лікуванні хронічних захворювань. Дуже великий ризик виникнення побічних ефектів (ульцерогенна дія, алергічні реакції, внутрішні кровотечі та ін.) при тривалому застосуванні синтетичних лікарських препаратів.

Лікарські рослини за вмістом діючих речовин ближче до організму людини, ніж синтетичні лікарські засоби [4]. Застосування лікарських рослин з подібними видами фармакологічної дії є актуальним для людей з індивідуальною непереносимістю, алергічними захворюваннями, виразковою хворобою шлунка [6]. Лікарські рослини, що містять флавоноїди, можуть справляти протизапальний ефект та впливати на різні аспекти патогенезу при наявності запальних процесів у хворих. Крім того, вони покращують реологічні

властивості крові, мікроциркуляцію та обмінні процеси у судинах [8].

На підставі проведеного аналізу літературних даних були відібрані 14 лікарських рослин, які мають належні властивості і досить широко розповсюджені в Харківській області [5, 18].

Метою дослідження було вивчення антиексудативної активності рослинних зборів з грициками звичайними [14].

Робота виконувалась в рамках програми науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету по проблемі "Створення нових лікарських препаратів" (№ державної реєстрації 0198U007008).

Матеріали та методи

Об'єктом дослідження були настої 6 рослинних зборів з грициками звичайними (табл. 1), які готували відповідно до вимог Державної фармакопеї СРСР XI видання [1].

Дослідження проведені на моделі гострого запального набряку, який викликається субплантарним введенням у задню лапку щурів 0,1 мл 1% розчину формаліну. Експерименти проведені на білих щурах лінії Вістар масою 145-180 г. Вимірювання об'єму лапки здійснювали за допомогою онкометра до початку дослідження та у момент максимального набряку (через 4 год). Настої зі зборів, що вивчались, вводили внутрішньошлунково у дозі ЕД₅₀ за 30 хв до введення флогогенного агента. Контрольним групам внутрішньошлунково вводили воду. Розмір набряку розраховували за різницею між об'ємом здорової лапки та лапки з запаленням. Антиексудативну активність настоїв визначали за ступенем зменшення експериментального набряку у піддослідних тварин у порівнянні з контрольними та виражали у відсотках. У якості препарату порівняння використовували настій із квіток календули лікарської, приготовлений 1:10. Ступінь пригнічення набряку розраховували за формулою:

$$\text{Пригнічення, \%} = \frac{V_k - V_o}{V_k} \cdot 100,$$

де V_k і V_o — відповідно об'єм лапки в контролі та в досліді, мм [7].

Таблиця 1

Склад зборів з грициками звичайними, виготовлених з лікарської рослинної сировини

Назва рослини, лікарська рослинна сировина	Номери зборів та кількість сировини з розрахунку 5 г/50 мл				
	1	2	3	4	5
Грицики звичайні (<i>Capsella Bursa pastoris</i>), трава	0,5	1,0	1,5	0,5	0,5
Глід одноматочковий (<i>Crataegus monogyna</i>), квітки	—	0,5	—	0,5	—
Волошка синя (<i>Centaurea cyanus</i>), квітки	1,5	0,5	1,0	0,5	—
Календула лікарська (<i>Calendula officinalis</i>), квітки	—	1,0	—	1,0	0,5
Кукурудза звичайна (<i>Zea mays</i>), стовпчики з приймочками	—	—	—	—	0,5
Ортосифон (<i>Ortosyphon stamineus</i>), трава	1,0	—	0,5	—	0,5
Пирій повзучий (<i>Elytrigia repens</i>), кореневище	—	—	1,0	—	0,5
Розторопша плямиста (<i>Silybum marianum</i>), листя	0,5	—	—	—	0,5
Ромашка лікарська (<i>Chamomilla recutita</i>), квітки	—	1,0	0,5	1,0	—
Смородина чорна (<i>Ribes nigrum</i>), листя	0,5	—	—	—	0,5
Хвощ польовий (<i>Equisetum arvense</i>), трава	1,0	—	0,5	1,0	0,5
Причепка трироздільна (<i>Bidens tripartita</i>), трава	—	1,0	—	—	0,5
Квасоля звичайна (<i>Phaseolus vulgaris</i>), трава	—	—	—	0,5	—
Овес посівний (<i>Avena sativa</i>), солома					0,5

При проведенні експериментальних досліджень тварини знаходились у стандартних умовах згідно з нормами та принципами Директиви Ради ЄС про питання захисту хребетних тварин, яких використовували при проведенні експериментальних досліджень [2].

Одержані результати обробляли з використанням комп'ютерної програми "Microsoft Excel 2003" та за допомогою методів варіаційної статистики із застосуванням коефіцієнту *t* Стьюдента [7].

Результати та їх обговорення

Результати антиексудативного впливу рослинних зборів представлені у табл. 2.

Антиексудативна дія багатьох рослин залежить від вмісту в них таких флавоноїдів: кверцетину, гіперозиду, ізокверцетину, рутину, кемпферолу та інших [4, 10]. Характер і поєднання флавоноїдів визначають їх антиексудативну активність. Збори лікарських рослин більш активні і знаходять своє місце в комплексному лікуванні хронічних захво-

Таблиця 2

Протизапальна активність настоїв з рослинних зборів з грициками звичайними та настоєм з квіток календули лікарської 1:10 (n=7)

Настій зі зборів №№	Доза	Приріст об'єму лапки за 4 год, мм		% до контролю	Протизапальна активність, %
		M±m	довірчий інтервал при p=0,05		
1	2,6 мл/кг	0,94±0,05*	0,82÷1,06	63,5	36,5
2	2,4 мл/кг	1,04±0,07*	0,87÷1,21	70,3	29,7
3	2,3 мл/кг	0,95±0,12*	0,66÷1,22	65,5	34,5
4	2,5 мл/кг	0,91±0,09*	0,69÷1,13	62,8	37,2
5	2,3 мл/кг	1,34±0,11	1,07÷1,61	94,4	5,6
Настій з квіток календули лікарської	2,5 мл/кг	1,01±0,07*	0,77÷1,20	73,1	26,9
Контроль	—	1,42±0,10	1,25÷1,74	100	—

Примітка: "*" — вірогідність результатів при p<0,05 в порівнянні з початковим рівнем.

рювань, що супроводжуються запальними процесами.

Аналіз результатів експериментальних даних (табл. 2) показав, що усі настої зі зборів, які вивчалися, мають протизапальну активність. Найбільший протизапальний ефект був виявлений у настою зі збору №4, до складу якого входить трава грициків, квітки волошки синьої, квітки глоду одноматочкового, квітки календули лікарської, квітки ромашки лікарської, трава хвоща польового та квасоля звичайна, що зменшував набряк у лабораторних тварин на 37,2% ($p < 0,05$). Така висока протизапальна активність збору у порівнянні з настоем із квіток однієї рослини з вираженим протизапальним ефектом — календули може пояснюватись сумарною дією біологічно активних речовин, що містяться у рослинній лікарській сировині, з якої складається збір №4. Це флавоноїди, похідні пеларгонідину; флаволи, лютеолін; флавоноли, а також сапоніни, смолисті і пектинові біозиди, ди- та олігоглікозиди лейкоантоціанідинів, епікатехіни, ефірні олії, тритерпеноїди кислоти; кумарини, вітаміни (С, К), мікроелементи (мідь, кобальт, нікель, кремній) [9, 11, 13, 17].

Заміна у складі збору №4 трави квасолі звичайної на траву причепи, яка містить флавоноїди, аурони, конденсовані дубильні речовини, кумарини, каротин, аскорбінову кислоту, ефірну олію, слиз, аміни, мікроелементи [4] (збір №2) призводить до зменшення протизапальної активності до 29,7%.

Заміна у складі збору №2 квіток глоду одноматочкового, квіток календули лікарської, трави причепи на траву ортосифону (містить тритерпенові сапоніни, урсолову кислоту, а також флавоноїди, ефірну олію, органічні кислоти) [4], кореневища пирію повзучого (містить фруктан тритицину, вільну фруктозу, маніт, сапоніни, солі К, Fe, кремнієвої кислоти) [4] на траву хвоща польового (містить такі діючі речовини: флавоноїди, фенолкарбонові кислоти, дубильні речовини, сапоніни,

кремнієву кислоту, молібден і селен, піридинові алкалоїди) [12] — збір №3 призвела до зростання протизапальної активності до 34,5%.

Заміна у складі збору №3 квіток ромашки лікарської та кореневищ пирію повзучого на листя смородини чорної (містить ефірну олію, флавоноїди, оксикоричні кислоти, тирозол, галову кислоту, дубильні речовини) [4] та листя розторопші плямистої (містить флаволігнани, біогенні аміни) [4] — збір №1 зумовлює незначне зростання протизапальної активності до 36,5%.

Заміна у складі збору №1 квіток волошки синьої (містить антоціани; флаволи, флавоноли, а також сапоніни, кумарин цикорин, смолисті і пектинові речовини, алкалоїди) [13, 17] та трави хвоща польового на квітки календули лікарської, стовпчики з приймочками кукурудзи звичайної, солону вівса посівного та кореневища пирію повзучого приводить до різкого зменшення протизапальної активності (5,6%).

Настій з квіток календули лікарської, до складу якого входять тритерпенові сапоніни (календулозиди), тритерпеноїди, флавоноїди (рутин, диглюкозид ізорамнетину, нарцисин, ізокверцитрин), ефірне масло, поліацетилени, фенолокіслоти, стероли, сесквітерпенові лактони, смоли, вуглеводні (слиз, інулін), органічні кислоти, ферменти, дубильні речовини, фітостерини, ксантофіли, вітаміни С, каротиноїди [3, 15, 16, 19], у досліді проявляє протизапальну активність на рівні 26,9% ($p < 0,05$).

ВИСНОВКИ

1. Збори №№1, 2, 3, 4 проявляють протизапальну активність, що перевищує дію настою з квіток календули лікарської.

2. Найвираженіший антиексудативний ефект серед досліджених зборів проявляє збір №4, який за протизапальними властивостями перевищує настій з квіток календули лікарської на 10,3% і є перспективним для подальшого вивчення.

ЛІТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея СССР: Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. — 11-е изд., доп. — М.: Медицина, 1989. — С. 147.
2. Доклінічні дослідження лікарських засобів / За ред. О.В. Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — 528 с.
3. Ивасенко С.А., Прибылкова Л.Н., Адекенов С.М. и др. // Растит. ресурсы. — 2000. — Т. 36, вып. 2. — С. 107-110.
4. Ковальов В.М., Павлій О.І., Ісакова Т.І. Фармакогнозія з основами біохімії рослин. — Х.: Прапор; Вид-во НФаУ, 2000. — 704 с.
5. Кьосев П.А. Полный справочник лекарственных растений. — М.: ЭКСМО-Пресс, 2001. — 992 с.
6. Машковский М.Д. Лекарственные средства. — Изд. 15-е, перераб., испр. и доп. — М.: ООО "Изд-во Новая Волна", 2005. — 1200 с.
7. Тринус Ф.П. Методы скрининга и фармакологического изучения противовоспалительных, анальгезирующих и жаропонижающих средств: Метод. рекоменд. — К., 1974. — 27 с.
8. Турищев С.Н. Современная фитотерапия. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 448 с.
9. Ahumada C., Saenz T., Garcia D. et al. // J. Pharm. Pharmacol. — 1997. — №49 (3). — P. 329-331.

10. Akihisa T., Yasukawa K., Oinuma H. et al. // *Phytochem.* — 1996. — №43. — P. 1255-1260.
11. Avallone R., Zanolli P., Puia G. // *Pharmacol.* — 2000. — №11. — P. 1387-1394.
12. Do Monte F.H., dos Santos J.G.Jr., Russi M. et al. // *Pharmacol. Res.* — 2004. — №49 (3). — P. 239-243.
13. Garbacki N., Gloaguen V., Damas J. et al. // *J. Ethnopharmacol.* — 1999. — №68 (1-3). — P. 235-241.
14. Kuroda K., Takagi K. // *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* — 1969. — №178 (2). — P. 392-399.
15. Neukirch H., D'Ambrosio M., Sosa S. et al. // *Chem. Biodivers.* — 2005. — №2 (5). — P. 657-671.
16. Preethi K.C., Kuttan G., Kuttan R. // *Ind. J. Exp. Biol.* — 2009. — №47 (2). — P. 113-120.
17. Takeda K., Osakabe A., Saito S. // *Phytochem.* — 2005. — №66 (13). — P. 1607-1613.
18. Talhouk R.S., Karam C., Fostok S. et al. // *J. Med. Food.* — 2007. — №10 (1). — P. 1-10.
19. Zitterl-Eglseer K., Sosa S., Jurenitsch J. et al. // *J. Ethnopharmacol.* — 1997. — №57 (2). — P. 139-144.

УДК 615.276; 615.32

ИЗУЧЕНИЕ АНТИЭКССУДАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ РАСТИТЕЛЬНЫХ СБОРОВ С ПАСТУШЬЕЙ СУМКОЙ

Е.А.Добра, Б.А.Самура

На лабораторных животных исследовано антиэкссудативное влияние пяти растительных сборов, в состав которых входит трава пастушьей сумки. Обнаружено, что наиболее выраженную противовоспалительную активность проявил сбор №4, в состав которого входит пастушья сумка, цветки василька синего, цветки боярышника однопестичного, цветки календулы лекарственной, цветки ромашки аптечной, трава хвоща полевого и трава фасоли обыкновенной, который уменьшал отек у лабораторных животных на 37,2% ($p < 0,05$).

UDC 615.276; 615.32

INVESTIGATION OF THE ANTI-EXUDATIVE ACTIVITY OF HERBAL COMPOSITIONS WITH CAPSELLA BURSA PASTORIS

O.O.Dobra, B.A.Samura

The anti-exudative effect of five herbal compositions with *Capsella Bursa pastoris* herb has been investigated on laboratory animals. It has been found that the most expressed anti-inflammatory activity was shown by composition №4. It consists of *Capsella Bursa pastoris* herb, *Centaurea cyanus* flowers, *Crataegus monogyna* flowers, *Calendula officinalis* flowers, *Matricaria Chamomilla* flowers, *Equisetum arvense* herb, *Phaseolus vulgaris* herb. This composition decreases edema of laboratory animals in 37,2% ($p < 0,05$).

Рекомендована д.ф.н., професором Л.В.Яковлевою

УДК 615.32:615.451.16:615.276

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ДЕЯКИХ РОСЛИННИХ ЕКСТРАКТІВ НА ЕКСУДАТИВНУ ФАЗУ ЗАПАЛЕННЯ, ВИКЛИКАНОГО ВВЕДЕННЯМ РІЗНИХ ФЛОГОГЕНІВ

Л.М.Вороніна, Г.Б.Кравченко, А.Л.Загайко, Л.В.Упир, В.П.Попович

Національний фармацевтичний університет

Проведено порівняльний аналіз вмісту біологічно активних речовин у різних органах вишні та черешні. Встановлено, що сировина черешні містить більше дубильних речовин, а вишні — полісахаридів. Екстракт 2, отриманий гарячою водою, містив більше дубильних речовин і полісахаридів, ніж екстракт 1, отриманий 20% етиловим спиртом. Встановлено, що досліджувані екстракти виявляють виражену здатність до пригнічення запальної реакції. Екстракт 1 виявляв в умовах карагенінового набряку дещо виразніші протизапальні властивості. За виразністю протизапальної дії в умовах зимозанового набряку екстракт 2 не поступався препарату порівняння кверцетину.

Незважаючи на широке розповсюдження запальних захворювань, застосування НПЗЗ не завжди є виправданим та ефективним. У першу чергу, це пов'язано з серйозними ускладненнями НПЗЗ-терапії, наприклад, з боку шлунково-кишкового тракту, що обумовлено особливостями фармакодинаміки цих препаратів [4]. У деяких випадках фітотерапія має безсумнівні переваги, що перш за все пов'язано з низькою токсичністю фітозасобів, а також полівалентністю лікувальної дії [5, 9]. Дуже часто фітопрепарати суміщають такі цінні види фармакологічної активності як протизапальна, в'яжуча, сечогінна, антимікробна та ін. [6, 7, 9]. Останнє дозволяє уникнути поліпрагмазії. Саме тому засоби природного походження привертають увагу дослідників. До біологічно активних речовин рослин, що мають протизапальну дію, належать флавоноїди, дубильні речовини, полісахариди [6, 8, 10].

Метою наших досліджень стало вивчення протизапальних властивостей деяких екстрактів, отриманих з листя вишні звичайної, та вивчення вмісту дубильних речовин і полісахаридів у різних органах вишні та черешні та в екстрактах з листя вишні.

Матеріали та методи

Об'єктами наших досліджень були плодоніжки, пагони та листя вишні і черешні та екстракти

листя вишні. Пагони і листя збирали у травні, плодоніжки — разом зі стиглими плодами. Сушили сировину у затінку на відкритому повітрі.

Кількісне визначення суми поліфенолів у сировині та екстрактах проводили перманганатометричним методом за методикою ДФ ХІ [1]. Загальний вміст полісахаридів в екстрактах визначали ваговим методом згідно з ДФ ХІ за статтею "Листя подорожника великого" [2].

У якості екстрагенту для отримання екстракту 1 з листя вишні використовували 20% етиловий спирт, другий екстракт отримували екстракцією гарячою водою.

В основу отримання сухих екстрактів були закладені оптимальні режими ремацерації суми біологічно активних речовин: температура екстракції складає 90-95°C, ступінь подрібнення сировини — 1-3 мм, час екстракції — 60 хв, співвідношення сировина:екстрагент (1:10).

Протизапальні властивості досліджуваних екстрактів (спиртовий екстракт листя вишні звичайної — екстракт 1 та водний екстракт листя вишні звичайної — екстракт 2) вивчали на моделі гострого ексудативного запалення, викликаного карагеніном. Гострий карагеніновий набряк стопи у щурів викликали субплантарним введенням під апоневроз задньої кінцівки 1% розчину карагеніну [3]. Виразність запального процесу оцінювали за збільшенням об'єму ураженої кінцівки, який вимірювали до введення флогогену та через три години після цього за допомогою онкометра.

Нами було проведено три серії дослідів. У кожній серії всі тварини були розділені на чотири експериментальні групи. Тваринам II-III дослідних груп внутрішньошлунково вводили екстракти №1 та №2 відповідно. Тваринам IV експериментальної групи внутрішньошлунково вводили препарат порівняння ортофен у дозі 8 мг/кг. Тваринам I (контрольної) групи вводили еквівалентну (за об'ємом) кількість води. Усім піддослідним тваринам субплантарно під апоневроз задньої кінцівки вводили по 0,1 мл 1% розчину карагеніну. В першій серії експериментів тваринам дослідних

Таблиця 1

Кількісний вміст фенольних сполук та полісахаридів у листі, плодоніжках, пагонах вишні та черешні та екстрактах листя вишні

Досліджуваний об'єкт	Вміст поліфенольних сполук, %	Вміст полісахаридів, %
Листя вишні	4,37	5,41
Плодоніжки вишні	10,15	5,07
Пагони вишні	11,16	5,50
Листя черешні	5,82	4,33
Плодоніжки черешні	10,87	4,94
Пагони черешні	14,55	5,24
Екстракт 1	6,65	40,01
Екстракт 2	8,31	44,12

груп екстракти, що вивчалися, вводили в дозі 10 мг/кг, у другій — 25 мг/кг та 50 мг/кг — у третій.

Зимозановий набряк відтворювали шляхом субплантарного введення 2% суспензії зимозану під апоневроз задньої кінцівки щурів [3]. Піддослідні тварини були розділені на чотири групи: I група — контрольна, тваринам II-III груп внутрішньошлунково вводили досліджувані екстракти в дозі 25 мг/кг, тваринам IV експериментальної групи внутрішньошлунково вводили референс-препарат кверцетин у дозі 50 мг/кг. Оцінку протизапальної активності досліджуваних субстанцій проводили, як це описано вище. Виразність запального процесу оцінювали через 30 хв.

Результати та їх обговорення

Дані по кількісному вмісту дубильних речовин та полісахаридів у досліджуваних об'єктах наведені в табл. 1.

Отримані результати показали, що всі види досліджуваної сировини містять значну кількість поліфенолів, здатних окиснюватись перманганатом калію, але в найбільшій кількості вони містяться в пагонах, трохи менше в плодоніжках, а найменше їх у листі вишні та черешні. Також сировина черешні містить більше дубильних речовин, ніж сировина вишні. Але вміст полісахаридів був більшим у сировині вишні. Як видно з

табл. 1, вміст поліфенольних сполук та полісахаридів більше в екстракті 2.

Вивчення протизапальної дії досліджуваних екстрактів почали з оцінки їх антиексудативної активності в умовах гострого асептичного запалення стопи у щурів, викликаного ін'єкцією карагеніну. Оцінку протизапальної активності проводили у момент максимального розвитку запальної реакції (через три години після введення флогогену), коли, за даними наукової літератури, рівень простагландинів у вогнищі запалення досягає пікового значення [3]. Це дозволяє зробити припущення про характер та виразність впливу досліджуваних субстанцій на утворення простагландинів.

Нами було встановлено, що в умовах гострого карагенінового набряку стопи у щурів в найменшій дозі досліджуваного діапазону (10 мг/кг) екстракти, що вивчалися, не впливали на виразність запального процесу та не зменшували набряку (табл. 2).

Збільшення дози призводило до посилення ефекту: в дозі 25 мг/кг досліджувані екстракти виявляли здатність до пригнічення запального процесу. Найвищу антиексудативну активність у дозі 25 мг/кг виявляв екстракт 2, зменшуючи запалення на 49,7%. Дещо поступався йому за виразністю протизапального ефекту екстракт 1 та зменшував набряк кінцівки на 41,3%. При введенні досліджуваних екстрактів у дозі 50 мг/кг підвищення активності не спостерігалось (табл. 2).

Отримані дані дозволили визначити умовно ефективні (за протизапальною активністю) дози досліджуваних екстрактів. Встановлено, що досліджувані екстракти виявляли виразну протизапальну активність у дозі 25 мг/кг, хоча і поступалися за ефективністю препарату порівняння ортофену (антиексудативна активність — 76,9%). При цьому збільшення дози до 50 мг/кг не призводило до посилення протизапального ефекту.

Подальше вивчення протизапальної активності досліджуваних субстанцій з метою уточнення механізму дії проводили на моделі гострого зимозанового набряку. Досліджувані екстракти вводили в умовно ефективній дозі (25 мг/кг).

Таблиця 2

Вплив деяких рослинних екстрактів на ексудативну фазу запалення в умовах гострого карагенінового набряку стопи у білих щурів (n=6)

Умови дослідю	10 мг/кг		25 мг/кг		50 мг/кг	
	ΔV , ум. од.	ПА, %	ΔV , ум. од.	ПА, %	ΔV , ум. од.	ПА, %
Контроль	21,75±3,57		35,75±5,92		41,5±2,06	
Ортофен, 8 мг/кг	4,25±0,85*	79,17	8,25±0,85*	76,9	8,33±0,67*	79,98
Екстракт 1	21,40±4,80**	—	21,00±5,26**	41,3	24,00±3,11**	42,2
Екстракт 2	25,80±1,99**	—	18,00±2,70**	49,7	20,40±3,28**	50,8

Примітка: ΔV — різниця між об'ємом лапи до початку дослідю та через 3 год після введення карагеніну; ПА — протизапальна активність; * — розбіжність достовірна відносно контрольної патології, $p \leq 0,05$; ** — розбіжність достовірна відносно референс-препарату ортофену, $p \leq 0,05$.

Таблиця 3

Вплив деяких рослинних екстрактів на ексудативну фазу запалення в умовах зимозанового набряку лапи у щурів (n=6)

Умови досліджу	ΔV , ум. од.	ПА, %
Контроль	41,75±1,03	—
Екстракт 1, 25 мг/кг	20,00±1,70*	52,1
Екстракт 2, 25 мг/кг	33,50±5,78	—
Кверцетин, 50 мг/кг	20,50±2,26	50,9

Примітка: ΔV — різниця між об'ємом лапи до початку досліджу та через 30 хв після введення зимозану; ПА — протизапальна активність; * — розбіжність достовірна відносно контрольної патології, $p \leq 0,05$; ** — розбіжність достовірна відносно референс-препарату ортофену, $p \leq 0,05$.

Дані, наведені в табл. 3, свідчать, що виразну протизапальну активність в умовах зимозанового запалення виявляв екстракт 1, зменшуючи набряк на 52,1%, який не поступався препарату порівняння кверцетину (протизапальна активність — 50,9%). Екстракт 2 не чинив помітного впливу на перебіг запальної реакції, викликаній введенням зимозану, та не гальмував зростання об'єму ураженої кінцівки.

Відомо, що на ранніх етапах у розвитку зимозанового запалення провідну роль відіграють лей-

котрієни [3], що дозволяє зробити припущення про пригнічення ліпооксигенази під дією екстракту 1.

ВИСНОВКИ

1. Отримані сухі екстракти з листя вишні. Встановлено, що сировина черешні містить дещо більшу кількість дубильних речовин, а вишні — полісахаридів. Екстракт 2, для отримання якого в якості екстрагенту використовували гарячу воду, містив більшу кількість дубильних речовин і водорозчинних полісахаридів, ніж екстракт 1.

2. Встановлено, що досліджувані екстракти виявляють виражену здатність до пригнічення запальної реакції, спричиненої введенням карагенину, що свідчить про наявність антициклооксигеназної активності. Екстракт 1 виявляв в умовах карагенинового набряку дещо виразніші протизапальні властивості, проте практично не впливав на перебіг зимозанового запалення, що вказує на відсутність помітного антиліпооксигеназного ефекту. В той же час введення екстракту 2 супроводжувалося зменшенням набряку ураженої кінцівки, що, ймовірно, обумовлено пригніченням перетворення арахідонату за ліпооксигеназним шляхом. За виразністю протизапальної дії в умовах зимозанового набряку екстракт 2 не поступався препарату порівняння кверцетину.

ЛІТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея СССР. Вып. 1. Общие методы анализа / МЗ СССР. — 11-е изд., доп. — М.: Медицина, 1987. — 336 с.
2. Государственная фармакопея СССР. Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. — 11-е изд., доп. — М.: Медицина, 1990. — 400 с.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекоменд. / За ред. чл.-кор. АМН України О.В. Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — 528 с.
4. Щекіна Е.Г., Дрогозов С.М., Страшний В.В. // Провизор. — 2003. — № 4. — С. 16-20.
5. Barnes J., Anderson L.A., Phillipson J.D. Herbal medicines. — London, Chicago: Pharmaceutical Press, 2007. — 710 p.
6. Benedum J., Loew D., Schilcher H. Medicinal plants in traditional medicine. — Unkel: Krane druck Ed. Kooperation Phytopharmaka, 2006. — 430 p.
7. Laughton M.J., Evans P.J., Moroney M.A. et al. // Biochem. Pharmacol. — 1991. — №42. — P. 1673-1681.
8. Middleton E.Jr. // Adv. Exp. Med. Biol. — 1998. — Vol. 439. — P. 175-182.
9. Wichtl M. Herbal drugs and phytopharmaceuticals. — Stuttgart: Medpharm Scientific publishers, 2004. — 704 p.
10. Wenigmann M. Phytotherapie. — Muenchen: Urban&Fischer Verlag, 1999. — 704 s.

УДК 615.32:615.451.16:615.276

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ НЕКОТОРЫХ РАСТИТЕЛЬНЫХ ЭКСТРАКТОВ НА ЭКСУДАТИВНУЮ ФАЗУ ВОСПАЛЕНИЯ, ВЫЗВАННОГО ВВЕДЕНИЕМ РАЗНЫХ ФЛОГОГЕНОВ

Л.Н.Воронина, А.Б.Кравченко, А.Л.Загайко, Л.В.Упыр, В.П.Попович

Проведен сравнительный анализ содержания биологически активных веществ в различных органах вишни и черешни. Установлено, что сырьё черешни содержит больше дубильных веществ, а вишни — полисахаридов. Экстракт 2, полученный горячей водой, содержал больше дубильных веществ и полисахаридов, чем экстракт 1, полученный 20% этиловым спиртом. Установлено, что исследуемые экстракты проявляют выраженную способность угнетать воспалительную реакцию. Экстракт 1 проявлял в условиях карагенинового отека несколько более выразительные противовоспалительные свойства. По выразительности противовоспалительного действия в условиях зимозанового отека экстракт 2 не уступал препарату сравнения кверцетину.

UDC 615.32:615.451.16:615.276

THE STUDY OF SOME PLANT EXTRACTS EFFECT ON THE EXUDATIVE PHASE OF INFLAMMATION INDUCED BY INTRODUCTION OF DIFFERENT PHLOGOGENES

L.M.Voronina, G.B.Kravchenko, A.L.Zagaiko, L.V.Upyr, V.P.Popovich

A comparative analysis of the composition of biologically active substances in different parts of cherry and sweet cherry has been carried out. It has been found out that the raw material of sweet cherry contains more tannins, but the raw material of cherry possesses polysaccharides. Extract 2 obtained by hot water contained more tannins and polysaccharides than extract 1 obtained by 20% ethyl alcohol. The extracts examined have been found to reveal the marked ability to inhibit the inflammatory reaction. Extract 1 showed some more expressed anti-inflammatory properties in the conditions of Carrageen induced edema. Extract 2 did not yield to the reference medicine quercetin by the expressiveness of the anti-inflammatory action in the conditions of zymosan induced edema.

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

УДК 615.276:616:002:547.455.623'233.1]001.8

ВПЛИВ КОМПОЗИЦІЇ НА ОСНОВІ АМІНОЦУКРІВ — ПОХІДНИХ ГЛЮКОЗАМІНУ ТА ФЛАВОНОЇДУ КВЕРЦЕТИНУ НА АЛЬТЕРАТИВНЕ І ПРОЛІФЕРАТИВНЕ ЗАПАЛЕННЯ

К.О.Зупанець, І.А.Отрішко

Національний фармацевтичний університет

Установлено, що досліджувана композиція проявляє значно більшу репаративну активність у порівнянні з її активними компонентами — сумішшю аміноцукрів та кверцетином. Показана більш висока антипроліферативна активність композиції на основі аміноцукрів — похідних глюкозаміну та флавоноїду кверцетину в порівняльному аспекті з активністю її монокомпонентів. Відмічене посилення антиальтеративної та антипроліферативної дії компонентів композиції при їх сумісному застосуванні. Достатній рівень ефективності досліджуваної композиції створює передумови для її використання у якості фармакологічного коректора альтеративного та проліферативного запалення.

Використання принципу поєднання декількох діючих речовин в одній лікарській формі з метою синергичності бажаних фармакологічних ефектів або нівелювання певних проявів токсикодинаміки — раціональний та широко розповсюджений прийом у фармацевтичній практиці [4].

Дані аналізу ринку лікарських препаратів свідчать, що лідерами серед комбінованих препаратів є лікарські форми для перорального прийому (таблетки, капсули), які застосовуються для тривалого та самостійного лікування хворих. Пацієнти з патологією опорно-рухової системи відносяться саме до тієї категорії хворих, які потребують постійного медикаментозного лікування. Патогенетичне лікування пацієнтів з остеоартритами проводиться шляхом тривалого застосування повільно діючих симптом-модифікуючих препаратів. У якості активних складових більшість препаратів із даної групи містять аміноцукри — похідні глюкозаміну (глюкозаміну гідрохлорид, N-ацетилглюкозамін) та хондроїтину сульфат [2, 6, 7]. Недостатня протизапальна дія останніх обумовлює пошук синергичних поєднань з іншими субстанціями з метою посилення даного виду активності [8, 9, 10, 11].

У раніше проведених нами дослідженнях показана доцільність комбінованого застосування амі-

ноцукрів — похідних глюкозаміну з флавоноїдом кверцетином, що призводить до потенціювання протизапальних та хондропротекторних властивостей такої композиції.

Метою даного дослідження стало вивчення впливу композиції на основі суміші аміноцукрів — глюкозаміну гідрохлориду та N-ацетилглюкозаміну з кверцетином на перебіг альтеративного та проліферативного запалення.

Матеріали та методи

У якості об'єктів досліджень були обрані композиція (3:1) на основі суміші аміноцукрів — N-ацетилглюкозаміну, глюкозаміну гідрохлориду та кверцетину, у якості об'єктів порівняння — монокомпоненти композиції: суміш аміноцукрів — N-ацетилглюкозаміну з глюкозаміну гідрохлоридом (1:1) та власне кверцетин. Досліджувані об'єкти вводили у наступних середноефективних дозах, встановлених у попередніх дослідженнях: ED₅₀ композиції — 81,85 мг/кг; ED₅₀ суміші аміноцукрів — 61,39 мг/кг та ED₅₀ кверцетину — 20,46 мг/кг. Для роботи використовувалися субстанції глюкозаміну гідрохлориду фірми "Protein Chemicals" (Японія), N-ацетилглюкозаміну ("Sigma", США) та субстанція кверцетину, надана НВЦ "Борщагівський ХФЗ".

Вивчення репаративної активності проводили на моделі стандартних скарифікованих ран у 32 щурів вагою 180-230 г [3]. Під барбаміловим наркозом (1% розчин 0,7 мл/100 г маси тіла тварини) на попередньо депільовану поверхню наносили стандартного розміру та глибини рани шляхом обертання до щільно притиснутої шкіри скарифікованого пристрою діаметром 9 мм глибиною 5 мм. Тварини були розділені на чотири групи: контрольна (нелікована) група та 3 експериментальні групи, тварини в яких одержували досліджувані об'єкти у вищезазначених дозах. Препарати вводили щоденно, починаючи з першого дня моделювання патології. Ефективність препаратів оцінювали за показниками швидкості загоєння та активності зменшення площі ран (площі ран вимірювали планіметрично) при нанесенні досліджуваних препаратів, порівнюючи з контро-

Таблиця 1

Антиальтеративна активність композиції у порівнянні з сумішшю аміноцукрів та кверцетином (n=32)

Досліджувані об'єкти	Доза, мг/кг	Площа ран, мм ²									
		5 день	активність, %	10 день	активність, %	14 день	активність, %	16 день	активність, %	18 день	активність, %
Контрольна патологія	—	46,18±1,95	—	23,05±1,39	—	14,62±0,92	—	9,51±0,59	—	7,13±0,53	—
Композиція	81,85	37,25±1,29	19,34±2,78**/**	14,87±0,46	35,50±2,01*/**	2,46±0,12	83,17±0,82*/**	0,00	100,00		
Суміш аміноцукрів	61,39	41,63±0,84	9,85±1,83	17,98±0,84	22,02±3,65	6,15±0,35	57,94±2,40	3,42±0,23	64,08±2,46	0,00	100,00
Кверцетин	20,46	43,18±0,56	6,49±1,22	21,13±0,78	8,32±2,12	11,73±0,47	19,79±3,23	7,03±0,28	26,13±2,89	2,04±0,25	71,36±3,53

* — $p < 0,05$ відносно тварин, які отримували кверцетин; ** — $p < 0,05$ відносно тварин, які отримували суміш аміноцукрів.

лем. Швидкість загоєння ран розраховували за формулою:

$$V = 100 \times \frac{S_0 - S_t}{S_0},$$

де: S_0 — початкова площа рани, мм²; S_t — площа рани в день вимірювання, мм².

Антипроліферативну активність вивчали на моделі “ватної” гранульоми [3]: 24 щурам вагою 160-180 г, що знаходилися під легким ефірним наркозом, на спині депілювали ділянку шкіри та в асептичних умовах робили поздовжній розріз шкіри і підшкірної клітковини довжиною 1,5 см, куди поміщали стерильну ватну кульку вагою 20 мг. Досліджувану композицію та її монокомпоненти протягом 7 днів вводили в тих же дозах, що і в досліді зі стандартними скарифікованими ранами. Потім тварин виводили з експерименту, виділяли гранульому, що утворилася, висушували до постійної ваги при температурі 60°C. Масу грануляційно-фіброзної тканини, що утворилася, визначали за різницею між масою висушеної гранульоми та імплантованої ватної кульки. Результати виражали в мг і в % пригнічення утворення сполучної тканини в порівнянні з контролем.

Отримані результати обробляли методами варіаційної статистики з використанням критеріїв Фішера-Стьюдента за допомогою комп'ютерних програм [5].

Результати та їх обговорення

Порівняльне вивчення досліджуваних об'єктів на перебіг альтеративного запалення показало, що композиція на основі суміші аміноцукрів — N-ацетилглюкозаміну, глюкозаміну гідрохлориду та кверцетину проявляє значно вищі показники активності у порівнянні з її діючими компонентами — сумішшю аміноцукрів та кверцетином. Дану зако-

номірність ілюструють розраховані площі ран, швидкість загоєння та показники активності, які оцінювали в динаміці лікування на 5, 10, 14, 16, 18, 21 та 25 добу (табл. 1).

Протягом перших днів після моделювання ранової патології не зафіксовано суттєвих відмінностей в показниках загоєння ран у щурів контрольної та дослідних груп. Найбільш значиме зменшення площі ран у тварин, що одержували досліджувану композицію в порівнянні з іншими дослідними групами, спостерігалось вже на 10 добу лікування та було більш значуще на 14 день. За даним показником композиція на основі суміші аміноцукрів з кверцетином перевершувала показник тварин із групи контрольної патології в 5,94 рази, кверцетин — 4,77 рази, суміш аміноцукрів — у 2,5 рази.

За показником активності досліджувана композиція перевершувала препарати порівняння. Так, на 14 день досліду активність композиції перевищувала показники активності кверцетину в 4,2 рази, суміш аміноцукрів — в 1,44 рази. Причому активність досліджуваної композиції не є сумою активності її діючих складових. Дані досліджень підтверджують потенціуючий ефект при сумісному застосуванні монокомпонентів у складі композиції, який також був відмічений нами у раніше проведених дослідженнях при вивченні впливу на ексудативну стадію запалення.

Швидкість загоєння ран у динаміці лікування представлена на рисунку.

Наступним етапом нашої роботи було вивчення впливу досліджуваної композиції на перебіг проліферативного запалення.

Проліферація є однією з ланок запального процесу, що характеризується розвитком грануляційної тканини в осередку пошкодження. Дані досліджень антипроліферативної активності на моделі “ватної” гранульоми (табл. 2) свідчать, що композиція достовірно пригнічує утворення проліферативної тканини у вогнищі запалення у порівнянні з контрольною патологією. Антипроліферативна активність композиції на даній моделі склала 39,50%, що майже в 5 разів перевищила активність кверцетину (8,84%) та лише в 1,2 рази — активність суміші аміноцукрів (31,88%).

Достатньо висока антиальтеративна та антипроліферативна дія композиції можуть бути пояс-

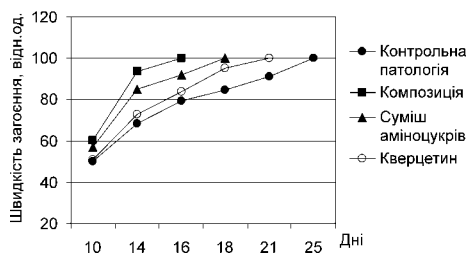


Рис. Вплив композиції і препаратів порівняння на процеси репарації у щурів.

Таблиця 2
Антипроліферативна активність композиції
у порівнянні з кверцетином та сумішшю
аміноцукрів (n=24)

Досліджуваний об'єкт	Доза, мг/кг	Кількість грануляційної тканини, мг	Активність, %
Контрольна патологія	—	62,62±3,79	—
Композиція	81,85	37,88±1,59	39,50±2,54*/**
Суміш аміноцукрів	61,39	42,65±1,56	31,88±2,49
Кверцетин	20,46	57,08±1,94	8,84±1,58

* — $p < 0,001$ відносно тварин, які отримували кверцетин;

** — $p > 0,05$ відносно тварин, які отримували суміш аміноцукрів.

нені тропністю аміноцукрів, що входять до її складу, а особливо N-ацетилглюкозаміну, до мембран клітин, будучи структурними компонентами їх мембран. Екзогенно введені аміноцукри глюкозаміну стимулюють анаболічні та регенераторні процеси у сполучній тканині, потенціюючи синтез ендогенних ГАГ. Глюкозаміни володіють здатністю підсилювати резорбцію колагену при проліферативних процесах та пригнічувати активність протеолітичних ферментів і впливати на утворення факторів, які стимулюють сполучну тканину [1, 6, 7]. Що стосується кверцетину, то в досліджуваній дозі він не чинив достовірно значущого впливу на перебіг альтеративного та проліферативного процесів. Водночас при досліджен-

ні антиальтеративної дії кверцетин проявив більш значущі показники активності, що призводило до виникнення ефекту потенціювання компонентів при їх сумісному застосуванні у складі композиції. При вивченні антипроліферативної дії активність композиції реалізувалася шляхом фармакологічного підсумовування активності її монокомпонентів.

ВИСНОВКИ

1. Експериментально доведена більш висока антиальтеративна та антипроліферативна дія композиції на основі суміші аміноцукрів — похідних глюкозаміну з кверцетином у порівнянні з її діючими компонентами — власне сумішшю аміноцукрів та кверцетином.

2. Більш високі показники активності досліджуваної композиції на моделі альтеративного запалення обумовлені фармакологічним потенціюванням її активних складових; на моделі проліферативного запалення — сумациєю активності монокомпонентів.

3. Одержані результати фармакологічного потенціювання на моделі альтеративного запалення у щурів узгоджуються з аналогічними при ексудативному запаленні.

4. Результати досліджень дозволяють рекомендувати досліджувану композицію в якості фармакологічного коректора альтеративного та проліферативного запалення.

ЛІТЕРАТУРА

1. Воспаление: Руководство для врачей / Под ред. В.В.Серова, В.С.Паукова. — М.: Медицина, 1995. — 640 с.
2. Доклинические исследования лекарственных средств: Метод. рекоменд. / Под ред. А.В.Стефанова. — К.: Авиценна, 2002. — 528 с.
3. Остеоартроз: консервативная терапия: Монография / Под ред. Н.А.Коржа, Н.В.Дедух, И.А.Зупанца. — Х.: Золотые страницы, 2007. — 424 с.
4. Попов С.Б., Шебеко С.К., Зупанець К.О. та ін. Модифікація фармакологічних властивостей нестероїдних протизапальних препаратів аміноцукром глюкозаміну гідрохлоридом: Метод. рекоменд. — Х., 2007. — 24 с.
5. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. — 3-е изд. — М.: Медиа Сфера, 2006. — 312 с.
6. Туляков В.О., Зупанець К.О., Шебеко С.К. // Фармакол. та лікарська токсикол. — 2009. — №2 (9). — С. 3-8.
7. Туляков В.О., Зупанець К.О., Шебеко С.К. // Фармакол. та лікарська токсикол. — 2009. — №3 (10). — С. 3-9.
8. Anjaneyulu M., Chopra K. // Clinical and Experiment. Pharmacol. and Physiol. — 2004. — №31. — P. 244-248.
9. Chi-Yu Y., Su-Lan H., Kuo-Ching W. et al. // J. of Food and Drug Analysis. — 2005. — Vol. 13. — P. 244-250.
10. De Boer V.C.J., Dihal A.A., van der Woude H. et al. // J. of Nutrition. — 2005. — Vol. 135. — P. 1718-1725.
11. Graf B.A., Ameho C., Dolnikowski G.G. // J. of Nutrition. — 2006. — Vol. 136 — P. 39-44.

УДК 615.276:616:002:547.455.623'233.1]001.8

ВЛИЯНИЕ КОМПОЗИЦИИ НА ОСНОВЕ АМИНОСАХАРОВ — ПРОИЗВОДНЫХ ГЛЮКОЗАМИНА И ФЛАВОНОИДА КВЕРЦЕТИНА НА АЛЬТЕРАТИВНОЕ И ПРОЛИФЕРАТИВНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ

Е.А.Зупанец, И.А.Отришко

Установлено, что исследуемая композиция проявляет значимо большую репаративную активность по сравнению с ее активными компонентами — смесью аминсахаров и кверцетином. Показана высокая антипролиферативная активность композиции на основе аминсахаров — производных глюкозамина и флавоноида кверцетина в сравнительном аспекте с активностью ее монокомпонентов. Отмечено усиление антиальтеративного и антипролиферативного действия компонентов композиции при их совместном применении. Достаточный уровень эффективности исследуемой композиции создает предпосылки для ее использования в качестве фармакологического корректора альтеративного и пролиферативного воспаления.

UDC 615.276:616:002:547.455.623'233.1]001.8

THE INFLUENCE OF THE COMPOSITION CONTAINING AMINOSUGARS — DERIVATIVES OF GLUCOSAMINE AND QUERCETINE FLAVONOID ON ALTERATIVE AND PROLIFERATIVE INFLAMMATION

K.O.Zupanets, I.A.Otrishko

The composition under research has been shown to reveal a significantly greater wound healing activity in comparison with its active components — the aminosugars mixture and quercetine. The high antiproliferative activity of the composition containing aminosugars — derivatives of glucosamine and quercetine flavonoid in the comparative aspect with the activity of its mono-components has been demonstrated. The intensification of the anti-alterative and antiproliferative activities of the composition components in case of its combined application has been found. The sufficient efficiency level of the composition studied creates preconditions for its application as a pharmacological corrector of alterative and proliferative inflammation.

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

УДК 615.276:547.857.4

ДОСЛІДЖЕННЯ НЕЙРОТРОПНОЇ АКТИВНОСТІ РОСЛИННИХ ЗБОРІВ З СОБАЧОЮ КРОПИВОЮ П'ЯТИЛОПАТЕВОЮ

О.Ю.Крутченко, Б.А.Самура

Національний фармацевтичний університет

Представлені результати дослідження впливу на діяльність нервової системи 8 рослинних зборів з собачою кропивою п'ятилопатевою. Показано, що збір №8 збільшував дію барбітуратів на 89,4%, підвищував поріг агресивності на 57,9% та поріг писку у тварин на 55,6%, зменшував час перебування на стрижні, що обертається, на 33,8%, а за нейротропним ефектом перевищував дію настойки валеріани в 1,3-1,7 рази та поступався дії аміназину.

Важливою проблемою фармакології є пошук нових нейротропних засобів для лікування хвороб у неврології та психіатрії, які супроводжуються психомоторним збудженням та проявами агресивності. Механізм дії нейротропних засобів обумовлений нейрохімічними реакціями, які блокують D₂-дофамінові рецептори центральної нервової системи (ЦНС) [7, 9].

Досягненням фармакології останнього десятиріччя ХХ століття була поява антипсихотичних препаратів, серед яких рисперидон, оланзапін та інші. Вони блокують 5-НТ₂-серотонінові, D₂-дофамінові, α-адренорецептори та Н₁-гістамінові рецептори [9]. Однак, незважаючи на їх ефективність, клінічні дані свідчать про прояви побічних ефектів: екстрапірамідні розлади, ортостатична гіпотензія, сонливість, тахікардія, диспепсичні явища та ін. [4].

У теперешній час при створенні нових лікарських засобів, які чинять регулюючий вплив на функціональний стан ЦНС, велику увагу приділяють препаратам рослинного походження. При тривалій фітотерапії вони викликають менше побічних реакцій [6, 8, 10].

Метою роботи було дослідження нейротропної активності 8 рослинних зборів, до складу яких входила трава собачої кропиви п'ятилопатевої (*Leonurus quinquelobatus* Gilib.) [11, 12].

Робота виконана за програмою науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету щодо проблеми "Створення нових лі-

карських препаратів" (№ державної реєстрації 0198U007008).

Матеріали та методи

Об'єктом дослідження обрані 8 рослинних зборів з травою кропиви собачої п'ятилопатевої (табл. 1). Збори вивчали у вигляді водних настоїв, які готували із розрахунку 10 г збору на 100 мл готового настою за методикою, описаною в ДФ ХІ [1]. Настой готували безпосередньо в день проведення досліджень. Досліди проведені на щурах лінії Вістар масою 140-170 г та на мишах обох статей масою 18-24 г по сім тварин у кожній групі.

Вивчення нейротропної активності проведено за тестом взаємодії з барбітуратами. Контрольним групам тварин внутрішньоочередовно вводили етамінал-натрію у дозі 30 мг/кг. Досліджувані настої вводили внутрішньошлунково у дозі 2,0-3,0 мл/кг. Через 30 хв щурам внутрішньоочередовно вводили етамінал-натрію у дозі 30 мг/кг. Про тривалість сну судили за часом, протягом якого тварини знаходилися в бічному положенні, з моменту втрати рефлексу перевертання [2, 5].

Оцінку можливої транквілізуючої дії настоїв з рослинних зборів проводили за методикою вимірювання порогів емоційного реагування при електробольовому подразненні. Щурів поміщали на спеціальні металеві пластини, до яких був підведений електричний струм, а потім їх накривали скляними ковпаками. Для подразнення використовували слабкий електричний струм (прямокутні імпульси 0,5 м/с, 20 Гц, 60 В). Досліджувані настої вводили внутрішньошлунково за 30 хв до нанесення електричних стимулів.

Антипсихотичну активність вивчали на моделі стрижня, що обертається. Мишей поміщали на гладкий дерев'яний стрижень діаметром 2 см, розділений на 10 відділів, який обертається зі швидкістю 10 об/хв [2, 5]. Настой вводили внутрішньошлунково за 30 хв до початку експерименту.

Нейротропні властивості водних настоїв з рослинних зборів порівнювали з активністю препаратів порівняння настойкою валеріани лікарської (*Valeriana officinalis* L.) та аміназином.

Таблиця 1

Склад зборів, виготовлених з лікарської рослинної сировини

Назва рослини і сировини	Номери зборів та кількість сировини з розрахунку 10 г на 100 мл настою							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Глід одноматочковий, квітки	4,0	4,0	4,0	—	2,0	3,0	3,0	2,5
Глід одноматочковий, плоди	—	1,5	—	—	2,0	—	—	—
Барвінок малий, трава	1,5	2,0	—	3,0	2,0	1,5	—	—
Хвощ польовий, трава	2,0	—	3,0	3,5	1,5	2,0	1,5	—
Меліса лікарська, листки	—	—	—	—	—	—	1,5	2,5
Гірчак пташиний, трава	—	—	—	—	1,5	—	—	—
Омела біла, трава	—	—	—	—	—	—	—	2,5
Горобина черноплідна, плоди	—	—	—	—	—	—	2,0	—
Собача кропива п'ятилопатева, трава	2,5	2,5	3,0	3,5	1,0	2,0	2,0	2,5
Календула лікарська, квітки	—	—	—	—	—	1,5	—	—

При проведенні експериментальних досліджень тварини знаходились у стандартних умовах згідно з нормами і принципами Директиви Ради ЄС з питань захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та інших наукових цілей [2].

Отримані результати були оброблені загально-прийнятими методами варіаційної статистики з використанням програмного забезпечення "Windows- 2000" та електронних таблиць Excel [3].

Результати та їх обговорення

Аналіз результатів (табл. 2) показує, що більшість настоїв досліджуваних зборів має депримуєчу дію в межах від 43,2% до 89,4%.

Найбільш виражену депримуєчу активність проявляли лікарські збори №8, 7 і 3, які збільшували тривалість сну на 89,4%, 58,6% і 54,5% ($p < 0,01$) відповідно. Депримуєча дія зборів №1-7 перевищує активність настої валеріани на 11,0-23,4% ($p < 0,05$). Настій з рослинного збору №8 перевершує дію настої валеріани на 54,2% ($p < 0,01$) і аміназину на 16,3%. Дослідження антипсихотичної активності настоїв зі зборів показали (табл. 3), що настої №1-5 підвищують поріг агресивності на 23,4-39,2%. Водні настої №6 і 7 підвищували поріг агресивності у тварин на 40,7-48,6% ($p < 0,05$). Найбільш виражене зменшення чутли-

Таблиця 2

Вплив настоїв рослинних зборів, настої валеріани та аміназину на тривалість етамінал-натрієвого сну у білих щурів ($n=7$)

Препарат, збір, №	Доза	Тривалість етамінал-натрієвого сну, хв		
		$M \pm m$	довірчий інтервал при $p=0,05$	у % до контролю
1	2,5 мл/кг	147,9±6,1**	133,0÷162,9	146,2
Контроль	—	101,2±3,6	92,4÷110,0	100
2	2,5 мл/кг	158,1±4,8**	146,3÷169,9	150,0
3	3,0 мл/кг	162,8±5,1**	150,3÷175,3	154,5
4	2,0 мл/кг	150,9±5,3**	137,9÷163,9	143,2
5	2,0 мл/кг	153,3±4,5**	142,3÷164,3	145,5
6	2,5 мл/кг	155,2±4,2**	144,9÷165,5	147,3
Контроль	—	105,4±3,2	97,6÷113,2	100
7	3,0 мл/кг	154,6±3,8**	145,3÷163,9	158,6
8	2,5 мл/кг	184,7±7,2**	167,1÷202,3	189,4
Настій валеріани	2,0 мл/кг	131,8±3,5**	123,2÷140,4	135,2
Аміназин	5,0 мг/кг	168,8±7,4**	150,7÷186,9	173,1
Контроль	—	97,5±3,7	88,4÷106,6	100

Примітка. **, *** — вірогідність результатів при $p < 0,05$; $p < 0,01$ у порівнянні з контрольною групою.

Таблиця 3

Вплив настоїв з рослинних зборів, настойки валеріани, аміназину і кофеїну на поріг агресивності у щурів (n=7)

Препарат, збір, №	Доза	Поріг агресивності, В		
		M±m	довірчий інтервал при p=0,05	у % до контролю
1	2,5 мл/кг	37,9±1,9*	33,3-42,6	136,3
2	2,5 мл/кг	36,2±2,1*	31,1-41,4	130,2
3	3,0 мл/кг	38,7±2,2*	33,3-44,1	139,2
4	2,0 мл/кг	34,3±2,4	28,4-40,2	123,4
5	2,0 мл/кг	35,9±1,8*	31,5-40,3	129,1
6	2,5 мл/кг	39,1±2,6*	32,7-45,5	140,7
7	3,0 мл/кг	41,3±2,3**	35,7-46,9	148,6
8	2,5 мл/кг	43,9±1,6**	40,0-47,8	157,9
Настій валеріани	2,0 мл/кг	37,4±1,7*	33,2-41,6	134,5
Аміназин	5,0 мг/кг	44,2±2,1**	39,1-49,4	159,0
Контроль	—	27,8±0,9	25,6-30,0	100

Примітка. “*”, “**” — вірогідність результатів при p<0,05; p<0,01 у порівнянні з контрольною групою.

вості больових рецепторів спостерігали після введення настоєм зі збору №8, який підвищував поріг агресивності у тварин на 57,9% (p<0,01).

Вивчено вплив досліджуваних настоїв на поведінкові реакції у щурів в умовах екстремальних ситуацій. Встановлено, що більшість настоїв проявили седативну дію (табл. 4), збільшуючи поріг пуску. Виражені заспокійливі властивості виявлені в настоїв №2, 3, 6, 7, які підвищували поріг пуску у тварин на 40,5-47,4% (p<0,05). Найбільш

виражену депримуєчу дію має настій №8, який збільшує поріг пуску у щурів на 55,6% (p<0,01) та перевищує дію настою валеріани на 13,8% і поступається ефекту аміназину.

Вивчення нейролептичної дії настоїв наведені в табл. 5. Встановлено, що настої з рослинних зборів №1-3, 6, 7 викликають зменшення часу перебування білих мишей на стрижні, що обертається, в середньому на 21,4-31,8% (p<0,05). Найбільший ефект проявив збір №8, який змен-

Таблиця 4

Вплив настоїв з рослинних зборів, настойки валеріани, аміназину і кофеїну на поріг пуску у білих щурів

Препарат, збір, №	Доза	Поріг пуску, В		
		M±m	довірчий інтервал при p=0,05	у % до контролю
1	2,5 мл/кг	31,6±1,4*	28,2-35,0	136,2
2	2,5 мл/кг	32,6±2,1*	27,5-37,8	140,5
3	3,0 мл/кг	34,2±1,3**	31,0-37,4	147,4
4	2,0 мл/кг	28,1±1,2	25,2-31,0	121,1
5	2,0 мл/кг	29,8±1,7	25,6-34,0	128,5 6
7	3,0 мл/кг	33,6±1,2**	30,7-36,5	144,8
8	2,5 мл/кг	36,1±1,2**	33,2-39,0	155,6
Настій валеріани	2,0 мл/кг	32,9±1,6*	29,0-36,8	141,8
Аміназин	5,0 мг/кг	37,8±1,4**	34,4-41,2	162,9
Контроль	—	23,2±1,3	20,0-26,4	100

Примітка. “*”, “**” — вірогідність результатів при p<0,05; p<0,01 у порівнянні з контрольною групою.

Таблиця 5

Вплив настоїв з рослинних зборів, настойки валеріани, аміназину і кофеїну на тривалість перебування мишей на стрижні, що обертається (n=7)

Препарат, збір, №	Доза	Час знаходження мишей на стрижні, що обертається, с		
		M±m	довірчий інтервал при p=0,05	у % до контролю
1	2,5 мл/кг	11,8±0,4*	10,8÷12,8	76,6
2	2,5 мл/кг	12,1±0,5*	10,9÷13,3	78,6
3	3,0 мл/кг	11,6±1,3	8,4÷14,8	75,3
4	2,0 мл/кг	14,2±1,6	10,3÷18,1	92,2
5	2,0 мл/кг	13,6±1,2	10,7÷16,5	88,3
6	2,5 мл/кг	10,8±0,9*	8,6÷13,0	70,1
7	3,0 мл/кг	10,5±1,1*	7,8÷13,2	68,2
8	2,5 мл/кг	10,2±0,7**	8,5÷?11,9	66,2
Настій валеріани	2,0 мл/кг	11,4±0,9*	9,2÷13,6	74,0
Аміназин	5,0 мг/кг	9,4±0,8**	7,4÷?11,4	61,0
Контроль	—	15,4±0,6	13,9÷16,9	100

Примітка. “*”, “**” — вірогідність відмінностей з контролем при p<0,05 і p<0,01.

шив час перебування на стрижні на 33,8% (p<0,01), що перевищує дію настойки валеріани на 7,8%, проте поступається активності аміназину.

ВИСНОВКИ

1. Настій із збору №8 збільшує тривалість етапнал-натрієвого сну на 89,4%, знижує поріг писків на 55,6%, зменшує час перебування на стрижні,

що обертається, на 33,8%, підвищує поріг агресивності на 57,9% та перевищує дію настойки валеріани і порівняний з активністю аміназину.

2. Настій зі збору №8 є перспективним для вивчення нейролептичної активності і безпечності з метою створення на його основі лікарських засобів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея СССР: Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. — 11-е изд., доп. — М.: Медицина, 1989. — 336 с.
2. Доклінічні дослідження лікарських засобів / За ред. О.В. Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — 528 с.
3. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. — К.: МОРИОН, 2000. — 320 с.
4. Машковский М.Д. Лекарственные средства. — 15-е изд., перераб., испр. и доп. — М.: Новая волна, 2008. — 1206 с.
5. Сернов Л.Н., Гацуря В.В. Элементы экспериментальной фармакологии. — М.: Медицина, 2000. — 352 с.
6. Турищев С.Н. Современная фитотерапия. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 448 с.
7. Erdogan A., Atasoy N., Akkurt H. et al. // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. — 2008. — Vol. 32, №3. — P. 849-857.
8. Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals / Ed. N.G.Bisset, M.Wichtl. — 2 ed. — Stuttgart: Medpharm GmbH Scientific Publishers, 2001. — 218 p.
9. Keane M.A., James J.E., Hogan M.J. // Neuropsychobiol. — 2007. — Vol. 56, №4. — P. 197-207.
10. Kerr A., Woods J., Ferguson J. // Photodermatol. Photoimmunol. Photomed. — 2008. — Vol. 24, №1. — P. 11-15.
11. Ness J., Sherman F.T., Pan C.X. // Geriatrics. — 1999. — Vol. 54, №10. — P. 33-38, 40, 43.
12. The ABC Clinical Guide to Herbs / M.Blumental. — New York: Theime, 2003. — 540 p.

УДК 615.276 547.857.4

ИССЛЕДОВАНИЕ НЕЙРОТРОПНОЙ АКТИВНОСТИ РАСТИТЕЛЬНЫХ СБОРОВ С ПУСТЫРНИКОМ ПЯТИЛОПАСТНЫМ

О.Ю.Крутченко, Б.А.Самура

Представлены результаты исследования влияния на деятельность нервной системы 8 растительных сборов с пустырником пятилопастным. Показано, что сбор №8 увеличивал действие барбитуратов на 89,4%, повышал порог агрессивности на 57,9% и порог писка у животных на 55,6%, уменьшал время пребывания на вращающемся стержне на 33,8%, по нейротропной активности превышал действие настоя валерианы в 1,3-1,7 раза и уступал действию аминазина.

UDC 615.276 547.857.4

THE STUDY OF THE NEUROTROPIC ACTIVITY OF THE EXTRACTS PREPARED FROM PLANT COLLECTIONS WITH LEONURUS QUINQUELOBATUS

O.Yu.Krutchenko, B.A.Samura

The research results of the influence of 8 plant collections with *Leonurus quinquelobatus* on the nervous system functioning are given. The plant collection №8 has been shown to increase the action of barbiturates in 89.4%, raise the threshold of aggressiveness in 57.9% and the threshold of squeak of the experimental animals in 55.6%, reduce the time being on the revolving shank in 33.8%, exceed the effect of the Valeriana officinalis infusion in 1.3-1.7 times and yield to the activity of aminasine.

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

УДК 616.72:612.398.145.3:611.08

ВПЛИВ КОМБІНАЦІЙ ГЛЮКОЗАМІНУ ГІДРОХЛОРИДУ З ПАРАЦЕТАМОЛОМ І ДИКЛОФЕНАКОМ НАТРІЮ НА ОБМІН ГЛІКОЗАМІНОГЛІКАНІВ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

В.О.Туляков

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

Комплексний аналіз параметрів метаболізму глікозаміногліканів в суглобовому хрящі та у сироватці крові в експериментальних білих щурів із кортикостероїдною дистрофією, пролікованих композиціями глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом і диклофенаком натрію у співвідношеннях 25:25:4; 33:16:4; 40:10:4 і 53:6:4 (при співвідношеннях глюкозаміну гідрохлориду і парацетамолу відповідно 1:1; 2:1; 4:1 і 8:1) показав, що всі зазначені комбінації суттєвим чином активують анаболічні та пригнічують катаболічні напрямки метаболізму глікозаміногліканів сполучної тканини. Відзначено, що ступінь сприятливої дії на показники обміну глікозаміногліканів незначно збільшувався із підвищенням частки глюкозаміну гідрохлориду в комбінації.

Остеоартрози — важкі дегенеративно-деструктивні захворювання суглобів є все більш розповсюдженими в сучасному світі [1]. Основу їх патогенетичного лікування становлять препарати на основі глюкозаміну [8, 10]. Протизапальні та анагетичні властивості глюкозаміну не є достатніми для купіювання запальних процесів та болю, що звичайно супроводжують остеоартрози. Це потребує його доповнення нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП) та анагетичними засобами [7, 11]. Водночас більшість відомих НПЗП негативно впливає на метаболізм сполучної тканини [10].

Глікозаміноглікани (ГАГ) є найважливішим компонентом хрящової тканини, що забезпечує її міцність та еластичність. Метаболізм ГАГ потерпає значних змін вже на ранніх стадіях остеоартрозу [5], а його показники можуть служити чутливими маркерами розвитку хвороби [1, 9].

Матеріали та методи

Кортикостероїдну дистрофію у 48 експериментальних білих щурів лінії Вістар 3-місячного віку самців масою тіла 180-200 г моделювали за методом R.G.Gray, N.L.Gottlieb [10] з нашими модифікаціями, що полягали в зменшенні добової дози гідрокортизону ацетату до 200 мг/кг і збільшенні

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

Фракційний склад ГАГ у суглобовому хрящі досліджували за методом Л.И.Слуцького [4]. До складу I фракції відходили, головним чином, гіалуронова кислота та гіалуронати, до II фракції — хондроїтин-6-сульфат та хондроїтин-4-сульфат, до третьої — кератансульфат, дерматансульфат, гепарансульфат та інші високосульфатовані ГАГ. У сироватці крові фракційний склад глікозаміноглікансульфатів (ГАГс) визначали за способом, описаним у патенті №29198 [1]. До I фракції відходили, головним чином, гіалуронати та хондроїтин-6-сульфат, до II — хондроїтин-4-сульфат, до III — кератансульфат, дерматансульфат, гепарансульфат та інші високосульфатовані ГАГ [3].

Результати досліджень були статистично оброблені за допомогою пакету програм Microsoft Excel із використанням t-критерію Стьюдента з визначенням середніх арифметичних, стандартного відхилення і вірогідності ряду. Після цього результати рядів експериментальних груп порів-

Таблиця

Зміни показників обміну глікозаміногліканів у суглобному хрящі та сироватці крові в експериментальних тварин з кортикостероїдною дистрофією внаслідок лікування композиціями глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом та диклофенаком натрію

Умови дослід, n=6	Вміст у суглобному хрящі, г/100 г				Вміст у сироватці крові, г/л			
	гіалуронати	хондроїтин-сульфати	високосульфатовані глікозаміноглікани	сума глікозаміногліканів	гіалуронати + хондроїтин-6-сульфати	хондроїтин-4-сульфати	високосульфатовані глікозаміноглікани	сума глікозаміногліканів
Інтактні тварини	0,214±0,012	0,416±0,029	0,156±0,010	0,786±0,026	0,170±0,006	0,094±0,003	0,018±0,001	0,289±0,011
Контрольна група	0,110±0,008 -48,60%*/*****	0,261±0,014 -38,73%*/*****	0,099±0,010 -36,50%*****	0,470±0,025 -40,20%*/*****	0,241±0,011 +42,33%*/*****	0,130±0,006 +38,58%*/*****	0,027±0,001 +50,55%*/*****	0,399±0,014 +41,61%*/*****
Глюкозаміну гідрохлорид, 50 мг/кг	0,181±0,011 -15,42%*/**** +64,55%*/*****	0,416±0,017 +0,00%* +59,39%*/*****	0,144±0,009 -7,70%* +45,45%*****	0,741±0,029 -5,73%* +57,66%*/*****	0,183±0,005 +8,02%* -24,86%*/*****	0,116±0,004 +22,85%*/***** -11,35%**	0,020±0,001 +9,34%* -26,28%*/*****	0,319±0,015 +13,16%* -20,09%*/*****
Парацетамол, 10 мг/кг	0,134±0,112 -35,38%*/***** +21,82%**	0,321±0,026 -22,84%*/**** +22,99%**	0,114±0,015 -26,90%* +15,15%**	0,570±0,033 -27,48%*/**** +21,28%**/****	0,199±0,009 +17,57%*/**** -17,40%**/****	0,103±0,006 +9,88%* -20,70%**/****	0,021±0,002 +13,19%* -24,32%**/****	0,323±0,016 +14,72%* -18,99%**/****
Диклофенак натрію, 4 мг/кг	0,091±0,009 -57,50%*/***** -17,30%**	0,246±0,017 -40,90%*/***** +5,70%**	0,076±0,006 -51,30%*/***** -23,20%**	0,413±0,028 -47,50%*/***** -12,50%**	0,251±0,009 +48,10%*/***** +4,10%**	0,131±0,005 +38,90%*/***** +0,20%**	0,029±0,002 +57,70%*/***** +4,70%**	0,411±0,022 +42,00%*/***** +2,90%**
Глюкозаміну гідрохлорид : парацетамол : диклофенак натрію 25 : 4 (1:1)***, 50 мг/кг	0,165±0,011 -22,90%* +50,00%**/*****	0,312±0,023 -25,00%*/**** +19,60%**	0,115±0,014 -26,30%*/**** +16,20%**	0,592±0,031 -24,70%*/**** +26,00%**/*****	0,191±0,009 +12,90%* -20,70%**/*****	0,110±0,005 +16,50%*/**** -16,00%**/*****	0,022±0,002 +18,68%* -21,16%**/****	0,323±0,016 +11,55%* -19,18%**/*****
Глюкозаміну гідрохлорид : парацетамол : диклофенак натрію 33 : 16 : 4 (2:1)***, 50 мг/кг	0,177±0,012 -17,30%* +60,90%**/*****	0,341±0,026 -18,10%* +30,70%**/****	0,124±0,015 -20,50%* +15,20%**	0,642±0,033 -18,40%*/**** +36,60%**/*****	0,190±0,009 +12,26%* -21,14%**/*****	0,103±0,006 +9,88%* -20,70%**/*****	0,026±0,002 +13,19%*/**** -3,70%**	0,314±0,016 +14,72%* -18,99%**/*****
Глюкозаміну гідрохлорид : парацетамол : диклофенак натрію 40:10:4 (4:1)***, 50 мг/кг	0,195±0,010 -8,90%* +77,30%**/*****	0,404±0,019 -2,90%* +54,79%**/*****	0,104±0,012 -33,30%*/**** +5,10%**	0,703±0,047 -10,60%* +49,60%**/*****	0,185±0,010 +9,14%* -23,32%**/*****	0,120±0,006 +27,21%*/**** +8,21%**	0,023±0,002 +24,73%*/**** -17,15%**	0,328±0,018 +13,24%* -17,96%**/*****
Глюкозаміну гідрохлорид : парацетамол : диклофенак натрію 53:6:4 (8:1)***, 50 мг/кг	0,180±0,011 -15,90%* +63,70%**/*****	0,412±0,012 -1,00%* +57,90%**/*****	0,108±0,010 -30,80%*/**** +9,10%**	0,700±0,025 -11,00%*/**** +49,00%**/*****	0,211±0,010 +24,53%*/**** -12,51%**	0,121±0,004 +28,16%*/**** -7,51%**	0,023±0,001 +26,92%*/**** -15,69%**	0,355±0,018 +22,72%*/**** -11,10%**

нювали з даними інтактною та контрольною груп, а також між собою. Статистично достовірним вважали розходження при $P < 0,05$ і менше [2].

Результати та їх обговорення

Введення експериментальним тваринам високх доз гідрокортизону ацетату призводило до розвитку вираженої кортикостероїдної дистрофії сполучної тканини із значним зниженням у суглобовому хрящі вмісту всіх фракцій і суми ГАГ (табл.). Інгібування кортикостероїдними гормонами анаболізму ГАГ спостерігалось незалежно від їхнього різновиду. Водночас із цим спостерігалось помітне підвищення вмісту ГАГ у сироватці крові як суми, так і усіх окремих фракцій. Це свідчить про прискорене руйнування ГАГ хряща.

Лікування експериментальних тварин глюкозаміну гідрохлоридом у дозі 50 мг/кг значно поліпшувало метаболізм ГАГ, що виражалось у відновленні їх фракційного складу і сумарного вмісту. У порівнянні з даними контрольних щурів спостерігалось підвищення вмісту всіх фракцій та суми ГАГ у хрящі. При цьому тільки вміст фракції гіалуронатів поступався такому в інтактних тварин. Одночасно спостерігалось зниження вмісту окремих фракцій і суми ГАГ у сироватці крові до рівня такого у здорових тварин.

При лікуванні експериментальних тварин парацетамолом у дозі 10 мг/кг спостерігалось підвищення вмісту всіх фракцій і суми ГАГ в суглобо-

вому хрящі і рівневелике зниження вмісту всіх фракцій і суми ГАГ у сироватці крові, хоча рівень інтактних щурів досягнутий не був.

Лікування експериментальних тварин диклофенаком натрію в дозі 4 мг/кг призводило до посилення дистрофічного процесу, що виражалось в зниженні вмісту фракцій гіалуронатів і високосульфатованих ГАГ у суглобовому хрящі в порівнянні з таким у щурів контрольної групи. При цьому вміст всіх фракцій і суми ГАГ був нижче за такий у інтактних тварин. Вищенаведене підтверджує, що диклофенак натрію негативно впливає на метаболізм дистрофічної сполучної тканини. Фракційний склад і сумарний вміст ГАГ у сироватці крові тварин відповідали такому у тварин контрольної групи.

В досліджуваних дозах негативна дія диклофенаку натрію на суглобовий хрящ удвічі поступалася позитивному хондропротекторному ефекту парацетамолу і в 5 разів такому у глюкозаміну гідрохлориду. Тому при з'єднанні диклофенаку натрію з глюкозаміну гідрохлоридом і парацетамолом у комбінацію останні препарати можуть подолати негативну дію диклофенаку натрію, а результативна дія буде позитивною.

Лікування щурів комбінацією глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом і диклофенаком натрію із співвідношенням компонентів 25:25:4 у дозі 50 мг/кг призводило до пригнічення дистрофіч-

ного процесу приблизно наполовину. Вміст усіх фракцій ГАГ, а також їх суми в суглобовому хрящі тварин був більшим, ніж такий у контрольних тварин, але в той же час, меншим, ніж у інтактних тварин. У сироватці крові відзначене відповідне зниження вмісту всіх фракцій ГАГ і їх суми по відношенню до даних контрольних щурів і їх підвищення по відношенню до тварин інтактної групи.

Комбінація глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом і диклофенаком натрію із співвідношенням компонентів 33:16:4 в дозі 50 мг/кг стимулювала накопичення фракцій гіалуронатів і хондроїтинсульфатів, а також суми ГАГ в суглобовому хрящі в порівнянні з даними контрольної групи. Вказані величини поступалися таким у інтактних тварин. Спостерігалось зниження вмісту всіх фракцій ГАГ, а також їх суми по відношенню до таких у контрольної групи, хоча рівень показників перевищував такі в інтактних тварин.

Комбінація глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом і диклофенаком натрію 40:10:4 виявила активну хондропротекторну дію, яка виражалася в нормалізації фракційного складу і загального вмісту ГАГ у суглобовому хрящі тварин. При цьому було відзначене підвищення вмісту фракцій гіалуронатів, хондроїтинсульфатів, а також суми ГАГ до такого у щурів контрольної групи. Зафіксована достатня інертність фракції високосульфатованих ГАГ, вміст якої мало відрізнявся від такого у контрольних тварин, що може свідчити про втягування в патологічний процес системи зсідання крові.

Вміст ГАГ у сироватці крові щурів, пролікованих даною комбінацією, був ближче до такого в інтактних тварин, ніж у контрольних щурів. Вміст фракції хондроїтин-4-сульфату перевершував такий у інтактних тварин і не відрізнявся від показників контрольних тварин. Вміст високосульфатованих ГАГ знижався, але показники інтактних тварин були перевищені. Сума ГАГ продемонструвала приріст по відношенню до такого в інтактних тварин, але була нижчою, ніж у контрольних щурів.

Комбінація глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом і диклофенаком натрію в співвідношенні 53:6:4 в дозі 50 мг/кг показала високу хондропротекторну активність, що поступалася лише глюкозаміну гідрохлориду в тій же дозі. В суглобовому хрящі тварин спостерігалася нормалізація

вмісту фракцій гіалуронатів, хондроїтинсульфатів і суми ГАГ. Це свідчить про відновлення процесів біосинтезу і накопичення ГАГ у сполучній тканині внаслідок лікування тварин даним складом.

Вміст фракції високосульфатованих ГАГ у суглобовому хрящі був близький до такого у контрольних тварин і поступався його рівню в інтактних щурів. Ці дані можна інтерпретувати як порушення біосинтезу ГАГ, значна частина яких відповідала за інгібування активності зсідання крові. Також зазначені макромолекули, необхідні для формування нормальної структурної організації хрящової тканини. Тобто відновлення структури хряща дещо відставало від відновлення кількісного складу макромолекул його матриксу.

На відміну від попередньої комбінації поєднання глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом і диклофенаком натрію в співвідношенні 53:6:4 не призводило до нормалізації вмісту ГАГ у сироватці крові піддослідних тварин. Спостерігалось перевищення рівня всіх фракцій ГАГ, а також їх суми по відношенню до такого в інтактних тварин. По відношенню до контрольної групи відзначене зниження зазначених показників. Вищенаведені дані свідчать про недостатню стабільність макромолекулярної структури матриксу суглобового хряща. Зокрема вони можуть бути свідомством того, що ГАГ, синтезовані під впливом оцінюваної комбінації в більшій кількості, ніж у нормі, недостатньо міцно зв'язувалися з фібрилярною основою матриксу і внаслідок цього не затримувалися у хрящовій тканині.

ВИСНОВКИ

1. Комплексний аналіз показників метаболізму ГАГ у суглобовому хрящі та у сироватці крові в експериментальних білих щурів із кортикостероїдною дистрофією, пролікованих композиціями глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом і диклофенаком натрію в співвідношеннях 25:25:4; 33:16:4; 40:10:4 і 53:6:4 (при співвідношеннях глюкозаміну гідрохлориду і парацетамолу відповідно 1:1; 2:1; 4:1 і 8:1) в дозі 50 мг/кг при внутрішньошлунковому введенні, показав, що всі зазначені комбінації суттєвим чином активують анаболічні та пригнічують катаболічні напрямки метаболізму ГАГ сполучної тканини.

2. Ступінь сприятливої дії на показники обміну ГАГ незначно підвищується із підвищенням частки глюкозаміну гідрохлориду в комбінації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Корж Н.А., Хвисяк А.Н., Дедух Н.В. и др. *Остеоартроз. Консервативная терапия* / Под ред. Н.А. Коржа, Н.В. Дедух, И.А. Зупанца. — Х.: Золотые страницы, 2007. — 424 с.
2. Лапач С.Н., Губенко А.В., Бабич П.Н. *Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel*. — К.: Морион, 2000. — 320 с.

3. Пат. України на корисну модель №29198. МПК (2006) G 01 N 33/48. Спосіб визначення фракцій сульфатованих гексозаміногліканів / Ф.С.Леонтьєва, В.А.Філіпенко, О.П.Тимошенко та ін. ДУ "Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І.Ситенка АМН України"; Харківська державна зооветеринарна академія. Заявка №200708 505. — Заявл.: 24.07.2007. Опубл.: 10.01.2008. — Бюл. №1.
4. Слущкий Л.И. Биохимия нормальной и патологически измененной соединительной ткани. — Л.: Медицина, 1969. — 375 с.
5. Dodge G.R., Jimenez S.A. // *Osteoarthritis Cartilage*. — 2003. — Vol. 11, №6. — P. 424-432.
6. Gray R.G., Gottlieb N.L. // *Clin. Orthop. and Rel. Res.* — 1983. — №177. — P. 235-263.
7. Hedbom E., Hauselmann H.J. // *Cell. Mol. Life Sci.* — 2002. — Vol. 59. — P. 45-53.
8. Lippiello L. // *Osteoarthritis Cartilage*. — 2003. — Vol. 11, №5. — P. 335-342.
9. Mroz P.J., Silbert J.E. // *Biochem. J.* — 2003. — Vol. 376. — P. 511-515.
10. Richy F., Bruyere O., Ethgen O. et al. // *Arch. Intern. Med.* — 2003. — Vol. 14, №163 (13). — P. 1514-1522.
11. White S., Wong S.H. // *Clin. Chem.* — 1998. — Vol. 44, №5. — P. 1110-1123.

УДК 616.72:612.398.145.3:611.08

ВЛИЯНИЕ КОМБИНАЦИЙ ГЛЮКОЗАМИНА ГИДРОХЛОРИДА С ПАРАЦЕТАМОЛОМ И ДИКЛОФЕНАКОМ НАТРИЯ НА ОБМЕН ГЛИКОЗАМИНОГЛИКАНОВ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

В.А.Туляков

Комплексный анализ параметров метаболизма гликозаминогликанов в суставном хряще и в сыворотке крови у экспериментальных белых крыс с кортикостероидной дистрофией, пролеченных композициями глюкозамина гидрохлорида с парацетамолом и диклофенаком натрия в соотношениях 25:25:4; 33:16:4; 40:10:4 и 53:6:4 (при соотношениях глюкозамина гидрохлорида и парацетамола соответственно 1:1; 2:1; 4:1 и 8:1) показал, что все указанные комбинации существенным образом активируют анаболические и подавляют катаболические направления метаболизма гликозаминогликанов соединительной ткани. Отмечено, что степень благоприятного действия на показатели обмена гликозаминогликанов незначительно увеличивалась с повышением доли глюкозамина гидрохлорида в комбинации.

UDC 616.72:612.398.145.3:611.08

THE INFLUENCE OF COMBINATIONS OF GLUCOSAMINE HYDROCHLORIDE, PARACETAMOL AND SODIUM DICLOFENAC ON GLYCOSAMINOGLYCANS METABOLISM IN THE EXPERIMENT

V.O.Tulyakov

The complex analysis of parameters of glycosaminoglycans metabolism in an articular cartilage and in the blood serum in the experimental white rats with steroidal dystrophy treated by combinations of glucosamine hydrochloride with paracetamol and sodium diclofenac in the ratios of 25:25:4; 33:16:4; 40:10:4 and 53:6:4 (in the ratios of glucosamine hydrochloride and paracetamol of 1:1; 2:1; 4:1 and 8:1, respectively) has shown that all the combinations mentioned activate anabolic and inhibit catabolic directions in the metabolism of glycosaminoglycans of the connective tissue substantially. The degree of the favourable action on the indexes of glycosaminoglycans metabolism has been shown to increase insignificantly with the increase of the amount of glucosamine hydrochloride in the combination.

ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ МАТЕРІАЛІВ ДО ПУБЛІКАЦІЇ В ЖУРНАЛІ “ВІСНИК ФАРМАЦІЇ”

Загальні положення

Журнал “Вісник фармації” публікує оригінальні статті, присвячені теоретичним та практичним досягненням у галузі фармації.

До розгляду приймаються оригінальні статті (до 8 сторінок), присвячені проблемам управління та економіки фармації, синтезу, аналізу, технології, дослідженню біологічної активності фізіологічно активних речовин та лікарських препаратів, експериментальній та клінічній фармакології, що містять теоретичні або експериментальні результати досліджень, які не були опубліковані раніше. Рукописи редакція направляє двом рецензентам, після оцінки яких приймається рішення відносно можливості опублікування статті.

Редакція залишає за собою право редакційної правки статті (літературної редакції).

Статті, відіслані авторам на виправлення, повинні бути повернені до редакції не пізніше ніж через 2 місяці після одержання. При перевищенні зазначеного строку рукопис буде перереєстрований як такий, що надійшов знову з відповідною зміною дати його виходу у світ. В авторській коректурі допускається виправлення лише помилок набору.

Згідно з постановою Президії Вищої атестаційної комісії України “Про підвищення вимог до фахових видань, внесених до переліків ВАК України” статті повинні містити такі елементи: постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями; аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор, виділення невирішених раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується означена стаття; формулювання цілей статті (постановка завдання); виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів; висновки з даного дослідження і перспективи подальших розробок у даному напрямку.

Представлення статей

Статті подаються до редакції у двох екземплярах і супроводжуються направленням від організації, в якій виконана робота, на ім'я головного редактора та експертним висновком, який дозволяє відкрити публікацію. Другий екземпляр статті підписується всіма авторами.

До рукопису додається дискета у форматі MS Word, яка містить ідентичний матеріал.

До статті на окремому аркуші додаються відомості про авторів, які містять: учене звання, учений ступінь; прізвище, ім'я та по батькові (повністю); місце роботи та посаду, яку обіймає автор; адресу для листування, номери телефонів і факсів, E-mail.

Додатково може бути вислана електронна версія рукопису (адреса: press@ukrfa.kharkov.ua)

Оформлення рукописів

Текст статті друкується кеглем №14 через 1,5 інтервали на аркуші формату А4 (ширина полів: зліва — 3 см, справа — 1 см, зверху та знизу — по 2 см) і починається з таких даних: УДК, назви статті, ініціалів та прізвищ всіх авторів, назви організацій, в яких виконана робота.

Автори повинні дотримуватись загального плану побудови статті.

1. Вступ. Містить короткий огляд раніше надрукованих робіт у досліджуваній галузі, зазначається актуальність тематики, мета роботи.

2. Експериментальна частина (Матеріали та методи). Містить описання використаних або розроблених методик, приладів та умов вимірювання. В хімічних методиках вказують кількість реагентів у мольних та масових одиницях (для каталізаторів — масу та мольні відсотки), об'єми розчинників, кількість та виходи одержаних сполук. Для всіх вперше синтезованих сполук повинні бути наведені дані елементного аналізу або мас-спектра високого розрізнення. В емпіричних брутто-формулах елементи розміщують за системою Chemical Abstracts: C, H та далі згідно з латинським алфавітом.

3. Результати та їх обговорення. Містять результати досліджень, зроблених автором. Зміст роботи необхідно викладати ясно та стисло, уникаючи відомих положень, повторення результатів у тексті, таблицях і рисунках. Для хімічних сполук, вперше описаних у статті, або тих, що є основним об'єктом дослідження, крім формули наводиться повна назва згідно з номенклатурою IUPAC.

4. Висновки.

5. Перелік використаної літератури, розташованої за алфавітом (спочатку кирилиця, потім — латинський шрифт). Пристатейний список літератури повинен містити публікації за останні 10 років. Більш ранні публікації допускаються лише в особливих випадках; 60% літературних джерел повинні бути іноземною мовою.

5.1. На кожен роботу у списку літератури повинна бути зроблена відсилка в тексті рукопису.

5.2. Якщо стаття написана одним, двома, трьома або чотирма авторами, вказують всіх авторів і розміщують їх прізвища за алфавітом, починаючи з прізвища першого автора.

5.3. Якщо стаття написана колективом авторів, яких більше чотирьох, то наводять прізвища трьох авторів, а далі пишуть: “та ін.”

Приклади: Логачев В.К. // Вісник фармації. — 2002. — №2 (30). — С. 50-51.

Garg R., Kurup A., Hansch C. // Crit. Rev. Toxicol. — 2001. — Vol. 31, №2. — P. 223-245.

Erdlenbruch B., Pekrun A., Schiffmann H. et al. // Med. Pediatr. Oncol. — 2002. — Vol. 38, №5. — P. 349-352.

5.4. У статтях зі збірників вказують вихідні дані у такій послідовності:

Приклад: Заморський І.І., Кметь О.Г. // Тези доп. наук. конф. “Вікові аспекти чутливості організму до ксенобіотиків”. — Чернівці: Медик, 2002. — С. 6.

5.5. Вихідні дані монографій вказують у такому порядку:

Приклади: Палій Г.К. Антисептики у профілактиці і лікуванні інфекцій. — К.: Здоров'я, 1997. — 193 с.

Андронати С.А. Гидазепам. — К.: Наукова думка, 1992. — 200 с.

5.6. У монографіях, написаних колективом від двох до чотирьох авторів, вказуються прізвища всіх авторів. Така монографія у бібліографічному списку розміщується в алфавітному порядку за прізвищем першого автора.

Приклад: Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабиш П.Н. Статистические методы в медико-биологических ис-

следованиях с использованием Excel. — К.: МОРИОН, 2000. — 320 с.

5.7. Монографії, написані колективом більше чотирьох авторів, розміщують у списку літератури за прізвищем першого автора, потім наводять прізвища ще двох авторів, а далі пишуть: “та ін.” Назву книги та її вихідні дані оформляють у відповідності до п. 5.5.

5.8. У монографіях іноземних авторів, виданих російською мовою, після заголовка книги ставлять двокрапку і вказують прізвище автора та з якої мови зроблено переклад.

5.9. Титульних редакторів книг (вітчизняних та іноземних) вказують слідом за заголовком книги через косу риску після слів: “Под ред., Ed., Hrsrg.” (відповідно до видань російською, англійською та німецькою мовами). Ініціали проставляють перед прізвищем редактора.

Приклади: Витворг Дж.А., Лоренс Дж.Р. Руководство по нефрологии: Пер с англ. — М.: Медицина, 2000. — 485 с.

Терапевтический справочник Вашингтонского университета: Пер. с англ./ Под ред. М. Вудли, А. Уэлана. — М.: Практика, 1995. — 832 с.

5.10. При описанні дисертації та автореферату дисертації проставляють послідовно такі вихідні дані:

Приклади: Тихонов А.И. Разработка технологии и исследование лекарственных форм с фенольными соединениями прополиса: Автореф. дис. ... д-ра фарм. наук. — Х., 1983. — 45 с.

Коваленко С.М. Синтез, будова та властивості дво- і триланкових ансамблів циклів з термінальними кумариновими ланками: Дис. ... д-ра хім. наук. — Х., 1993. — 452 с.

5.11. Опис авторських свідоцтв і патентів здійснюють у такій послідовності:

Приклади: А.с. 1489778 СССР, МКИ³ А 61 К 31/425 // Открытия. Изобретения. — 1989. — №24.

Пат. 5925616 США, МКИ⁶ А 61 К 38/00, А 61 К 31/535. — Оpubл.: 20.07.99; НКИ 514/2.

5.12. Опис депонованих рукописів здійснюють таким чином:

Приклад: Гайдукевич А.Н., Свечникова Е.Н., Костина Т.А. // Деп. в УкрНИИТИ 19.02.90. №266-Ук90 (Харьк. гос. фарм. ин-т). — Х., 1990. — 4 с.

5.13. Опис електронних ресурсів здійснюють згідно з правилами, представленими у бюлетені ВАК України.

Представлені приклади наведені у виданні “Бюлетень ВАК України”. — 2009. — №5. — С. 30.

Приклади: Богомольний Б. Р. Медицина екстремальних ситуацій [Електронний ресурс]: навч. посіб. для студ. мед. вузів III-IV рівнів акредитації / Б. Р. Богомольний, В. В. Кононенко, П. М. Чуев. — 80 Min /

700 МВ. — Одеса : Одес. мед. ун-т, 2003. — (Бібліотека студента-медика) — 1 електрон. опт. диск (CD-ROM); 12 см. — Систем. вимоги: Pentium; 32 Mb RAM; Windows 95, 98, 2000, XP; MS Word 97-2000. — Назва з контейнера.

Розподіл населення найбільш численних національностей за статтю та віком, шлюбним станом, мовними ознаками та рівнем освіти [Електронний ресурс]: за даними Всеукр. перепису населення 2001 р. / Держ. ком. статистики України; ред. О. Г. Осауленко. — К.: CD-вид-во “Інфодиск”, 2004. — 1 електрон. опт. диск (CD-ROM); кольор.; 12 см. — (Всеукр. перепис населення, 2001). — Систем. вимоги: Pentium-266; 32 Mb RAM; CD-ROM Windows 98/2000/NT/XP. — Назва з титул. екрану.

Бібліотека і доступність інформації у сучасному світі: електронні ресурси в науці, культурі та освіті: (підсумки 10-ї Міжнар. конф. “Крим-2003”) [Електронний ресурс] / Л. Й. Костенко, А. О. Чекмарьов, А. Г. Бровків, І. А. Павлуша // Бібліотечний вісник. — 2003. — № 4. — С. 43. — Режим доступу до журн.: <http://www.nbuv.gov.ua/articles/2003/03klinko.htm>.

Стаття супроводжується трьома рефератами українською, російською та англійською мовами у вигляді розширеної анотації обсягом 2/3 сторінки машинописного тексту, які повинні містити індекс УДК, назву статті, ініціали та прізвища всіх авторів.

Формули сполук подаються окремими файлами у форматі Corel Draw 10; Chem Win, ISISdraw; діаграми та рисунки — у форматі Excel або Corel Draw 10; рисунки у вигляді фотографій можуть бути представлені файлами TIFF 300-600dpi Gray Scale (256 градаций сірого). Ширина графічного матеріалу повинна бути розміром 8,4 см або 17,4 см. Зображення на рисунках та в таблицях структурних формул небажано.

У статтях повинна використовуватись система одиниць СІ.

Рисунки та підписи до них виконують окремо один від одного; підписи до всіх рисунків статті подаються на окремому аркуші. На зворотному боці кожного рисунка простим олівцем вказується його номер та назва статті, а в разі необхідності — верх і низ.

Таблиці повинні бути надруковані на окремих аркушах і мати нумерацію і заголовки. На полях рукопису необхідно вказати місце розміщення рисунків і таблиць. Інформація, наведена у таблицях і на рисунках, не повинна дублюватися.

Список літератури оформляється у відповідності до ДГСТу 7.1-84, а скорочення слів і словосполучень — у відповідності з ДГСТ 7.12-77 та 7.11-78. Рукописи, оформлені без дотримання вказаних правил, редакція не реєструє та не повертає авторам.

АВТОРСЬКИЙ ПОКАЖЧИК СТАТЕЙ ЖУРНАЛУ “ВІСНИК ФАРМАЦІЇ” ЗА 2009 РІК

Абдулкафарова Е.Р. — №4. — с. 23-25.	Довженко І.А. — №3. — с. 38-40.	Подгайна М.В. — №1. — с. 50-53.
Авада С. — №2. — с. 20-23.	Дорохова Л.П. — №1. — с. 78-81.	Половко Н.П. — №4. — с. 39-41.
Аверіна Т.В. — №3. — с. 71-75.	Дроздова О.О. — №1. — с. 54-57.	Прокопенко Ю.С. — №1. — с. 15-18.
Александров О.М. — №4. — с. 16-19.	Євсєєва Л.В. — №3. — с. 3-6;	Пуляєв Д.С. — №4. — с. 79-81.
Александрова К.В. — №1. — с. 3-6.	Євсєєва Л.В. — №4. — с. 50-53.	Ратушний С.В. — №2. — с. 60-63.
Алексєєва Т.В. — №2. — с. 12-15.	Євтієєва О.А. — №2. — с. 16-19.	Романенко М.І. — №1. — с. 3-6;
Антонова Л.В. — №4. — с. 31-34.	Єгоров І.А. — №2. — с. 60-63.	№3. — с. 3-6.
Артюх Т.О. — №2. — с. 64-66.	Єрмоєнко Т.І. — №1. — с. 46-49;	Романенко Н.І. — №1. — с. 67-70.
Асланьянц А.А. — №2. — с. 60-63.	№2. — с. 71-74;	Романова С.В. — №2. — с. 24-26.
Ахмад О.В. — №4. — с. 61-63.	№4. — с. 58-60.	Ромась К.П. — №4. — с. 26-30.
Банна Н.І. — №1. — с. 7-9;	Журавель І.О. — №2. — с. 31-34.	Руденко В.П. — №3. — с. 27-29.
№2. — с. 3-7.	Зайцев О.І. — №1. — с. 33-35;	Савченко В.М. — №2. — с. 3-7.
Банний І.П. — №1. — с. 7-9;	№4. — с. 31-34.	Сагайдак- Нікітюк Р.В. — №3. — с. 52-55.
№2. — с. 3-7.	Зайченко Г.В. — №1. — с. 58-62.	Самура Б.А. — №1. — с. 67-70.
Баранова І.І. — №1. — с. 27-29;	Запорожська С.М. — №1. — с. 27-29.	Свєчнікова О.М. — №1. — с. 7-9;
№2. — с. 40-42;	Зборовська Т.В. — №4. — с. 50-53.	№4. — с. 5-8.
№3. — с. 46-48;	Зубков В.О. — №3. — с. 7-10.	Сєврюков О.В. — №3. — с. 27-29.
№4. — с. 46-49.	Зупанець І.А. — №2. — с. 75-78.	Сєргєєва О.Ю. — №4. — с. 42-45.
Башура О.Г. — №4. — с. 39-41,	Іванченко Д.Г. — №1. — с. 3-6.	Сидоренко Л.В. — №2. — с. 12-15.
с. 46-49.	Ільїна Т.В. — №4. — с. 23-25.	Сидорова І.В. — №1. — с. 71-74.
Баярка С.В. — №1. — с. 19-22;	Канаан Х.М. — №2. — с. 20-23.	Сирова Г.О. — №1. — с. 46-49.
№3. — с. 23-26;	Карпенко Л.А. — №3. — с. 20-22.	Скрипник- Тихонов Р.І. — №4. — с. 42-45.
№4. — с. 20-22.	Карпенко О.В. — №1. — с. 71-74.	Тихонов Д.П. — №3. — с. 34-37.
Бєздітко К.П. — №4. — с. 79-81.	Карпова С.П. — №3. — с. 16-19.	Степаненко С.В. — №2. — с. 43-45.
Бєзчаснюк О.М. — №4. — с. 50-53.	Карпушина С.А. — №1. — с. 19-22;	Тєрнінко І.І. — №4. — с. 16-19.
Бєленічев І.Ф. — №1. — с. 71-74;	№3. — с. 23-26;	Тихонов О.І. — №1. — с. 23-26,
№3. — с. 3-6.	№4. — с. 20-22.	с. 30-32,
Бисала Є.І. — №2. — с. 16-19.	Кисличенко В.С. — №2. — с. 27-30;	с. 36-40;
Біліченко О.В. — №3. — с. 71-75.	№4. — с. 16-19.	с. 35-39;
Блажєєвський М.Є. — №3. — с. 16-19.	Кіреєв І.В. — №3. — с. 64-67.	№2. — с. 46-51,
Бойко М.М. — №1. — с. 33-35;	Книш Є.Г. — №2. — с. 8-11.	с. 56-59;
№4. — с. 31-34.	Коваленко С.І. — №1. — с. 71-74.	№3. — с. 30-33,
Болотов В.В. — №4. — с. 5-8.	Коваленко С.М. — №4. — с. 50-53.	с. 60-63,
Бондар В.С. — №1. — с. 19-22;	Ковальов С.В. — №2. — с. 24-26;	с. 71-75;
№3. — с. 23-26;	№4. — с. 9-11.	№4. — с. 26-30,
№4. — с. 20-22.	Ковальова А.М. — №4. — с. 12-15,	с. 42-45.
Бондаренко О.В. — №4. — с. 26-30.	с. 23-25.	Тихонова С.О. — №2. — с. 56-59;
Бреусова С.В. — №3. — с. 41-45.	Ковпак Л.А. — №1. — с. 15-18.	№4. — с. 42-45.
Бурд Н.Б. — №1. — с. 75-77.	Колісник С.В. — №4. — с. 5-8.	Толочко В.М. — №2. — с. 64-66,
Буряк В.П. — №2. — с. 8-11.	Комісаренко А.М. — №4. — с. 12-15,	с. 71-74;
Буряк М.В. — №4. — с. 35-38.	с. 23-25.	№4. — с. 61-63.
Василін В.Ю. — №2. — с. 64-66.	Кондратюк Н.А. — №2. — с. 52-55.	№1. — с. 23-26;
Вєдєрнікова І.О. — №3. — с. 38-40.	Корнієнко В.І. — №1. — с. 67-70.	№2. — с. 35-39.
Вішньєвська Л.І. — №1. — с. 10-14.	Кошова О.Ю. — №4. — с. 79-81.	№3. — с. 68-70;
Владимирова І.М. — №2. — с. 27-30.	Кошовий О.М. — №4. — с. 12-15.	№4. — с. 72-75.
Волкової В.А. — №3. — с. 76-78;	Кравченко К.О. — №3. — с. 79-81.	Українець І.В. — №2. — с. 12-15.
№4. — с. 76-78.	Криворучко О.В. — №2. — с. 20-23.	Унгурян Л.М. — №1. — с. 36-40;
Волянська Н.П. — №1. — с. 63-66;	Крїсанова Н.В. — №1. — с. 3-6;	№3. — с. 60-63.
№2. — с. 79-82.	№3. — с. 3-6	Фєдосєєва А.О. — №3. — с. 52-55.
Воронїна Л.М. — №3. — с. 7-10.	Кулдіркаєва К.В. — №4. — с. 64-67.	Харченко Д.С. — №2. — с. 75-78.
Гайдуківа О.О. — №4. — с. 42-45.	Лєвачкова Ю.В. — №3. — с. 30-33.	Хмельницька О.А. — №4. — с. 61-63.
Галїї Л.В. — №2. — с. 64-66;	Лєвітін Є.Я. — №3. — с. 38-40.	Хохленкова Н.В. — №4. — с. 35-38.
№3. — с. 49-51;	Лїсовий В.М. — №1. — с. 46-49.	Цапко Т.О. — №3. — с. 7-10.
№4. — с. 54-57.	Лук'янова Л.В. — №3. — с. 76-78.	Черкашина А.В. — №4. — с. 9-11.
Галузїнська Л.В. — №3. — с. 7-10.	Мамєдова С.О. — №2. — с. 31-34;	Чорна Н.А. — №1. — с. 30-32.
Гамуля О.В. — №4. — с. 9-11.	№3. — с. 27-29.	Чуєшов В.І. — №2. — с. 43-45;
Гаркавцева О.А. — №3. — с. 11-15.	Мартїнов А.В. — №1. — с. 63-66;	№3. — с. 34-37;
Георгїянц В.А. — №1. — с. 7-9,	№2. — с. 79-82.	№4. — с. 79-81.
с. 15-18;	Мартїнюк О.О. — №1. — с. 3-6.	Чушенко В.М. — №2. — с. 46-51;
№2. — с. 3-7,	Мєрзлїкін С.І. — №2. — с. 52-55.	№3. — с. 11-15.
с. 16-19.	Мнушко З.М. — №2. — с. 67-70.	№2. — с. 75-78.
Гладух Є.В. — №4. — с. 31-34.	Нємченко А.С. — №1. — с. 50-53.	Шєбеко С.К. — №2. — с. 56-59.
Глушенко М.В. — №1. — с. 67-70.	Нєстєрова Н.О. — №1. — с. 71-74.	Шєремєтьєва А.В. — №2. — с. 56-59.
Гриценко І.С. — №3. — с. 7-10.	Олійник С.В. — №2. — с. 46-51.	Шєстопал О.А. — №1. — с. 41-45.
Грубник І.М. — №1. — с. 27-29.	Павлїї О.І. — №2. — с. 31-34;	Шитєєва Т.О. — №2. — с. 60-63.
Грудько В.О. — №2. — с. 52-55.	№3. — с. 27-29.	Шнїшкіна І.В. — №4. — с. 61-63.
Грудько І.В. — №4. — с. 12-15.	Панасенко О.І. — №2. — с. 8-11.	Шпичак О.С. — №1. — с. 23-26.
Губарь С.М. — №1. — с. 15-18;	Панасенко Т.О. — №2. — с. 8-11.	Юр'єва Г.Б. — №4. — с. 42-45.
№2. — с. 27-30.	Панфілова Г.Л. — №3. — с. 56-59.	Яковлева Л.В. — №3. — с. 60-63;
Губїн Ю.І. — №4. — с. 50-53.	Парченко В.В. — №2. — с. 8-11.	№4. — с. 68-71.
Гудзенко О.П. — №4. — с. 64-67.	Пастухов О.О. — №4. — с. 68-71.	Ярних Т.Г. — №3. — с. 11-15;
Дем'яненко В.Г. — №3. — с. 41-45.	Пєстун І.В. — №2. — с. 67-70.	№4. — с. 35-38.
Дем'яненко Д.В. — №3. — с. 41-45.	Підпружников Ю.В. — №1. — с. 41-45.	Яссїн А. — №2. — с. 20-23.
Дмитрїєвський Д.І. — №2. — с. 52-55;		

ЗМІСТ

ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ	3
ТЕОРЕТИЧНІ АСПЕКТИ РОЗРОБКИ ПРОЕКТУ МЕТОДИЧНИХ РЕКОМЕНДАЦІЙ “ВИМОГИ ДО ВИГОТОВЛЕННЯ НЕСТЕРИЛЬНИХ ГОМЕОПАТИЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В УМОВАХ АПТЕК” О.І.Тихонов, С.О.Тихонова, О.О.Гайдукова, Г.Б.Юр’єва, В.П.Черненко	3
РОЗРОБКА СКЛАДУ МАЗІ ДЛЯ ІНТРАМАМАРНОГО ЗАСТОСУВАННЯ У ВЕТЕРИНАРНІЙ МЕДИЦИНІ НА ПІДСТАВІ РЕОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ Н.В.Тоцька, Т.Г.Ярних, О.А.Гаркавцева	7
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ ФІЗИКО-МЕХАНІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ГЕЛІВ НА ОСНОВІ МОДИФІКОВАНОГО ГЕЛЕУТВОРЮВАЧА “АМАЗЕ ХТ” І.І.Баранова, О.Г.Башура	10
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ОСНОВНИХ ПАРАМЕТРІВ ЕКСТРАКЦІЇ КОРИ ДУБА. ПОВІДОМЛЕННЯ ІІ Н.В.Хохленкова, Т.Г.Ярних, М.В.Буряк	13
ВПЛИВ ТЕХНОЛОГІЇ НА ЯКІСТЬ АНТИГІСТАМІННИХ СУПОЗИТОРІЇВ ДЛЯ ДІТЕЙ З ЛОРАТАДИНУ ГІДРОХЛОРИДОМ І.В.Білошицька, О.І.Тихонов, М.О.Казарінов	16
СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН	19
ЛІПОФІЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ ЕТИЛОВИХ ЕСТЕРІВ N-(2-ОКСОІНДОЛІНІЛІДЕН-3)-2-ОКСАЦЕТИЛ-АМІНОКИСЛОТ С.В.Колісник, О.М.Свечнікова, В.В.Болотов	19
КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ АМПІЦИЛІНУ ТРИГІДРАТУ КІНЕТИЧНИМ МЕТОДОМ М.Є.Блажеевський, С.П.Карпова	23
ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІПОФІЛЬНИХ ФРАКЦІЙ ТРАВИ ЛЯДВЕНЦЯ УКРАЇНСЬКОГО ТА ПОЛЬОВОГО С.В.Ковальов	27
ІЗОЛЮВАННЯ ПІРАЗИДОЛУ З БІОЛОГІЧНОГО МАТЕРІАЛУ АМФІПРОТОННИМИ РОЗЧИННИКАМИ С.В.Баюрка, С.А.Карпушина, В.І.Степаненко	32
ХІМІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ПРЕПАРАТУ “НАФАТРИН” У ВИГЛЯДІ СТОМАТОЛОГІЧНИХ ЛІКУВАЛЬНИХ ДИСКІВ Ю.С.Маслій, І.А.Єгоров, О.І.Гризодуб, І.М.Грубник	36
ОРГАНІЗАЦІЯ ТА ЕКОНОМІКА ФАРМАЦІЇ	39
АНДРАГОГІЧНІ ЗАСАДИ ОРГАНІЗАЦІЇ НАВЧАННЯ СПЕЦІАЛІСТІВ ФАРМАЦІЇ В.М.Толочко, Л.В.Галій	39
МОДЕЛЮВАННЯ ПРОЦЕСУ РОЗПОДІЛУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В АПТЕЧНІЙ РОЗДРІБНІЙ МЕРЕЖІ В.В.Трохимчук, М.С.Пономаренко, С.Г.Убогов, К.В.Вовк	43
МОТИВАЦІЯ ПРОВІЗОРІВ ЯК СКЛАДОВА РЕАЛІЗАЦІЇ СТРАТЕГІЧНОГО ПЛАНУ АПТЕЧНОГО ПІДПРИЄМСТВА О.В.Тутутченко, І.В.Пестун, З.М.Мнушко	47
ФАРМАКОЕКОНОМІЧНА ОЦІНКА ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ З УРАХУВАННЯМ ПОБІЧНИХ РЕАКЦІЙ О.М.Євтушенко	51
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ФАРМАКОЛОГІЯ	55
ПОШУК КОРЕКТОРІВ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ МІОКАРДА В РЯДУ ПОХІДНИХ D-(+)-ГЛЮКОЗАМІНУ І.А.Зупанець, А.М.Семенов, С.Г.Ісаєв	55
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ РЕПАРАТИВНОЇ ТА ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ МАЗІ “ФІЛЕТОЛ” Л.В.Яковлева, Є.О.Ковальова, В.В.Ковальов, Ахмад Ібрагім Салейман	59
ВИВЧЕННЯ АНТИЕКСУДАТИВНОЇ АКТИВНОСТІ РОСЛИННИХ ЗБОРІВ З ГРИЦИКАМИ ЗВИЧАЙНИМИ О.О.Добра, Б.А.Самура	62
ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ДЕЯКИХ РОСЛИННИХ ЕКСТРАКТІВ НА ЕКСУДАТИВНУ ФАЗУ ЗАПАЛЕННЯ, ВИКЛИКАНОГО ВВЕДЕННЯМ РІЗНИХ ФЛОГОГЕНІВ Л.М.Вороніна, Г.Б.Кравченко, А.Л.Загайко, Л.В.Упир, В.П.Попович	66
ВПЛИВ КОМПОЗИЦІЇ НА ОСНОВІ АМІНОЦУКРІВ — ПОХІДНИХ ГЛЮКОЗАМІНУ ТА ФЛАВОНОЇДУ КВЕРЦЕТИНУ НА АЛЬТЕРАТИВНЕ І ПРОЛІФЕРАТИВНЕ ЗАПАЛЕННЯ К.О.Зупанець, І.А.Отрішко	69
ДОСЛІДЖЕННЯ НЕЙРОТРОПНОЇ АКТИВНОСТІ РОСЛИННИХ ЗБОРІВ З СОБАЧОЮ КРОПИВОЮ П’ЯТИЛОПАТЕВОЮ О.Ю.Крутченко, Б.А.Самура	72
ВПЛИВ КОМБІНАЦІЙ ГЛЮКОЗАМІНУ ГІДРОХЛОРИДУ З ПАРАЦЕТАМОЛОМ І ДИКЛОФЕНАКОМ НАТРІЮ НА ОБМІН ГЛІКОЗАМІНОГЛІКАНІВ В ЕКСПЕРИМЕНТІ В.О.Туляков	76
ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ МАТЕРІАЛІВ ДО ПУБЛІКАЦІЇ В ЖУРНАЛІ “ВІСНИК ФАРМАЦІЇ”	80
АВТОРСЬКИЙ ПОКАЖЧИК СТАТЕЙ ЖУРНАЛУ “ВІСНИК ФАРМАЦІЇ” ЗА 2009 РІК	82

Адреса для листування: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, Національний фармацевтичний університет, редакція журналу “Вісник фармації”, тел./факс (57) 706-30-63; E-mail:press@ukrfa.kharkov.ua.
Передплатні індекси: для індивідуальних передплатників — 74102; для підприємств — 74103.

Свідоцтво про державну реєстрацію серія КВ №14938-3910ПР від 04.02.2009 р.

Підписано до друку 03.03.2010 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

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗРАБОТКИ ПРОЕКТА МЕТОДИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ "ТРЕБОВАНИЯ К ИЗГОТОВЛЕНИЮ НЕСТЕРИЛЬНЫХ ГОМЕОПАТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В УСЛОВИЯХ АПТЕК" А.И.Тихонов, С.А.Тихонова, Е.А.Гайдуклова, А.Б.Юрьева, В.П.Черненко	3
РАЗРАБОТКА СОСТАВА МАЗИ ДЛЯ ИНТРАМАММАРНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В ВЕТЕРИНАРНОЙ МЕДИЦИНЕ НА ОСНОВАНИИ РЕОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ Н.В.Тотская, Т.Г.Ярных, О.А.Гаркавцева	7
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ФИЗИКО-МЕХАНИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ГЕЛЕЙ НА ОСНОВЕ МОДИФИЦИРОВАННОГО ГЕЛЕОБРАЗОВАТЕЛЯ "АМАЗЕ ХТ" И.И.Баранова, А.Г.Башура	10
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ОСНОВНЫХ ПАРАМЕТРОВ ЭКСТРАКЦИИ КОРЫ ДУБА. СООБЩЕНИЕ II Н.В.Хохленкова, Т.Г.Ярных, М.В.Буряк	13
ВЛИЯНИЕ ТЕХНОЛОГИИ НА КАЧЕСТВО АНТИГИСТАМИННЫХ СУППОЗИТОРИЕВ ДЛЯ ДЕТЕЙ С ЛОРАТАДИНА ГИДРОХЛОРИДОМ И.В.Белошицкая, А.И.Тихонов, Н.А.Казаринов	16
ЛИПОФИЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ЭТИЛОВЫХ ЭФИРОВ N-(2-ОКСОИНДОЛИЛИДЕН-3)-2-ОКСИАЦЕТИЛ-АМИНОКИСЛОТ С.В.Колесник, Е.Н.Свечникова, В.В.Болотов	19
КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ АМПИЦИЛЛИНА ТРИГИДРАТА Н.Е.Блажеевский, С.П.Карпова	23
ИССЛЕДОВАНИЕ ЛИПОФИЛЬНЫХ ФРАКЦИЙ ТРАВЫ ЛЯДВЕНЦА УКРАИНСКОГО И ПОЛЕВОГО С.В.Ковалев	27
ИЗОЛИРОВАНИЕ ПИРАЗИДОЛА ИЗ БИОЛОГИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА АМФИПРОТОННЫМИ РАСТВОРИТЕЛЯМИ С.В.Баярка, С.А.Карпушина, В.И.Степаненко	32
ХИМИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ПРЕПАРАТА "НАФТАТРИН" В ВИДЕ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЛЕЧЕБНЫХ ДИСКОВ Ю.С.Маслий, И.А.Егоров, А.И.Гриздуб, И.М.Грубник	36
АНДРАГОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ОРГАНИЗАЦИИ ОБУЧЕНИЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ФАРМАЦИИ В.М.Толочко, Л.В.Галий	39
МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОЦЕССА РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В АПТЕЧНОЙ РОЗНИЧНОЙ СЕТИ В.В.Трохимчук, Н.С.Пономаренко, С.Г.Убогов, Е.В.Вовк	43
МОТИВАЦИЯ ПРОВИЗОРОВ КАК СОСТАВЛЯЮЩАЯ РЕАЛИЗАЦИИ СТРАТЕГИЧЕСКОГО ПЛАНА АПТЕЧНОГО ПРЕДПРИЯТИЯ Е.В.Тутученко, И.В.Пестун, З.Н.Мнушко	47
ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ С УЧЕТОМ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ Е.Н.Евтушенко	51
ПОИСК КОРРЕКТОРОВ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МИОКАРДА В РЯДУ ПРОИЗВОДНЫХ D-(+)-ГЛЮКОЗАМИНА И.А.Зупанец, А.Н.Семенов, С.Г.Исаев	55
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ РЕПАРАТИВНОЙ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ МАЗИ "ФИЛЭТОЛ" Л.В.Яковлева, Е.А.Ковалёва, В.В.Ковалёв, Ахмад Ибрагим Салейман	59
ИЗУЧЕНИЕ АНТИЭКССУДАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ РАСТИТЕЛЬНЫХ СБОРОВ С ПАСТУШЬЕЙ СУМКОЙ Е.А.Добра, Б.А.Самура	62
ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ НЕКОТОРЫХ РАСТИТЕЛЬНЫХ ЭКСТРАКТОВ НА ЭКССУДАТИВНУЮ ФАЗУ ВОСПАЛЕНИЯ, ВЫЗВАННОГО ВВЕДЕНИЕМ РАЗНЫХ ФЛОГЕНОВ Л.М.Воронина, А.Б.Кравченко, А.Л.Загайко, Л.В.Упыр, В.П.Попович	66
ВЛИЯНИЕ КОМПОЗИЦИИ НА ОСНОВЕ АМИНОСАХАРОВ — ПРОИЗВОДНЫХ ГЛЮКОЗАМИНА И ФЛАВОНОИДА КВЕРЦЕТИНА НА АЛЬТЕРАТИВНОЕ И ПРОЛИФЕРАТИВНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ Е.А.Зупанец, И.А.Отришко	69
ИССЛЕДОВАНИЕ НЕЙРОТРОПНОЙ АКТИВНОСТИ РАСТИТЕЛЬНЫХ СБОРОВ С ПУСТЫРНИКОМ ПЯТИЛОПАСТНЫМ О.Ю.Крутченко, Б.А.Самура	72
ВЛИЯНИЕ КОМБИНАЦИЙ ГЛЮКОЗАМИНА ГИДРОХЛОРИДА С ПАРАЦЕТАМОЛОМ И ДИКЛОФЕНАКОМ НАТРИЯ НА ОБМЕН ГЛИКОЗАМИНОГЛИКАНОВ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ В.А.Туляков	76

CONTENTS

THEORETICAL ASPECTS OF DEVELOPING THE METHODOLOGICAL RECOMMENDATIONS PROJECT "REQUIREMENTS FOR THE FORMULATION OF NON-STERILE HOMOEOPATHIC MEDICINES IN CONDITIONS OF CHEMIST'S SHOPS" O.I.Tikhonov, S.O.Tikhonova, O.O.Gaydukova, G.B.Yuryeva, V.P.Chernenko	3
DEVELOPMENT OF THE OINTMENT COMPOSITION FOR INTRAMAMMARY APPLICATION IN VETERINARY MEDICINE ON THE BASIS OF RHEOLOGICAL RESEARCH N.V.Totskaya, T.G.Yarnykh, O.A.Garkavtseva	7
THE EXPERIMENTAL STUDY OF PHYSICAL AND MECHANICAL PROPERTIES OF GELS BASED ON "AMAZE XT" MODIFIED GEL AGENT I.I.Baranova, A.G.Bashura	10
EXPERIMENTAL GROUNDING OF BASIC PARAMETERS OF OAK BARK EXTRACTION. REPORT II N.V.Khokhlenkova, T.G.Yarnykh, M.V.Buryak	13
THE INFLUENCE OF FORMULATION ON THE QUALITY OF ANTIHISTAMINIC SUPPOSITORIES FOR CHILDREN WITH LORATADINE HYDROCHLORIDE I.V.Beloshitskaya, O.I.Tikhonov, M.O.Kazarinov	16
LYPOPHILIC PROPERTIES OF N-(2-OXOINDOLINILIDEN-3)-2-OXYACETYL-AMINO ACIDS ETHYL ESTERS S.V.Kolesnik, O.M.Svechnikova, V.V.Bolotov	19
QUANTITATIVE ANALYSIS OF AMPICILLINE TRIHYDRATE M.Ye.Blazheevskiy, S.P.Karpova	23
INVESTIGATION OF LIPOPHILIC FRACTIONS FROM LOTUS UCRAINICUS AND LOTUS ARVENSIS HERB S.V.Kovalyov	27
ISOLATION OF PYRAZIDOL FROM THE BIOLOGICAL MATERIAL BY AMPHIPROTONIC SOLVENTS S.V.Bayurka, S.A.Karpushina, V.I.Stepanenko	32
THE CHEMICAL ANALYSIS OF "NAPHTATRIN" MEDICINE IN THE FORM OF DENTAL MEDICINAL DISKS Yu.S.Masliy, I.A.Yegorov, O.I.Grizodub, I.M.Grubnik	36
ANDRAGOLOGICAL FUNDAMENTALS OF ORGANIZATION OF PHARMACY SPECIALISTS TRAINING V.M.Tolochko, L.V.Galiy	39
MODELING OF THE DRUG DISTRIBUTION PROCESS IN THE PHARMACY RETAIL NETWORK V.V.Trokhymchuk, M.S.Ponomarenko, S.G.Ubogov, K.V.Vovk	43
PHARMACISTS MOTIVATION AS A CONSTITUENT OF THE STRATEGIC PLAN REALIZATION OF A PHARMACY ENTERPRISE O.V.Tututchenko, I.V.Pestun, Z.M.Mnushko	47
FARMAKOECONOMICS ESTIMATION OF MEDICATIONS WITH SIDE EFFECTS O.M.Yevtushenko	51
THE SEARCH OF MYOCARDIUM INFLAMMATORY DISEASES PROOF-READERS IN THE LINE OF D-(+)-GLUCOSAMINE DERIVATIVES I.A.Zupanets, A.M.Semenov, S.G.Isaev	55
THE EXPERIMENTAL INVESTIGATION OF REPARATIVE AND ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITIES OF "FILETOL" OINTMENT L.V.Yakovleva, Ye.O.Kovalyova, V.V.Kovalyov, Ahmad Ibrahim Saleyman	59
INVESTIGATION OF THE ANTI-EXUDATIVE ACTIVITY OF HERBAL COMPOSITIONS WITH CAPSELLA BURSA PASTORIS O.O.Dobra, B.A.Samura	62
THE STUDY OF SOME PLANT EXTRACTS EFFECT ON THE EXUDATIVE PHASE OF INFLAMMATION INDUCED BY INTRODUCTION OF DIFFERENT PHLOGOGENES L.M.Voronina, G.B.Kravchenko, A.L.Zagaiko, L.V.Upyr, V.P.Popovich	66
THE INFLUENCE OF THE COMPOSITION CONTAINING AMINOSUGARS — DERIVATIVES OF GLUCOSAMINE AND QUERCETINE FLAVONOID ON ALTERATIVE AND PROLIFERATIVE INFLAMMATION K.O.Zupanets, I.A.Otrishko	69
THE STUDY OF THE NEUROTROPIC ACTIVITY OF THE EXTRACTS PREPARED FROM PLANT COLLECTIONS WITH LEONURUS QUINQUELOBATUS O.Yu.Krutchenko, B.A.Samura	72
THE INFLUENCE OF COMBINATIONS OF GLUCOSAMINE HYDROCHLORIDE, PARACETAMOL AND SODIUM DICLOFENAC ON GLYCOSAMINOGLYCANS METABOLISM IN THE EXPERIMENT V.O.Tulyakov	76