

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ВІСНИК 
ФАРМАЦІЇ

NEWS
OF PHARMACY

№3(59)2009

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

Редакційна рада:

С.А.Андронаті (Одеса), О.М.Біловол (Київ), Ю.Л.Волянський (Харків),
G.M.Kitanov (Sofia), О.І.Гризодуб (Харків), В.І.Грищенко (Харків),
О.П.Гудзенко (Луганськ), Д.І.Дмитрієвський (Харків), Т.Г.Калинюк (Львів),
Ю.М.Краснопольський (Харків), В.Й.Кресюн (Одеса), М.О.Лозинський (Київ),
І.А.Мазур (Запоріжжя), В.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 синтезу та аналізу біологічно активних речовин та лікарської рослинної сировини, розглянуті окремі напрямки досліджень організації та економіки фармації, представлені роботи з експериментальної фармакології, висвітлені питання технології лікарських препаратів, у тому числі і питання фармакокінетики. Для науковців, провізорів, лікарів, організаторів системи охорони здоров'я.

Рекомендовано Вченою радою Національного фармацевтичного університету
(протокол №1 від 28.08.2009 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)

СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН

Рекомендована д.х.н., професором І.С.Гриценком

УДК 547.857.4.057:615.076

СИНТЕЗ ТА ВИВЧЕННЯ АНТИОКСИДАНТНОЇ ДІЇ 8-R-ТІО-7-n-ХЛОРОБЕНЗИЛТЕОФІЛІНІВ

Л.В.Євсєєва, М.І.Романенко, Н.В.Крісанова, І.Ф.Беленічев

Запорізький державний медичний університет

Розроблені препаративні методи синтезу раніше неописаних 8-R-тіо-7-n-хлоробензилтеофілінів та вивчена їх антиоксидантна активність.

У процесах метаболізму в клітинах аеробних організмів постійно утворюються токсичні активні форми кисню, здатні ініціювати реакції вільно радикального окиснення (ВРО), що викликає пошкодження різних білків та пептидів [1, 11, 15], нуклеїнових кислот [7, 10, 14], ліпідів [8-20] та інших біомолекул. Значна частина цитотоксичної дії ВРО пов'язана з утворенням карбонільних сполук перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), які здатні утворювати аддукти з білками [20] та фосфоліпідами [13]. Доведено, що вільнорадикальні процеси відіграють суттєву роль у розвитку атеросклерозу, який є морфологічною основою ішемічної хвороби серця, інфаркту міокарда, цереброваскулярних хвороб (мозкового інсульту, хронічної ішемічної енцефалопатії тощо), низки порушень периферійного кровообігу та їх ускладнень [4, 9, 16]. При зазначених патологічних станах метаболічні зміни можуть бути повністю або

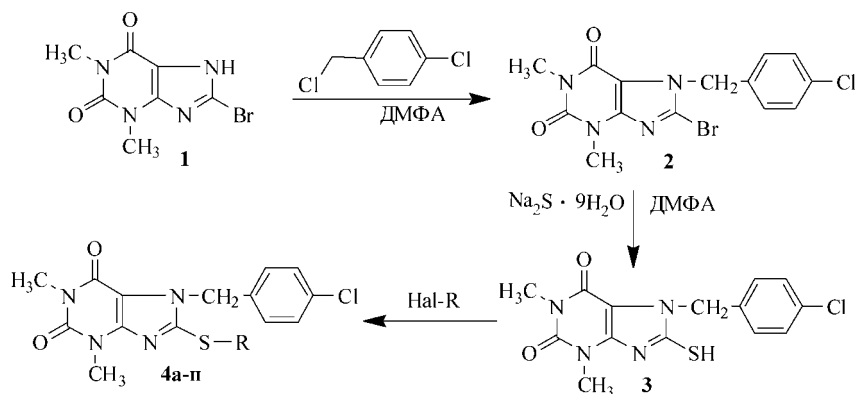
частково скориговані терапією антиоксидантами природного чи синтетичного походження.

В останні роки нами встановлено, що 1,8- та 7,8-дизаміщені похідні метильованих ксантинів виявляють значну антиоксидантну активність (АОА) [2, 3, 5, 6, 8] і є перспективними сполуками для створення оригінальних лікарських препаратів антиоксидантної дії.

Метою даної роботи є розробка простих лабораторних методів синтезу раніше неописаних 8-R-тіо-7-n-хлоробензилтеофілінів та вивчення їх АОА.

Як вихідну сполуку ми використали 8-бромо-7-n-хлоробензилтеофілін **2**, одержаний взаємодією 8-бромотеофіліну **1** [12] з n-хлоробензилхлоридом у ДМФА у присутності еквімолярної кількості NaHCO_3 (схема).

Кип'ятінням 8-бромоксантину **2** з подвійною кількістю $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ у ДМФА з високим виходом синтезований 7-n-хлоробензил-8-тіотеофілін **3**, у ПМР-спектрі якого реєструються сигнали: квартет при 7,5-7,34 м.ч., обумовлений резонансним поглинанням ароматичних протонів; синглет N7-метиленових протонів при 5,48 м.ч. та два інтенсивні синглети при 3,41 та 3,2 м.ч., які дово-

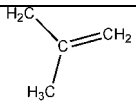
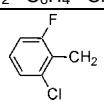
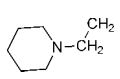
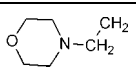


R = C_3H_7 -н, C_3H_7 -і, C_4H_9 -і, C_4H_9 -фтор, 2'-метилаіл, бензил, п-метилбензил, п-хлоробензил, 2'-фторо-6'-хлоробензил, п-фторобензил, п-нітробензил, β -фенетил, α -метилбензил, γ -фенілпропіл, β -(піперидиніл-1')етил, β -(морфолініл-4')етил, $(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$

Схема

Таблиця 1

ПМР-спектри сполук 3, 4а-п

Сполука	Хімічний зсув, δ , м.ч.						
	R	CH _{аром}	S-CH (CH ₂)	N ₇ CH ₂ (C., 2H)	NCH ₃ (C., 3H)	C-CH ₃	Інші
3	H	7,5-7,34 (кв, 4H)	—	5,48	3,41; 3,2	—	13,67 (пош.с., 1H), —SH
4а	C ₃ H ₇ —H	7,33-7,27 (кв, 4H)	3,24 (т, 2H)	5,38	3,47; 3,26	1,03 (т, 3H)	1,76 (м, 2H) —C—CH ₂ —C
4б	C ₃ H ₇ —i	7,29 (кв, 4H)	3,95 (м, 1H)	5,39	3,48; 3,27	1,43 (д, 6H)	—
4в	C ₄ H ₉ —H	7,33-7,27 (кв, 4H)	3,26 (т, 2H)	5,38	3,47; 3,27	0,95 (т, 3H)	1,69 (м, 2H) —C—CH ₂ —C 1,43 (м, 2H) —C—CH ₂ —C
4г	C ₄ H ₉ —i	7,34-7,27 кв, 4H)	3,17 (д, 2H)	5,39	3,47; 3,27	1,03 (д, 6H)	1,97 (м, 1H) —CH
4д	C ₄ H ₉ —втор	7,32-7,27 (кв, 4H)	3,83 (м, 1H)	5,4	3,48; 3,27	1,42 (д, 3H); 1,02 (т, 3H)	1,73 (м, 2H) —C—CH ₂ —C
4е		7,34-7,28 (кв, 4H)	3,92 (с, 2H)	5,42	3,47; 3,24	1,78 (с, 3H)	4,97 (с, 1H), 4,83 (с, 1H) —CH ₂ =C
4е	CH ₂ —C ₆ H ₅	7,36-7,18 (м, 9H)	4,5 (с, 2H)	5,33	3,5; 3,23	—	—
4ж	CH ₂ —C ₆ H ₄ —CH ₃ —п	7,21-7,04 (м, 8H)	4,44 (с, 2H)	5,32	3,52; 3,26	2,33 (с, 3H)	—
4з	CH ₂ —C ₆ H ₄ —Cl—п	7,36-7,18 (м, 8H)	4,47 (с, 2H)	5,33	3,51; 3,26	—	—
4і		7,41-7,12 (м, 7H)	4,6 (с, 2H)	5,37	3,48; 3,25	—	—
4ї	CH ₂ —C ₆ H ₄ —F—п	7,4-6,06 (м, 8H)	4,47 (с, 2H)	5,33	3,51; 3,26	—	—
4й	CH ₂ —C ₆ H ₄ —NO ₂ —п	8,13-7,61 (кв, 4H) 7,24 (с, 4H)	4,6 (с, 2H)	5,35	3,51; 3,26	—	—
4к	CH ₂ —CH ₂ —C ₆ H ₅	7,32-7,15 (м, 9H)	3,48 (т, 2H)	5,36	3,51; 3,27	—	3,01 (т, 2H) —C—CH ₂ —Ar
4л	CH(CH ₃)C ₆ H ₅	7,36-7,17 (м, 9H)	5,01 (кв, 1H)	5,29	3,52; 3,25	1,77 (д, 3H)	—
4м	(CH ₂) ₃ —C ₆ H ₅	7,34-7,12 (м, 9H)	3,26 (т, 2H)	5,39	3,45; 3,27	—	2,72 (т, 2H) —C—CH ₂ —Ar 2,04 (м, 2H) —C—CH ₂ —C
4н		7,31 (с, 4H)	3,37 (т, 2H)	5,4	3,45; 3,24	—	2,58 (т, 2H) —C—CH ₂ —N, 2,38 (пош.с., 4H) N(CH ₂) ₂ , 1,49 (пош.с., 4H) —(CH ₂) ₂ , 1,41(м., 2H)
4о		7,34-7,27 (кв, 4H)	3,41 (т, 2H)	5,4	3,46; 3,27	—	3,56 (пош.с., 4H) —O(CH ₂) ₂ , 2,65 (т, 2H) —C—CH ₂ —N, 2,42 (пош.с., 4H) —N(CH ₂) ₂
4п	(CH ₂) ₂ —O—CH ₃	7,37-7,29 (кв, 4H)	3,61 (т, 2H)	5,41	3,45; 3,27	—	3,45 (т, 2H) —OCH ₂ , 3,24 (с, 3H) —OCH ₃

дять наявність N₁ та N₃-метильних груп; наявність 8-SH протону підтверджує малоінтенсивний поширений синглет з інтенсивністю одна протонна одиниця при 13,67 м.ч.

У подальших дослідженнях нами вивчена реакційна здатність 8-тіоксантину **3** з електрофільними реагентами (алкіл-, алкеніл-, бензил-, фенілалкіл-, метоксіетил-, циклоалкіламіноетиленгалогеніди). Встановлено, що взаємодія вказаних синтонів відбувається при нетривалому кип'ятінні у водному *ізо*-пропанолі за наявності еквімолярної кількості NaOH з утворенням відповідних 8-S-заміщених **4а-п** (схема). Аналіз даних ПМР-спектроскопії (табл. 1) однозначно свідчить про замісники, зв'язані з атомом сульфору, та їх структуру. Хоча ми і не виключали можливості алкілювання по атому N₉, але положення сигналів резонансного поглинання метинових та метиленових протонів введених замісників свідчить про те, що атом карбону замісника зв'язаний з атомом суль-

фуру, а не нітрогену у положенні 9, оскільки в цьому випадку резонанс метинових, метиленових протонів відбувався б у більш слабкому полі.

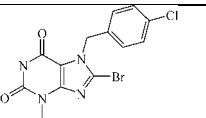
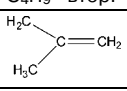

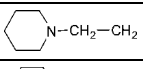
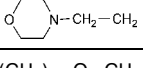
Синтезовані сполуки **4а-п** — білі кристалічні речовини, нерозчинні у воді, розчинні в етанолі, діоксані, ДМФА, ДМСО.

Експериментальна хімічна частина

ПМР-спектри реєстрували на приладі Bruker SF-400 (розчинник ДМСО-*d*₆, внутрішній стандарт — ТМС). Дані елементного аналізу відповідають розрахованим.

8-Бromo-7-n-хлоробензилтеофілін 2 [12] (табл. 2). Суміш 49 г (0,2 Моль) 8-бromo-3-метилксантину **1**, 28 мл (0,22 Моль) *n*-хлоробензилхлориду та 16,8 г (0,2 Моль) NaHCO₃ кип'ятять протягом 1 год, гарячим фільтрують, фільтрат охолоджують, розводять водою до 1 л. Утворений осад промивають водою, 5% розчином NH₃*H₂O та знову водою, потім — ацетоном, водою і пере-кристалізують із водного ДМФА.

Таблиця 2
Виходи та температури плавлення
сполук 2, 3, 4а-п

Сполука	R	Вихід, %	Т.пл., °C
2		98,00	290-291*
3	H	98,00	290-291
4а	C ₃ H ₇ -H	87,00	116-118
4б	C ₃ H ₇ -i	75,75	120-121
4в	C ₄ H ₉ -H	83,82	105-106
4г	C ₄ H ₉ -i	45,09	109-110
4д	C ₄ H ₉ -втор.	31,37	73-74
4е		84,25	135-136
4є	CH ₂ -C ₆ H ₅	94,04	136-137
4ж	CH ₂ -C ₆ H ₄ -CH ₃ -п	90,32	180-182
4з	CH ₂ -C ₆ H ₄ -Cl-п	90,06	183-184
4і		87,88	170-171
4ї	CH ₂ -C ₆ H ₄ -F-п	99,00	146-147
4й	CH ₂ -C ₆ H ₄ -NO ₂ -п	84,84	234-235
4к	CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₅	81,17	175-176
4л	CH(CH ₃)C ₆ H ₅	51,61	127-128
4м	(CH ₂) ₃ -C ₆ H ₅	43,75	118-119
4н		87,09	127-128
4о		92,36	150-151
4п	(CH ₂) ₂ -O-CH ₃	36,23	123-124

* відповідає [12]

7-*n*-Хлоробензил-8-тіотеофілін **3** (табл. 2).
Суміш 38,3 г (0,1 Моль) 8-бромо-7-*n*-хлоро-бензилтеофіліну (**2**), 48 г (0,2 Моль) Na₂S · 9 H₂O, 250 мл диметилформаміду кип'яють протягом 2 год, охолоджують, розводять водою, через добу профільтровують. Фільтрат підкислюють концентрованою НСІ до рН 2-3. Осад відфільтровують, промивають водою і перекристалізують із водного діоксану.

8-*R*-тіо-7-*n*-хлоробензил-8-тіотеофіліни **4а-п** (табл. 2).

Суміш 2,35 г (0,007 Моль) 7-*n*-хлоробензил-8-тіотеофіліну **3**, 8 ммоль відповідного галогенопохідного, 0,4 г (0,01 Моль) NaOH, 20 мл води та 20 мл пропанолу-2 кип'яють на протязі 10-30 хв. Охолоджують, розводять водою, осад відфільтровують, промивають водою, 50% ацетоном і перекристалізують із водного пропанолу-2.

Експериментальна біологічна частина

Антиоксидантну активність (АОА) вивчали *in vitro* методом неферментного ініціювання ВРО [17]. Як видно з даних табл. 3, вихідний 7-*n*-хлоробензил-8-тіотеофілін **3** виявляє сильну антиоксидантну дію в усіх вивчених концентраціях (53,66%, 43,74%, 40,19%), при чому навіть у концентрації 10⁻⁷ Моль/л його АОА вища, ніж у тіотріазоліну в концентрації 10⁻³ Моль/л. Ведення алкільних замісників (спол. **4а-д**) веде до зниження АОА в концентрації 10⁻³ Моль/л, а *n*-пропілтіопохідне **4а** взагалі виявляє прооксидантну дію. Подовження карбонового ланцюга та його розгалуження призводять до зростання АОА, що можна пояснити більшою стійкістю третинних карбонових радикалів. Так, 8-*ізо*-бутилтіо- **4г** та *втор*-бутилтіо **4д** похідні активніші, ніж вихідний 8-тіоксантин у концентраціях 10⁻⁵ та 10⁻⁷ Моль/л. Введення бензильних замісників (спол. **4є-й** та **4л**) всупереч очікуваним результатам веде до зниження АОА та

Таблиця 3

Антиоксидантна активність сполук 3, 4а-п

Сполука	С, моль/л	АОА, %	Сполука	С, моль/л	АОА, %	Сполука	С, моль/л	АОА, %
1	2	3	4	5	6	7	8	9
3	10 ⁻³	53,66	4є	10 ⁻³	43,74	4л	10 ⁻³	0,00
	10 ⁻⁵	43,74		10 ⁻⁵	40,66		10 ⁻⁵	20,39
	10 ⁻⁷	40,19		10 ⁻⁷	37,12		10 ⁻⁷	-7,45
4а	10 ⁻³	-22,35	4ж	10 ⁻³	18,04	4м	10 ⁻³	-0,78
	10 ⁻⁵	-15,29		10 ⁻⁵	6,28		10 ⁻⁵	5,49
	10 ⁻⁷	-6,67		10 ⁻⁷	10,59		10 ⁻⁷	36,47
4б	10 ⁻³	38,14	4з	10 ⁻³	37,20	4н	10 ⁻³	16,58
	10 ⁻⁵	20,44		10 ⁻⁵	45,49		10 ⁻⁵	15,65
	10 ⁻⁷	18,80		10 ⁻⁷	35,18		10 ⁻⁷	-0,55
4в	10 ⁻³	41,44	4і	10 ⁻³	40,88	4о	10 ⁻³	23,02
	10 ⁻⁵	33,33		10 ⁻⁵	26,70		10 ⁻⁵	17,86
	10 ⁻⁷	24,31		10 ⁻⁷	38,49		10 ⁻⁷	3,87
4г	10 ⁻³	50,83	4ї	10 ⁻³	14,90	4п	10 ⁻³	21,04
	10 ⁻⁵	47,99		10 ⁻⁵	-49,41		10 ⁻⁵	22,46
	10 ⁻⁷	50,59		10 ⁻⁷	-11,77		10 ⁻⁷	35,23

1	2	3	4	5	6	7	8	9
4д	10 ⁻³ 10 ⁻⁵ 10 ⁻⁷	44,68 48,70 41,84	4й	10 ⁻³ 10 ⁻⁵ 10 ⁻⁷	26,28 -1,96 2,35	Тіотриазолін	10 ⁻³ 10 ⁻⁵ 10 ⁻⁷	33,90 22,60 7,63
4е	10 ⁻³ 10 ⁻⁵ 10 ⁻⁷	44,53 16,97 31,20	4к	10 ⁻³ 10 ⁻⁵ 10 ⁻⁷	38,86 30,76 26,70	Аскорбат	10 ⁻³ 10 ⁻⁵ 10 ⁻⁷	60,87 39,13 76,09

появи прооксидантної дії (**4і**, **4й**, **4л**). Подовження карбонового ланцюга, що зв'язує атом сульфуру та бензенове ядро (**4е**, **4к**, та **4м**), веде до зниження антиоксидантної дії, що також можна пояснити більшою стабільністю бензильного радикалу порівняно з фенетильним чи фенпропільним. Аміно- (**4н**, **4о**) та метоксі- (**4п**) етильні замісники на атомі сульфуру не сприяють підвищенню АОА синтезованих сполук. Для остаточних висновків щодо зв'язку "структура-дія" необхідно значно

розширити ряд 8-тіозамішених ксантинів, адже перспектива створення ефективних антиоксидантів серед замішених ксантинів не викликає сумніву.

ВИСНОВКИ

1. Розроблені доступні лабораторні методи синтезу 8-*R*-тіо-7-*n*-хлоробензилтеофіліну, його будову доведено даними ПМР-спектроскопії.

2. Вивчена антиоксидантна дія синтезованих сполук, встановлена їх значна АОА і перспективність для подальшого пошуку БАР.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дубинина Е.Е., Шугалей И.В. // Усп. совр. биол. — 1993. — Т. 113, Вып. 1. — С. 71-81.
2. Євсєєва Л.В., Романенко М.І., Іванченко Д.Г. та ін. // Запорожский мед. журн. — 2007. — №4 (43). — С. 154-157.
3. Іванченко Д.Г., Романенко М.І., Євсєєва Л.В. та ін. // Запорожский мед. журн. — 2007. — №6 (45). — С. 125-128.
4. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы в норме и при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. — М., 2000. — 69 с.
5. Пат. України №23243, МПК С 07 D 473/00 / М.І.Романенко, Л.В.Євсєєва, І.Ф.Беленічев та ін. — №и200700885. — Заявл.: 25.01.07. Опубл.: 10.05.07.
6. Пат. України №32202, МПК С 07 D 473/00 / Д.Г.Іванченко, М.І.Романенко, Б.Б.Самура та ін. — №и200714094. — Заявл.: 14.12.07. Опубл.: 12.05.08.
7. Пескин А.В. // Биохимия. — 1997. — Т. 62, №12. — С. 1571-1578.
8. Романенко М.І., Іванченко Д.Г., Євсєєва Л.В. та ін. // Запорожский мед. журн. — 2006. — №2 (35). — С. 144-148.
9. Aruoma O.I. // J. Amer. Oil Chem. Soc. — 1998. — Vol.75. — P. 199-212.
10. Beckman K.B., Ames B.N. // J. Biol. Chem. — 1997. — Vol. 272. — P. 19633-19636.
11. Dean R.T., Fu S., Stocker R., Davies M.J. // Biochem. J. — 1997. — Vol. 324. — P.1-18.
12. Eckstein M., Gorczyca M., Zlyc A. // Acta. Pharm. J. Yugoslav. — 1972. — №4. — P. 133-136.
13. Guichardant M., Taibi-Tronche P., Fay L.B., Lagarde M. // Free Radical Biol. Med. — 1998. — Vol. 25, №9. — P. 1049-1056.
14. Henle E.S., Linn S. // J. Biol. Chem. — 1997. — Vol. 272. — P. 19095-19098.
15. Ischiropoulos H., al-Mehdi A.B. // FEBS Lett. — 1995. — Vol. 364. — P. 279-282.
16. Mates J.M., Sanchez-Jimenez F. // Front. Biosci. — 1999. — Vol. 4. — P. D339-D345.
17. Pat. 5726063 USA, G 01 N 33/52. / D.Gerard-Monnier, I.Erdelmeir, J.Chaudiere, J.Yadan. — Appl. №702197. — Date of Pat. Mar. 10, 1998.
18. Porter N. // Methods Enzymol. — 1984. — Vol. 105. — P.273-282.
19. Steinberg D. // J. Biol. Chem. — 1997. — Vol. 272. — P. 20963-20966.
20. Valentine J.S., Wertz D.L., Lyons T.J. et al. // Curr. Opin. Chem. Biol. — 1998. — Vol. 2. — P. 253-262.

УДК 547.857.4.057:615.076

СИНТЕЗ І ИЗУЧЕННЯ АНТИОКСИДАНТНОГО ДІЙСТВИЯ 8-*R*-ТІО-7-*n*-ХЛОРБЕНЗИЛТЕОФИЛЛИНОВ

Л.В.Євсєєва, Н.І.Романенко, Н.В.Крисанова, І.Ф.Беленічев
Разработаны препаративные методы синтеза ранее неопи-
санных 8-*R*-тіо-7-*n*-хлорбензилтеофілінов и изучена их
антиоксидантная активность.

UDC 547.857.4.057:615.076

THE SYNTHESIS AND RESEARCH OF THE ANTIOXI-
DANT ACTION OF 8-*R*-THIO-7-*p*-CHLOROBENZYL-
THEOPHYLLINES

L.V.Evseyeva, N.I.Romanenko, N.V.Krisanova, I.F.Belenichev
The preparative methods for synthesis of the previously unknown
8-*R*-thio-7-*p*-chlorobenzyltheophyllines have been developed and
their antioxidant activity has been studied.

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

УДК 547.831.7:547.541.521

СПРЯМОВАНИЙ ПОШУК НОВИХ ДІУРЕТИЧНИХ ЗАСОБІВ У РЯДУ 4-МЕТИЛ-7-ХЛОР-2-ОКСО-1,2-ДИГІДРОХІНОЛІН-6-СУЛЬФАМІДІВ

Т.О.Цапко, І.С.Гриценко, В.О.Зубков, Л.М.Вороніна, Л.В.Галузинська

Національний фармацевтичний університет

Здійснено цілеспрямований синтез серії нових сульфамідів на основі 4-метил-7-хлор-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфохлориду. Вивчення діуретичних властивостей одержаних речовин показало, що даний клас сполук має виражену діуретичну активність.

Сучасна медицина має в своєму арсеналі достатньо обмежену кількість діуретичних препаратів, які представлені салуретиками, тiazидовими та калійзберігаючими діуретиками, інгібіторами карбоангідази та деякими іншими [4]. Проте застосування цих засобів не завжди забезпечує бажаний терапевтичний ефект та достатньо часто викликає побічні ефекти (порушення водно-електролітного гомеостазу [7, 9, 12], кислотно-лужної рівноваги [11], розвиток звикання [6, 10], серцеві порушення [8] та ін.). У зв'язку з цим пошук і вивчення нових високоактивних та малотоксичних діуретичних засобів, що мають переваги перед існуючими препаратами, є актуальною задачею сучасної фармації.

Метою даної роботи є цілеспрямований синтез та вивчення діуретичних властивостей нових 4-метил-7-хлор-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфамідів (4). Такий вибір об'єктів дослідження був обумовлений, з одного боку, тим, що дані сполуки мають структурну схожість із сучасними діуретичними засобами (рис.), а з іншого, згідно з комп'ютерним прогнозом PASS характеризуються високими показниками вірогідної активності щодо впливу на сечовидільну функцію організму ($P_a = 0,84 \pm 0,99$).

Як відомо, одним із поширених методів синтезу арил- та гетерилсульфамідів є реакція сульфохро-

рування циклу з подальшою дією амінів на одержані сульфохлориди. Синтез 4-метил-7-хлор-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфохлориду (3) було здійснено за схемою 1. Вихідний хінолін-2-он 2 був одержаний шляхом внутрішньомолекулярної гетероциклізації *m*-хлораніліду ацетооцтової кислоти (1). Для *meta*-заміщених анілідів, які здатні вступати в реакції анілювання, можливе утворення суміші 5- та 7-заміщених хінолонів [2]. У нашому випадку циклізація *m*-хлораніліду ацетооцтової кислоти (1) у сірчаній кислоті перебігає регіоспецифічно з високим виходом продукту, який за даними ПМР-спектроскопії є 4-метил-7-хлор-1,2-дигідрохінолін-2-оном (2).

Сульфохлорування 4-метил-7-хлор-1,2-дигідрохінолін-2-ону (2) було проведено з використанням надлишку хлорсульфонової кислоти [5]. Реакція перебігає по 6 положенню хінолін-2-ону, але значно важче в порівнянні з незаміщеним у бензолному ядрі 4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-оном [3]. Нагрівання реакційної суміші при 100-120°C протягом 6 год дозволило одержати сульфохлорид 3 з виходом 40%. Як відомо, для збільшення виходу сульфохлоридів можуть використовуватися неорганічні галогенуючі реагенти (PCl_3 , PCl_5 , $SOCl_2$ та ін.) або натрію хлорид [5]. У результаті додавання до реакційної суміші $SOCl_2$ спостерігалось збільшення виходу 4-метил-7-хлор-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфохлориду (3) до 73%.

Синтез цільових 4-метил-7-хлор-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфамідів (4a-e) (схема 2) здійснено в результаті взаємодії сульфохлориду 3 з аліфатичними та ароматичними амінами в при-

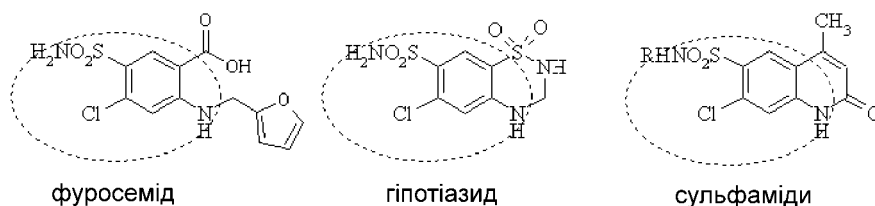


Рис. Структурна подібність цільових сполук із сучасними діуретиками.

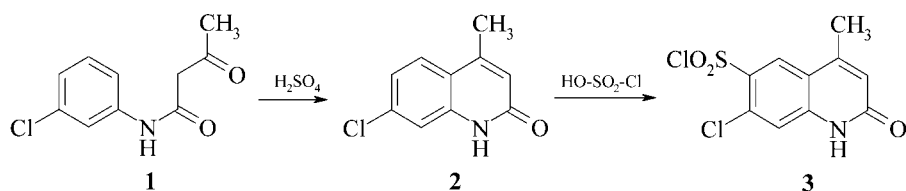
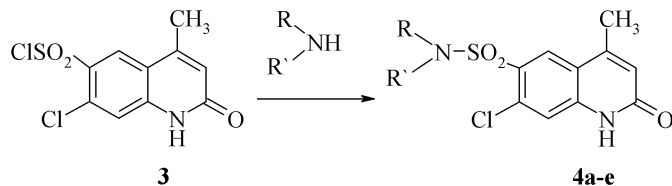


Схема 1



а) R = R' = H; б) R = R' = CH₃; в) R = H, R' = *n*-C₆H₁₃;
г) R = H, R' = C₆H₅; д) R = H, R' = 4-Br-C₆H₄; е) R = H, R' = фурфурил

Схема 2

Таблиця 1

Фізико-хімічні характеристики 4-метил-7-хлор-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфамідів (4а-е)

Сполука	R	R'	Брутто-формула	Т.пл., °C	Вихід, %
4а	H	H	C ₁₀ H ₉ ClN ₂ O ₃ S	>300	62
4б	CH ₃	CH ₃	C ₁₂ H ₁₃ ClN ₂ O ₃ S	275-276	75
4в	H	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	C ₁₆ H ₂₁ ClN ₂ O ₃ S	214-216	77
4г	H	Ph	C ₁₆ H ₁₃ ClN ₂ O ₃ S	283-285	71
4д	H	4-Br-Ph	C ₁₆ H ₁₂ BrClN ₂ O ₃ S	282-284	63
4е	H		C ₁₅ H ₁₃ ClN ₂ O ₄ S	241-243	72

сутності акцепторів хлористого водню (піридин або надлишок аміну). Одержані сульфаміди **4а-е** представляють собою білі кристалічні речовини з чіткими температурами плавлення (табл. 1), розчинні в полярних органічних розчинниках і нерозчинні в воді. Структура сполук підтверджена даними ПМР-спектроскопії (табл. 2).

Вивчення діуретичних властивостей одержаних 4-метил-7-хлор-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфамідів (**4а-е**) проведено на кафедрі біологічної хімії Національного фармацевтичного університе-

ту під керівництвом проф. Л.М.Вороніної. Діуретичну активність вивчали за методом Є.Б.Берхіна [1] на білих нелінійних щурах-самцях масою 150±30 г в дозах 0,5; 1,0 та 2,0 мг/кг, кожену дозу досліджували на 6 тваринах (препарат порівняння — гіпотіазид). Речовини вводили одноразово внутрішньошлунково у вигляді водної суспензії, стабілізованої твіном-80 на фоні водного навантаження (3 мл на 100 г маси). Одержані результати порівнювали з даними контрольної групи тварин, яка отримувала фізрозчин та твін-80 в такому ж об'ємі.

Таблиця 2

Спектри ПМР 4-метил-7-хлор-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфамідів (4а-е)

Сполука	Хімічний зсув, δ, м.д.						R
	1-NH (1H, c)	NH-SO ₂ (1H, c)	H _{хінол.}			4-CH ₃ хінол. (3H, c)	
			5H (1H, c)	8H (1H, c)	3H (1H, c)		
4а	*	*	8,22	7,44	6,51	2,40	*
4б	11,71	—	8,13	7,46	6,51	2,43	2,78 (диCH ₃ , 6H, c)
4в	11,95	7,83	8,17	7,44	6,51	2,41	2,81 (2H, кв); 0,98-1,40 (8H, м); 0,75 (3H, т)
4г	11,88 (уш.)	10,54	8,22	7,37	6,49	2,40	7,04-7,30 (4H, м); 6,96 (1H, т)
4д	11,96	10,79	8,22	7,40	6,51	2,40	7,37 (2H, д); 7,05 (2H, д)
4е	10,17 (уш.)	*	8,06	7,34	6,47	2,40	7,32 (1H, д); 6,15 (1H, т); 6,12 (1H, д); 4,11 (CH ₂ , 2H, д)

* протони NH та NH₂ груп знаходяться в дейтерообміні з водою розчинника

Таблиця 3

Діуретична активність 4-метил-7-хлор-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфамідів (4а-е)

Сполука	Доза, мг/кг	Об'єм сечі за 4 год, мл	Діуретична активність, %
4а	0,5	3,18±0,22*	45,0
	1	3,73±0,10*	69,5
	2	3,56±0,45*	62,0
4б	0,5	3,30±0,15*	51,5
	1	3,85±0,26*	75,0
	2	4,96±0,13*	79,8
4в	0,5	3,43±0,17*	56,1
	1	4,13±0,35*	87,5
	2	3,96±0,51*	80,1
4г	0,5	3,99±0,27*	81,4
	1	4,58±0,19*	108,0
	2	4,65±0,38*	111,5
4д	0,5	3,12±0,55*	42,0
	1	3,45±0,33*	56,8
	2	3,44±0,25*	55,3
4е	0,5	4,06±0,17*	81,4
	1	3,97±0,52*	80,2
	2	4,00±0,15*	82,0
Контроль	—	2,20±0,38	—
Гіпотіазид	1,5	4,42±0,18*	101,0

* — відмінність достовірна по відношенню до контролю ($p \leq 0,05$).

Результати вивчення діуретичної активності представлені в табл. 3.

Аналіз даних біологічної дії показав, що всі 4-метил-7-хлор-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфаміди (**4а-е**) проявили виражену діуретичну активність. Так, активність незаміщеного сульфаміду **4а** ($R=R'=H$) складає 45-69,5% по відношенню до контролю (гіпотіазид), а введення алкільних (CH_3 , $n-C_6H_{13}$) та фурфурильного замісників приводить до підвищення діуретичної дії. Проте найбільш виражену біологічну дію має фенілпохідне **4г**, яке проявило активність на рівні препарату порівняння (81,4-111,5%). При цьому поява атома бром у n -положенні ароматичного замісника (сполука **4д**) веде до зменшення активності. Таким чином, сульфамід **4г** можна вважати

найбільш перспективною сполукою для подальшого вивчення, а в цілому клас 4-метил-7-хлор-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфамідів цікавим об'єктом для пошуку БАР діуретичної дії.

Експериментальна частина

Спектри ПМР синтезованих речовин записані в розчині ДМСО- D_6 на приладі Varian Mercury VX-200, робоча частота 200 МГц, внутрішній стандарт — ТМС.

Синтез 4-метил-7-хлор-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфохлориду (3). До 0,1 Моль хінолону **2** при перемішуванні додають краплями 0,5 Моль хлорсульфонової кислоти протягом 15-20 хв. Перемішують при температурі 100-120°C протягом 6 год, охолоджують. До реакційної суміші додають 0,15 Моль $SOCl_2$ і обережно перемішують протягом 2 год. Виливають на подрібнений лід. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають великою кількістю води. Т.пл. — 260-265°C. Вихід — 73%.

Синтез 4-метил-7-хлор-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфамідів (4а-б). 0,01 Моль хінолін-6-сульфохлориду **3** кип'ять у надлишку 30% розчину аміаку (або диметиламіну) протягом 30 хв. До реакційної суміші додають 100 мл води, підкислюють кислотою хлористоводневою до $pH=3-4$. Осад, що утворився, відфільтровують. Кристалізують з ДМФА.

Синтез 4-метил-7-хлор-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфамідів (4в-е). 0,01 Моль хінолін-6-сульфохлориду **3** та 0,011 Моль аліфатичного аміну нагрівають у 5 мл безводного піридину при 60-80°C протягом 1,5-2 год. До реакційної суміші додають 100 мл води, підкислюють кислотою хлористоводневою до $pH=3-4$. Осад, що утворився, відфільтровують. Кристалізують з етанолу.

ВИСНОВКИ

1. Розроблена методика препаративного одержання 4-метил-7-хлор-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфохлориду шляхом дії хлорсульфонової кислоти на вихідний 4-метил-7-хлор-1,2-дигідрохінолін-2-он.

2. Одержано ряд нових 4-метил-7-хлор-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфамідів за реакцією відповідного сульфохлориду з аліфатичними та ароматичними амінами.

3. Вивчено діуретичну активність нових сполук та встановлено деякі закономірності зв'язку "структура-біологічна дія".

ЛІТЕРАТУРА

1. Берхин Е.Б. // Хим.-фармац. журн. — 1977. — Т. 11, №5. — С. 3-11.
2. Гетероциклические соединения / Под ред. Р.Эльдерфилда. — М.: Изд-во иностр. литер., 1955. — В 8-и томах. Т. 4. — 539 с.
3. Зубков В.О., Гриценко І.С., Цапко Т.О., Гейдеріх О.Г. // ЖОФХ. — 2008. — Т. 6, вип. 3(23). — С. 39-43.
4. Машковский М.Д. Лекарственные средства. — 15-е изд., перераб., испр. и доп. — М.: Новая волна, 2008. — 1206 с.
5. Cremlyn R.J. Chlorosulfonic Acid: A Versatile Reagent. — Great Britain: Royal Society of Chemistry, 2002. — 307 с.

6. Ellison D.H. // *Cardiol.* — 2001. — Vol. 96, №3-4. — P. 132-143.
7. Franse L.V., Pahor M., Di Bari M. et al. // *Hypertension.* — 2000. — Vol. 35, №5. — P. 1025-1030.
8. Guglin M. // *Cardiol. in Rev.* — 2009. — Vol. 17, №2. — P. 56-59.
9. Sica D.A. // *Side Effects of Drugs Annual.* — 2007. — Vol. 29. — P. 219-224.
10. Sica D.A. // *Side Effects of Drugs Annual.* — 2008. — Vol. 30. — P. 252-261.
11. Sica D.A. // *The J. of Clinical Hypertension.* — 2007. — Vol. 6, №9. — P. 532-540.
12. Somberg J.C., Molnar J. // *American J. of Therapeutics.* — 2009. — Vol. 16, №1. — P. 98-101.

УДК 547.831.7:547.541.521

НАПРАВЛЕННЫЙ ПОИСК НОВЫХ ДИУРЕТИЧЕСКИХ
СРЕДСТВ В РЯДУ 4-МЕТИЛ-7-ХЛОР-2-ОКСО-1,2-ДИ-
ГИДРОХИНОЛИН-6-СУЛЬФАМИДОВ

Т.А.Цапко, И.С.Грищенко, В.А.Зубков, Л.Н.Воронина, Л.В.Га-
лузинская

Осуществлен целенаправленный синтез серии новых суль-
фамидов на основе 4-метил-7-хлор-2-оксо-1,2-дигидрохи-
нолин-6-сульфохлорида. Изучение диуретических свойств
полученных веществ показало, что данный класс соедине-
ний имеет выраженную диуретическую активность.

UDC 547.831.7:547.541.521

A DIRECTED SYNTHESIS OF NEW DIURETICS AMONG
4-METHYL-7-CHLORO-2-OXO-1,2-DIHYDROQUINOL
INE-6-SULFONYLAMIDES

T.A.Tsapko, I.S.Grytsenko, V.A.Zubkov, L.N.Voronina, L.V.Ga-
luzinskaya

The purposeful synthesis of new sulfonylamides has been done
using 4-methyl-7-chloro-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-6-sulfonyl
chloride as a starting compound. The study of diuretic properties
of the substances obtained has been shown that this group of
compounds has the marked diuretic activity.

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

УДК 615.07:615.454.1:582.736-035.85

СТАНДАРТИЗАЦІЯ МАЗІ “ДЕРМАЛІК”

О.А.Гаркавцева, Т.Г.Ярних, В.М.Чушенко

Національний фармацевтичний університет

Проведені дослідження зі стандартизації мазі “Дермалік”: розроблено методу кількісного визначення гліциризинової кислоти у препараті методом екстракційної спектрофотометрії у перерахунку на гліцирам і методом ідентифікації гліциризинової кислоти та ефірних олій методами ТШХ і ГРХ відповідно. За результатами досліджень розроблено проект АНД на мазь “Дермалік”.

Протягом останніх років запропоновано чимало нових лікарських засобів для зовнішньої терапії хронічних запальних захворювань шкіри, провідне місце серед яких займають мазі з глюкокортикостероїдами (ГКС) [9, 10, 11].

Проте відношення до місцевого застосування гормональних препаратів є неоднозначним. З одного боку, мазі з ГКС чинять виражену протизапальну та протиалергічну дію, з іншого — їх застосування нерідко призводить до розвитку небажаних побічних ефектів, таких як атрофія шкіри, утворення телеангіектазій, стрий та ін. [7, 11, 13].

З метою підвищення ефективності лікування хронічних алергічних захворювань шкіри нами була розроблена мазь під умовною назвою “Дермалік” на основі природної сировини.

У ході виконання фармакологічних досліджень було встановлено, що дана мазь має протизапальну активність на рівні з гормональним препаратом — маззю “Преднікарб” і протиалергічні властивості, які навіть у декілька разів перевищують аналогічні препарату порівняння.

Проведення мікробіологічних досліджень показало наявність вираженої антибактеріальної та протигрибкової дії розробленого препарату, що є дуже важливим для профілактики вторинної інфікованості уражених ділянок шкіри.

Метою даної роботи стала розробка методик кількісного та якісного аналізу діючих речовин мазі “Дермалік”.

Експериментальна частина

Наявність протиалергічних і протизапальних властивостей розробленої мазі забезпечує гліциризинова кислота (ГК). Згідно з даними літературних джерел [1, 3, 5] для ідентифікації ГК використовують осадову реакцію з кислотою сірчаною з

наступним розчиненням осаду у розчині аміаку та методи тонкошарової хроматографії (ТШХ). Методики кількісного визначення ГК поділяються на декілька груп [3, 5, 8]:

- визначення за ГК;
- визначення за вуглеводною частиною ГК;
- визначення за гліциризиновою кислотою.

У свою чергу кількісне визначення за ГК можна проводити гравіметричним, титриметричним, хроматографічним та спектрофотометричним методами. Найбільш часто використовується екстракційно-спектрофотометричний метод, який наведено у Державній фармакопеї СРСР X видання [1].

Дослідженнями Муравйова та Пономарьова були уточнені умови екстракції ГК та встановлено, що більш точні та відтворені результати досягаються при використанні у якості розчинника 3% ацетонового розчину кислоти азотної [5]. Ця методика знайшла підтвердження і була включена на корені солодки до Державної фармакопеї України, 2 доповнення, с. 548 [2].

До визначення за вуглеводною частиною ГК відносяться:

- метод Еріксона, заснований на окисненні вуглеводної частини ГК реактивом Фелінга при нагріванні та гравіметричному визначенні окису міді;
- метод Едера та Зака, заснований на здатності кислоти глюкуронової при нагріванні з 12,5% кислоти хлористоводневої давати фурфурол;
- кольорова реакція вуглеводної частини ГК з нафторезорцином.

Метод Онрюста (полярографічне визначення) та метод Брієскорн і Маран (колориметричне визначення) відносяться до методів кількісного визначення ГК за гліциризиновою кислотою [5].

Окрім вищевказаних методів для кількісного визначення ГК застосовується високоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ) [4].

Необхідно зазначити, що більшість цих методів потребує певного обладнання або ж є складною у виконанні, що не робить їх широко розповсюдженими.

Вивчивши існуючі методики кількісного визначення та ідентифікації ГК для її визначення в мазі “Дермалік”, ми обрали екстракційно-спек-

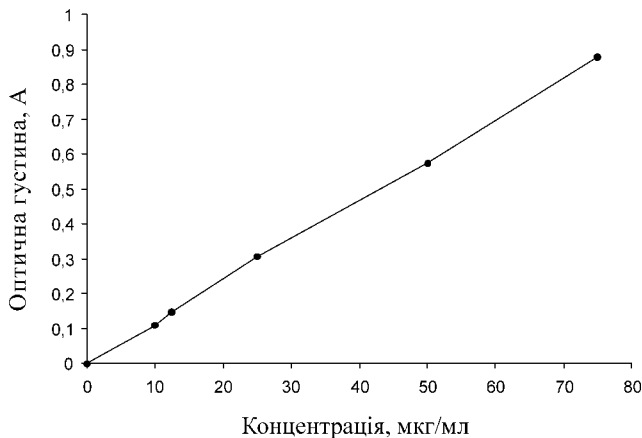


Рис. 1. Лінійна залежність оптичної густини від концентрації гліцираму.

трофотометричний метод [2] та метод ТШХ. Застосування осадової реакції для ідентифікації ГК неможливе через багатокомпонентність досліджуваної лікарської форми.

Перед кількісним визначенням та ідентифікацією ГК нами були проведені дослідження з вибору оптимальних умов її екстракції з мазі, а саме: виду розчинника, його кількості, часу екстракції. В якості розчинників було обрано для видалення гідрофобної частини мазі 96% спирт етиловий, для екстракції ГК — 3% ацетоновий розчин кислоти азотної, визначені їх кількості та час екстракції. Повноту екстракції контролювали спектрофотометричним методом, який представляє собою екстракційне виділення ГК із мазі, утворення її амонійної солі і вимірювання оптичної густини даного розчину за довжини хвилі (258±2) нм.

З якості стандарту для визначення ГК даним методом було використано гліцирам, так як ГК — речовина нестабільна, що перешкоджає застосуванню даної сполуки як стандартного зразка [3, 5].

Паралельно зі спектрофотометричним визначенням ГК у мазі було проведено її ідентифікацію методом ТШХ.

За літературними даними [3, 5, 8, 12] для проведення ідентифікації ГК методом ТШХ використовуються пластинки різних марок та наступні системи розчинників: хлороформ — метанол — вода (26:14:3) і бутанол — спирт етиловий 96% — 1 М розчин аміаку (6:3:3).

Як зовнішню стандартну речовину, відносно якої проводилась оцінка положення плям на хроматограмі, використано гліцирам.

Експериментально були проведені дослідження з ідентифікації гліцираму у вищевказаних системах, на підставі досліджень для подальшої роботи обрана система хлороформ — метанол — вода (26:14:3). Проведені дослідження було покладено в основу методики ідентифікації ГК у мазі “Дермалік”.

Діючими речовинами мазі “Дермалік”, які забезпечують наявність антибактеріальної дії пре-

парату та виступають у якості антимікробних консервантів, є ефірні олії ромашки блакитної та чайного дерева.

Згідно з даними літературних джерел [6, 8, 12] єдиним методом ідентифікації таких малих кількостей ефірних олій є газорідинна хроматографія (ГРХ). У якості стандартного зразка для визначення ефірної олії ромашки застосовували хамазулен, для ефірної олії чайного дерева — терпен-4-ол.

У якості екстрагенту ефірних олій із мазі нами було використано циклогексан. Умови хроматографування були підібрані експериментально та покладені в основу методики їх ідентифікації.

Результати та їх обговорення

Гліцирам має максимум поглинання при довжині хвилі (258±2) нм. Підпорядкування основному закону світлопоглинання відбувається в межах концентрацій гліцираму 10-60 мкг/мл (рис. 1).

Наявність піків поглинання витяжки мазі та гліцираму з максимумами поглинання спостерігається за однакової довжини хвилі — (258±2) нм (рис. 2). Оптичні густини обох розчинів підібрані нами, виходячи з їх початкових концентрацій.

Проведені дослідження були покладені в основу методики кількісного визначення ГК у перерахунку на гліцирам.

Точну наважку мазі (10,0 г) вміщують у конічну колбу місткістю 250 мл, додають 20 мл 96% спирту Р та інтенсивно перемішують протягом 15 хв. Отриманий розчин фільтрують крізь фільтр “синя стрічка”, попередньо промитий 96% спиртом Р, у колбу місткістю 150 мл, після чого у колбу ще тричі вносять по 20 мл 96% спирту Р, збовтують протягом 10 хв і фільтрують у ту ж саму колбу.

Осад з фільтру кількісно переносять у колбу місткістю 150 мл, додають 25 мл 3% ацетонового розчину кислоти азотної, перемішують протягом 10 хв.

Отриманий розчин фільтрують крізь фільтр “синя стрічка”, колбу промивають 10 мл 3% ацетонового розчину кислоти азотної, фільтруючи крізь той же фільтр (розчин А).

До розчину А додають краплями аміаку розчин концентрований до рН від 8,3 до 8,8 за універсальним індикатором (розчин з осадом амонійної солі гліциризинової кислоти).

Розчин з осадом амонійної солі гліциризинової кислоти переносять на скляний фільтр №4, рідину відсмоктують за допомогою вакууму. Осад на фільтрі промивають по 10 мл ацетону Р у три прийоми.

Осад кількісно переносять за допомогою води Р у мірну колбу місткістю 10 мл, доводять об’єм розчину водою Р до мітки і перемішують.

Вимірюють оптичну густину випробуваного розчину на спектрофотометрі при довжині хвилі 258 нм у кюветі з товщиною шару 1 см, використовуючи у якості розчину порівняння воду Р.

Паралельно вимірюють оптичну густину розчину Б гліцираму у тих же умовах.

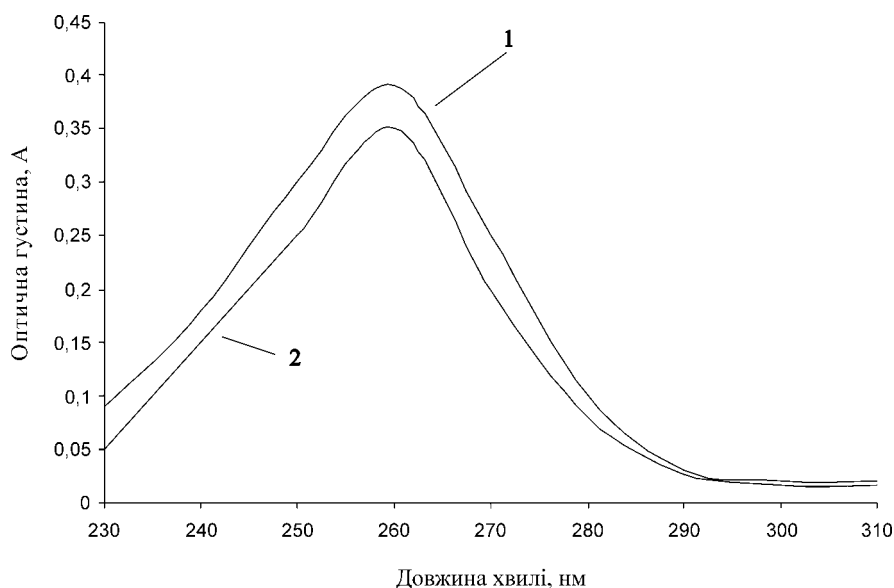


Рис. 2. Спектр поглинання: гліцираму — 1 та витяжки мазі “Дермалік” — 2.

Вміст ГК (X) в 1,0 г мазі у перерахунку на гліцирам розраховують за формулою:

$$X = \frac{A_0 \cdot 10}{m_n \cdot 135,4}$$

де: A_0 — оптична густина випробуваного розчину; m_n — маса наважки мазі, г; 135,4 — питомий показник поглинання гліцираму при довжині хвилі 258 нм.

Розрахунок вмісту ГК в 1,0 г мазі проводили методом стандарту, використовуючи стандартний зразок гліцираму. Вміст ГК в 1,0 г мазі повинен бути не менше 0,0028 г у перерахунку на гліцирам.

За розробленою методикою було проаналізовано шість зразків мазі, результати представлені у табл. 1.

Нижче наведені метрологічні характеристики визначення ГК в 1,0 г мазі у перерахунку на гліцирам (табл. 2).

Паралельно із спектрофотометричним визначенням ГК у мазі була розроблена методика її ідентифікації: біля 1,0 г мазі (з точністю до 0,01 г)

обробляли згідно з методикою кількісного визначення. На лінію старту пластинки Silica Gel (фірми “MERCK”, Німеччина) із товщиною шару 0,25 мм мікропіпеткою наносили 0,01 мл витяжки мазі та 0,02 мл (20 мкг) 0,1% розчину стандарту гліцираму. Пластинку з нанесеними пробами хроматографували висхідним способом у камері, яку попередньо насичували не менше 24 год сумішшю розчинників хлороформ — метанол — вода (26:14:3).

Коли фронт розчинників пройшов біля 9 см, пластинку виймали з камери, висушували протягом 5 хв та роздивлялись у видимому світлі та УФ-світлі за довжини хвилі 254 нм. На хромато-

Таблиця 1

Результати визначення кількісного вмісту ГК у 1,0 г мазі “Дермалік”

Номер серії препарату	Кількісний вміст ГК у перерахунку на гліцирам (визначений екстракційною СФ), г
011207	0,0041
010308	0,0038
020708	0,0039
031008	0,0040
041108	0,0037
010209	0,0038

Таблиця 2

Метрологічні характеристики визначення кількісного вмісту ГК у 1,0 г мазі “Дермалік”

x	\bar{x}	f	S	P, %	t (P, f)	$\Delta X, \%$
0,0041 0,0038 0,0039 0,0040 0,0037 0,0038	0,00387	5	$1,87 \cdot 10^{-8}$	95	2,57	3,71

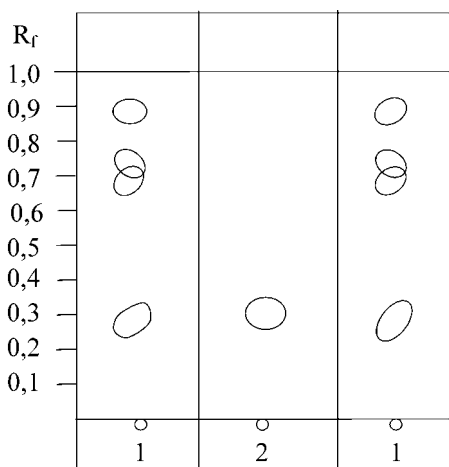


Рис. 3. Схема тонкошарової хроматограми мазі “Дермалік”; 1 — витяжка мазі, 2 — стандарт — гліцирам.

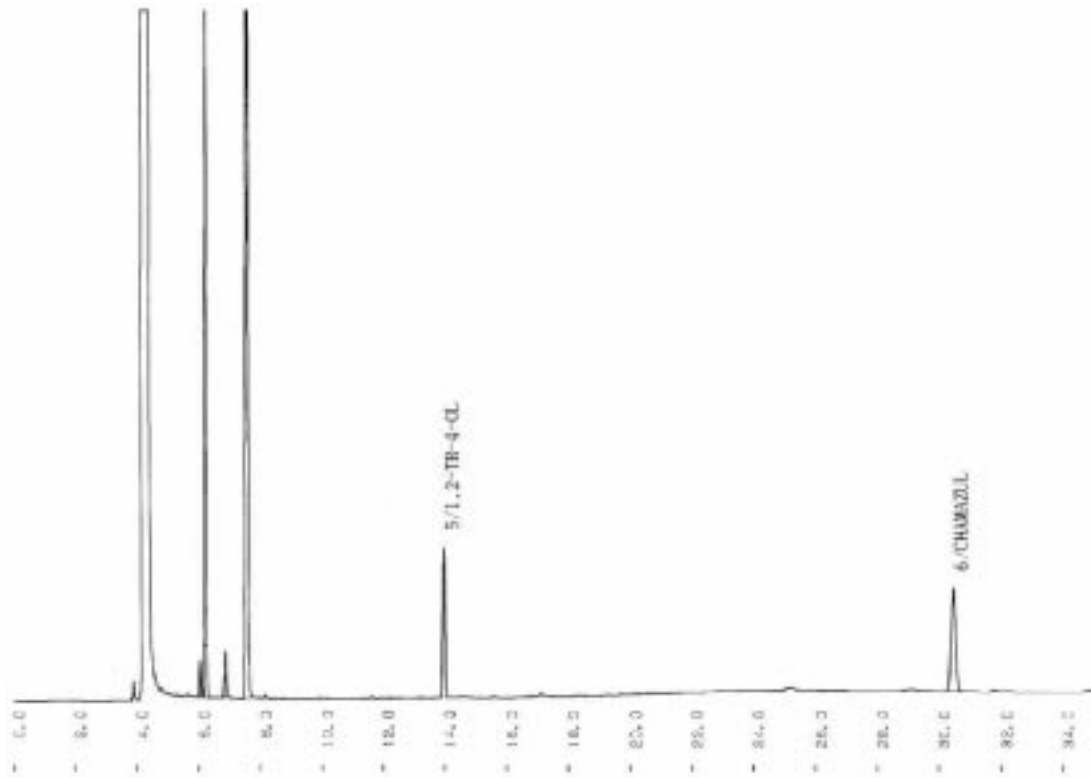


Рис. 4. Газорідинна хроматограма мазі "Дермалік".

грамі на рівні стандарту гліцираму визначається жовта пляма з величиною R_f біля 0,3 (рис. 3).

Допускається наявність інших плям.

З метою ідентифікації ефірних олій 10,0 г мазі вміщують у круглодонну скляну колбу з короткою шийкою зі шліфованого скла місткістю 500 мл (частина приладу для визначення ефірних олій) та додають 300 мл 1% розчину натрію хлориду. У трубку з поділками вміщують таку кількість *циклогексану Р*, щоб верхній шар знаходився у нижній частині верхнього розширення цієї трубки, та проводять відгонку протягом 2 год. Потім за допомогою триходового крану зливають водний шар, який відбраковують, а шар циклогексану фільтрують крізь паперовий фільтр з 0,1 г *натрію сульфату безводного Р* у мірну колбу місткістю 10 мл. Об'єм розчину доводять до мітки *циклогексаном Р* і перемішують.

1 мкл досліджуваного розчину хроматографують на газовому хроматографі з полуменево-іонізаційним детектором у наступних умовах:

- колонка капілярна кварцова, розміром 50 м×0,25 мм з нерухомою фазою FFAP, товщина шару 0,33 мкм;
- температуру колонки програмують: 60°C витримують протягом 5 хв, потім температуру підвищують зі швидкістю 4°C/хв до температури 220°C і витримують протягом 10 хв;

- температура блока вводу зразка — 240°C;
- температура детектора — 260°C;
- швидкість газу-носія (*гелій Р*) — 1,2 мл/хв;
- поділ потоку — 1 : 60.

Попеременно хроматографували по 1 мкл досліджуваного розчину та розчину порівняння на газовому хроматографі з полуменево-іонізаційним детектором в обраних умовах, одержуючи не менше п'яти хроматограм кожного розчину.

Порядок виходу піків на хроматограмі має бути: терпен-4-ол, хамазулен.

На хроматограмі досліджуваного розчину мають бути присутніми основні піки, часи утримання яких повинні співпадати з часами утримання піків терпен-4-олу і хамазулену на хроматограмі розчину порівняння.

Результати цих досліджень наведені на рис. 4.

ВИСНОВКИ

1. Розроблено методику кількісного визначення ГК у мазі "Дермалік" методом екстракційної спектроскопії у перерахунку на гліцирам.

2. Розроблено методики ідентифікації ГК та ефірних олій у складі препарату методами ТШХ і ГРХ відповідно.

3. За результатами досліджень розроблено проєкт АНД на мазь "Дермалік".

ЛІТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея СССР. — X изд. — М.: Медицина, 1968. — С. 285.
2. Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". — 1-е вид. — Х.: PIPEG, Доп. 2. — 2008. — 620 с.

3. Егоров М.В., Куркин В.А., Запесочная Г.Г., Быков В.А. // *Фармація*. — 2005. — №1. — С. 9-12.
4. Землянская Н.Р., Адилова З.А., Орлова Е.Я. и др. // *Farmatsevtika journali*. — 2005. — №1. — С. 24-26.
5. Муравьев И.А., Пономарев В.Д. // *Вопросы изучения и использования солодки в СССР / АН СССР*. — Л.: Наука, 1966. — 214 с.
6. Сур С.В., Дидух И.Р., Герасимчук Т.В. // *Фармац. журн.* — 2001. — №1. — С. 90-94.
7. Ярних Т.Г., Хохленкова Н.В., Горова О.А. // *Клінічна фармація*. — 2007. — Т. 11, №4. — С. 14-18.
8. *European Pharmacopeia*. — 4-th ed. — Consil of Europe: Strasbourg, 2000. — 2570 p.
9. Rackal J.M., Vender R.B. // *Skin Therapy Lett.* — 2004. — Vol. 9, №2. — P. 15-21.
10. Rudikoff D. // *US Dermatol. Rev.* — 2006. — №1. — P. 26-29.
11. Sharma A.D. // *Ind. J. Dermatol., Venerol., Leprol.* — 2005. — Vol. 71, №2. — P. 96-98.
12. *USP Pharmacists' Pharmacopeia*. — 2-nd Ed. — Rockville. The United State Pharmacopeial, Inc., 2008. — 1519 p.
13. Wanitphakdeedecha R., Tuchinda P, Sivayathorn A. // *Ind. J. Dermatol.* — 2007. — №52. — P. 83-88.

УДК 615.07:615.454.1:582.736-035.85

СТАНДАРТИЗАЦІЯ МАЗИ “ДЕРМАЛИК”

О.А.Гаркавцева, Т.Г.Ярних, В.Н.Чушенко

Проведены исследования по стандартизации мази “Дермалик”: разработана методика количественного определения глицирризиновой кислоты в препарате методом экстракционной спектрофотометрии в пересчете на глицирам и методики идентификации глицирризиновой кислоты и эфирных масел методами ТСХ и ГЖХ соответственно. По результатам исследований разработан проект АНД на мазь “Дермалик”.

UDC 615.07:615.454.1:582.736-035.85

STANDARDIZATION OF “DERMALIK OINTMENT”

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

The research on standardization of “Dermalik ointment ” has been conducted: the method of the quantitative determination of glycyrrhizinic acid in the medicine has been developed by the method of extraction spectrophotometry calculated by glycyrrham, as well as methods for identification of glycyrrhizinic acid and essential oils with the help of HLC and GLC. According to the research results the project of the analytical and normative documentation of “Dermalik ointment ” has been developed.

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

УДК 547.732: 543.242.3: 543.42.062: 543.257

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ НАТРІЙ АМПІЦИЛІНУ У ПОРОШКУ ДЛЯ ПРИГОТУВАННЯ РОЗЧИНУ ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ КІНЕТИЧНИМ МЕТОДОМ

М.Є.Блажеєвський, С.П.Карпова

Національний фармацевтичний університет

Вивчена кінетика спряжених реакцій S-окиснення та пергідролізу ампіциліну з калію пероксомоносульфатом у лужному середовищі за світлопоглинанням утворюваного продукту при 305 нм. Оптимізовані умови та опрацьована методика кількісного визначення ампіциліну натрієвої солі в порошок для приготування розчину для ін'єкцій фотометрично-кінетичним методом з використанням як реагента розчину потрійної калієвої солі кислоти Каро ("Оксон"). RSD \leq 2,1%. Результати аналізу препарату, одержані за новоопрацьованою та чинною фармакопейною методиками, добре узгоджуються між собою ($\delta = -0,36\%$).

Для кількісного визначення препаратів пеніцилінового ряду рекомендовані методи високоефективної рідинної хроматографії [5], спектрофотометрії [6, 12], потенціометричного титрування [4], йодометрії [10]; для визначення ампіциліну також успішно застосовують метод потенціометрії з використанням іонно-селективних електродів [7], різні варіанти вольтамперометрії [14], амперометрії [11], полярографічного аналізу [2], кінетики [3].

Відомі також спектрофотометричні методики, які ґрунтуються на реакціях окиснення продуктів гідролітичного розщеплення пеніцилінів солями феруму (III) [15], молібдату і ванадату амонію [9], взаємодії їх із солями міді (II) [1], дегідроаскорбіновою кислотою [8] та ін. [13]. Ці методики дозволяють визначити пеніциліни в лікарських препаратах у присутності різноманітних допоміжних речовин.

Незважаючи на те, що в практиці аналізу використовується багато методів, завдання удосконалення відомих та опрацювання нових методик кількісного визначення пеніцилінів залишається актуальним і надалі. Існуючі фармакопейні методики визначення препаратів цього ряду достатньо складні, займають багато часу на підготовку та вимагають використання складної висококоштовної апаратури. Більшість відомих методик спектрофотометричного визначення пеніцилінів, які зводяться до визначення кінцевих продуктів їх

гідролітичного розщеплення, довготривалі та вимагають нагрівання.

Розроблена нами методика визначення ампіциліну має ряд переваг перед уже відомими: дозволяє визначити 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 методику хроматографічного методу аналізу та більш швидка. Запропонована методика полягає в попередньому окисненні ампіциліну надлишком пероксомоносульфатної кислоти до відповідного S-оксиду з наступним визначенням продукту гідролітичного перетворення його в лужному середовищі при 305 нм кінетичним методом. Схема перетворень, які призводять до утворення продукту реакції, наведена на рис. 1.

Матеріали та методи

Для досліджень використовували препарат натрій ампіцилін фармакопейної чистоти (натрію ((2S,5R,6R)-6-[[[(2R)-2-аміно-2-фенілацетил]аміно-3,3-диметил-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гептан-2-карбоксилату), сухий стерильний порошок у флаконах "АМПІЦИЛІН-КМП", 1,0 г активної речовини серії 509908 виробництва ВАТ "КІЇВМЕД-ПРЕПАРАТ", Київ, Україна. Як окисник використовували пероксомоносульфатну кислоту у вигляді потрійної калієвої солі $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$ 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 окисаційною здатністю.

Розчин РСЗ натрієвої солі ампіциліну 500 мкг/мл. Наважку 0,0504 г РСЗ ампіциліну натрієвої солі розчиняли у 100,00 мл дистильованої води при 20°C.

Виготовлення робочого розчину пероксомоносульфатної кислоти, $2 \cdot 10^{-2}$ моль/л. Наважку 0,615 г солі розчиняли у 100,0 мл двічі дистильованої води при 20°C. Концентрацію розчину контролювали методом йодометричного титрування.

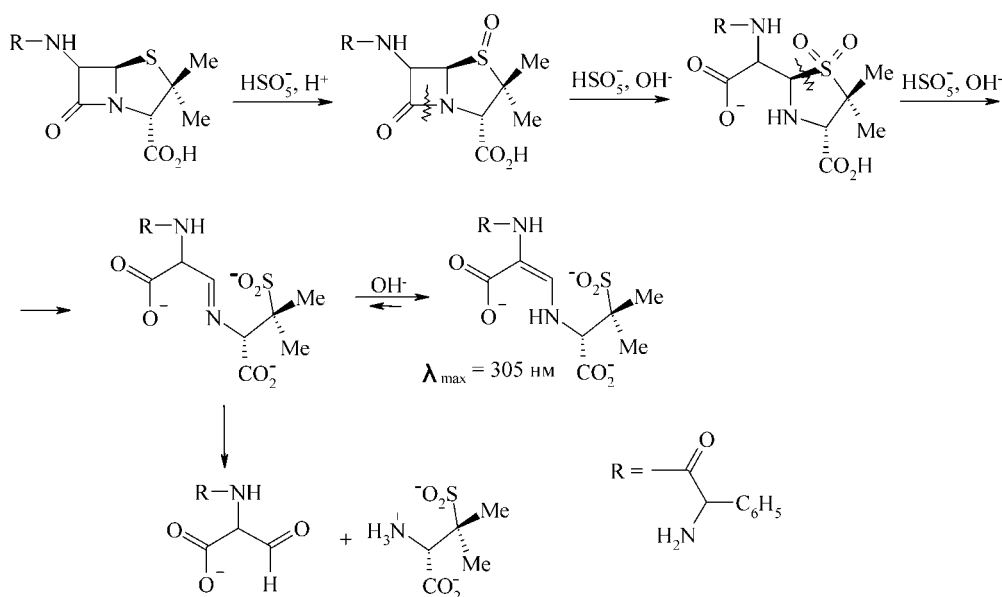


Рис. 1. Схема спряжених реакцій пероксикислотного окиснення та пергідролізу натрію ампіциліну з утворенням заміщеного похідного N-акрил-β-пеніциламіну сульфінату (IV).

Як робочий стандартний зразок (PC3) натрію ампіциліну використовували субстанцію натрієвої солі ампіциліну фармакопейної чистоти з точно відомим вмістом основної речовини.

Електронні спектри реєстрували на спектрофотометрі СФ-26 (ЛОМО, ССРСР); кінетику вивчали за світлопоглинанням утвореного продукту реакції при 305 нм. Для вимірювання оптичної густини розчинів використовували кювету з товщиною поглинаючого шару $l=1$ см; розчини перед зливанням термостатували у термостаті UTU-2 (Zemitt, Horizont Krakow-Poland), час фіксували секундоміром з моменту змішування розчинів. Для створення та підтримки необхідної кислотності середовища використовували 0,1 моль/л розчин натрію гідроксиду, який не містив карбонатів. Обробку результатів здійснювали методом “тангенсів” (диференційний варіант). Швидкість оцінювали за тангенсом кута нахилу лінійної ділянки кінетичної кривої $A - \text{час}$ ($tg \alpha_{\text{амп}} - \text{у хв}^{-1}$).

Результати та їх обговорення

У результаті дослідження з’ясовано, що поряток змішування розчинів суттєво чинить вплив на

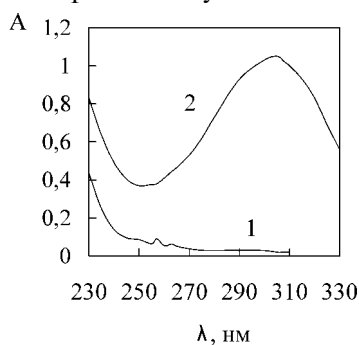


Рис. 2. Електронні спектри світлопоглинання натрію ампіциліну (1) та продукту реакції пергідролізу S-оксиду ампіциліну. $c(\text{NaOH}) = 1,22 \cdot 10^{-2}$ моль/л; $c(\text{KHSO}_5) = 4 \cdot 10^{-4}$ моль/л; $c(\text{Na-ампіцилін}) = 50$ мкг/мл.

кінетику та вихід продукту реакції. Найвища швидкість нагромадження продукту спостерігається лише після попереднього змішування розчину зразка досліджуваного ампіциліну з пероксомоносультатною кислотою, а відтак — розчином лугу. Максимальна активність пероксомоносультатної кислоти у реакції спостерігалася при її концентрації $2 \cdot 10^{-3}$ моль/л. Встановлено, що оптимальна концентрація лугу, при якій спостерігалась найбільша швидкість утворення продукту реакції, становить $6 \cdot 10^{-3}$ моль/л. У відсутності пероксомоносультатної кислоти в зазначених вище умовах впродовж перших 30 хв (час спостереження) утворення продукту реакції не відбувалось. Такий необхідний надлишок пероксомоносультатної кислоти може бути пояснений її участю в процесі подальшого гідролітичного розщеплення, утвореного на першій стадії реакції відповідного S-оксиду ампіциліну в лужному середовищі (нуклеофільний каталіз гідролізу β-лактамного та тiazолідинового циклів). На рис. 2 наведений електронний спектр продуктів взаємодії досліджуваного ампіциліну, який реєстрували через 30 хв перебігу реакції (час досягнення рівноваги).

На рис. 3 наведений градувальний графік кількісного визначення ампіциліну. Він свідчить, що в межах від 1 до 40 мкг/мл умовна швидкість реакції зберігає лінійний характер залежно від концентрації ампіциліну. Цей факт дозволяє здійснювати визначення ампіциліну в зазначеному інтервалі концентрацій його в розчині. Результати дослідів наведені в таблиці, з якої видно, що визначення натрієвої солі ампіциліну у порошку для приготування розчину для ін’єкцій можливе із задовільною точністю ($RSD \leq 2,09\%$).

Побудова градувального графіка. У мірні колби на 50 мл за допомогою мікробюретки послідовно

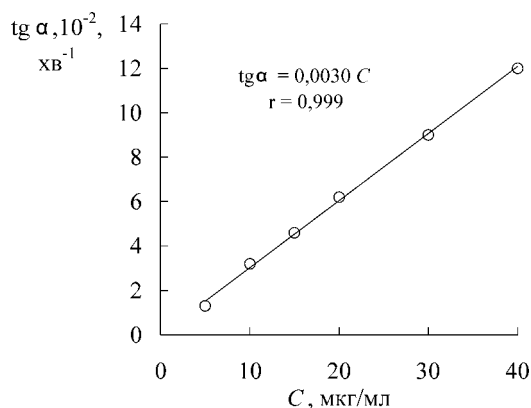


Рис. 3. Градувальний графік кількісного визначення натрій ампіциліну.
 $c(\text{KHSO}_5) = 2 \cdot 10^{-3}$ моль/л; $c(\text{NaOH}) = 6,0 \cdot 10^{-3}$ моль/л.

відміряють 0,50; 2,50; 3,00; 4,00; 5,00; 7,50; 10,00 мл стандартного розчину ампіциліну, додають у кожну по 5 мл $2 \cdot 10^{-2}$ моль/л розчину пероксомоносульфатної кислоти і ретельно збовтують. У кожну колбу послідовно приливають 5,0 мл 0,06 моль/л розчину натрій 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 з товщиною 1 см при 305 нм проти дистильованої води (компенсаційний розчин) впродовж 10 хв через кожну хвилину при 20°C і будують кінетичні криві залежності оптичної густини від часу. За даними нахилу лінійних ділянок кінетичних кривих будують градувальну залежність $\text{tg} \alpha$ від концентрації ампіциліну (C , мкг/мл).

Методика кількісного визначення ампіциліну у порошку для приготування розчину для ін'єкцій. Близько 0,05 г (точна наважка) препарату переносять у мірну колбу місткістю 100 мл, розчиняють у 50 мл дистильованої води, доводять об'єм розчину до позначки і перемішують. 5,00 мл отриманого розчину переносять у мірну колбу на 50 мл і далі виконують аналіз, як при побудові градувального графіка. Отриманий розчин фотометрують у кварцовій кюветі з товщиною 1 см при 305 нм, використовуючи дистильовану воду як компенсаційний розчин, щохвилини протягом 10 хв та будують кінетичну криву залежності світлопоглинання розчину (A) від часу. З графіка знаходять тангенс кута нахилу лінійної ділянки кінетичної кривої.

Таблиця

Результати кількісного визначення ампіциліну в порошку для приготування розчину для ін'єкцій за реакцією з пероксомоносульфатною кислотою ($n=5$, $P=0,95$)

Узято ампіциліну, г	Знайдено		Метрологічні характеристики
	г	%	
"АМПІЦИЛІН-КМП", 1,0 г активної речовини, серії 509908 виробництва ВАТ "КИЇВМЕДПРЕПАРАТ", Київ, Україна			
0,9914*	0,9725	97,25	$\bar{x} = 0,9879$ (98,79%) $S_x = \pm 0,0206$ $S_{\bar{x}} = \pm 0,0092$ $\Delta x = \pm 0,0257$ $S_r = \pm 2,09\%$ $\varepsilon = 2,60\%$ $\delta = -0,36\%$
	0,9981	99,81	
	0,9613	96,13	
	0,9950	99,50	
	1,0125	101,25	

Примітка. * — вміст ампіциліну, вказаний у сертифікаті якості.

Вміст $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$, г у одному флаконі ($x_{\text{амп}}$) розраховують за формулою:

$$x_{\text{амп}} = \frac{a_{\text{см}} \cdot \text{tg} \alpha \cdot 0,9408 \bar{a}}{a \cdot \text{tg} \alpha_{\text{см}}}$$

де: $a_{\text{см}}$ — маса наважки РСЗ ампіциліну натрієвої солі, г; $\text{tg} \alpha_{\text{см}}$ — тангенс кута нахилу кінетичної кривої у досліді з РСЗ ампіциліну натрієвої солі, хв^{-1} ; a — маса наважки досліджуваного порошку ампіциліну натрієвої солі, г; a — середня маса вмістимого флакону, г; $\text{tg} \alpha$ — тангенс кута нахилу кінетичної кривої у досліді з досліджуваним розчином ампіциліну натрієвої солі, хв^{-1} ; 0,9408 — коефіцієнт перерахунку ампіциліну натрієвої солі у кислоту.

ВИСНОВКИ

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

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

3. Опрацьована нова методика кількісного визначення ампіциліну в порошку для приготування розчину для ін'єкцій. $\text{RSD} \leq 2,1\%$. Результати аналізу препарату, одержані новоопрацьованою та стандартною фармакопейною методиками, добре узгоджуються між собою ($\delta = -0,36\%$).

ЛІТЕРАТУРА

1. Алексеев В.Г., Лапшин С.В. // *Вопр. биол., мед. и фармац. химии.* — 2007. — №1. — С. 27-30.
2. Блажеєвський М.Є. // *Фармац. журн.* — 2003. — №5. — С. 66-78.
3. Блажеєвський М.Є. // *Укр. хим. журн.* — 2005. — Т. 71, №10. — С. 90-93.
4. Демская Е.В., Алексеев В.Г. // *Вестник ТвГУ.* — 2005. — №2. Сер. хим. Вып. 8. — С. 177-179.
5. *Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". — 1-е вид. — Х.: РІПЕГ, 2001. — Доп. 1. — 2004. — С. 285-289.*
6. Зайцева К.В., Алексеев В.Г. // *Вестник ТвГУ.* — 2007. — №2. Сер. хим. Вып. 3. — С. 112-115.

7. Кулапина Е.Г., Барагузина В.В., Кулапина О.И. // *Хим.-фармац. журн.* — 2006. — Т. 40, №3. — С. 53-55.
8. *Международная фармакопея.* — 3-е изд. — Женева: ВОЗ, 1983. — Т. 2. — С. 49-50.
9. Пат. 2024851. Россия МКИ³ G 01 N 21/78 / В.К.Шорманов, Е.П.Дурицын. — №5055770/25. — Заявл.: 22.07.92. Опубл.: 15.12.94. — Бюл. 23.
10. Туркевич М., Владзімірська О., Лесик Р. *Фармацевтична хімія (стероїдні гормони, їх синтетичні замінники і гетероциклічні сполуки як лікарські засоби): Підруч.* — Вінниця: Нова книга, 2003. — 464 с.
11. *European Pharmacopoeia, Suppl.* — 4-ed. Council of Europe. — Strasbourg: EDQM, 2001. — 2415 p.
12. Mohamed G.G. // *J. Pharm. and Biomed. Anal.* — 2001. — Vol. 24, №4. — P. 561-567.
13. Pajchel Genowefa, Pawlowski Krzysztof, Tyski Stefan // *J. Pharm. and Biomed. Anal.* — 2002. — Vol. 29, №1-2. — P. 75-81.
14. Rizk M.S., Issa Y.M., Shoukry A.F. et al. // *Anal. Lett.* — 1994. — Vol. 27, №6. — P. 1055-1065.
15. Singh K. // *Ind. J. Technol.* — 1993. — Vol. 31, №8. — P. 613-614.

УДК 547.732: 543.242.3: 543.42.062: 543.257

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ НАТРИЯ АМПИЦИЛЛИНА В ПОРОШКЕ ДЛЯ ПРИГОТОВЛЕНИЯ РАСТВОРА ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ КИНЕТИЧЕСКИМ МЕТОДОМ
М.Е.Блажеевский, С.П.Карпова

Изучена кинетика сопряженных реакций S-окисирования и пергидролиза ампициллина с пероксомоносульфатом калия в щелочной среде по светопоглощению образующегося продукта при 305 нм. Оптимизированы условия и разработана методика количественного определения ампициллина натриевой соли в порошке для приготовления раствора для инъекций фотометрически-кинетическим методом с использованием в качестве реагента раствора тройной калиевой соли кислоты Каро ("Оксон"). RSD ≤ 2,1%. Результаты анализа препарата, полученные с помощью разработанной и стандартной фармакопейной методики, хорошо согласуются между собой ($\delta = -0,36\%$).

UDC 547.732: 543.242.3: 543.42.062: 543.257

THE QUANTITATIVE DETERMINATION OF AMPICILLINE SODIUM SALT FOR PREPARING SOLUTIONS FOR INJECTIONS

M.Ye.Blazheyevskiy, S.P.Karpova

The kinetics of the conjugated reactions of S-oxidation and perhydrolysis of ampicilline with potassium peroxomonosulphate in the alkaline medium has been studied by light absorbance increase of a product forming at 305 nm. The conditions have been optimized and the procedure of the quantitative determination of ampicilline sodium salt in the powder for preparing the solution for injections by the photometric kinetic method has been developed using triple potassium Caro salt solution ("Oxon") as a reagent. RSD ≤ 2,1%. The results of the drug analysis obtained by the method developed and the standard Pharmacopoeian method have been well conformed ($\delta = -0,36\%$).

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

УДК 615.324.012

ВСТАНОВЛЕННЯ СКЛАДУ КРИСТАЛІЧНОГО ОСАДУ В ІН'ЄКЦІЙНОМУ ПРЕПАРАТІ З СЕЛЕЗІНКИ

Л.А.Карпенко

Національний фармацевтичний університет

Одержання лікарських засобів на основі екстрактів селезінки великої рогатої худоби становить певні труднощі. У тканинах цих тварин містяться нерозчинні сполуки, які переходять у готовий продукт і з часом дають нерозчинний осад. Такий осад утворюється в розчинах для ін'єкцій на основі низькомолекулярної гідрофільної фракції селезінки великої рогатої худоби у процесі зберігання. З метою встановлення складу осаду проведено його рентгенофазовий і термічний аналіз. Показано, що в даному випадку осад є дигідратом сечової кислоти.

Створення лікарських препаратів на основі екстрактів селезінки є актуальною задачею фармації. Такі препарати зарекомендували себе як лікарські засоби, що мають комплексну дію, у тому числі гепатопротекторну, імуномодулюючу, протизапальну та ін. [1, 2, 5, 11].

У ДП "ДНЦЛЗ" була розроблена технологія ін'єкційної лікарської форми на основі низькомолекулярної гідрофільної фракції селезінки великої рогатої худоби (НГФС). Даний препарат показав високу гепатопротекторну та імуномодулюючу активність. Однак при масштабуванні технологічного процесу одержання препарату в заводських умовах виникли труднощі, пов'язані з його стабільністю в процесі зберігання.

Проведені раніше дослідження дозволили встановити, що до складу осаду, який утворюється в рідких лікарських формах препаратів із селезінки великої рогатої худоби, входить сечова кислота — пуринове похідне катаболізму нуклеїнових кислот [3]. Однак присутність в осаді ліпідів, нуклеїнових кислот та інших органічних речовин природного походження не дала можливості однозначно встановити хімічний склад осаду.

У даній статті наведено рентгенофазовий і термічний аналізи осаду, які дозволили однозначно встановити його склад.

Експериментальна частина

Об'єктом дослідження слугував кристалічний осад жовтого кольору, виділений з ін'єкційної лікарської форми на основі НГФС.

Рентгенофазовий аналіз [4, 7, 8] осаду проводили на дифрактометрі ДРОН-3 у $\text{CuK}\alpha$ -випромінюванні з прискорюючою напругою на трубіці 18 кВ і струмі 12 мА. При проведенні якісного фазового аналізу експериментальні дифракційні спектри порівнювалися з дифрактограмами еталону. Як еталонну фазу було обрано сечову кислоту. Досліджували нативні (зразок 1) та подрібнені (зразок 2) кристали осаду.

Процеси термічного поведіння зразків осаду і сечової кислоти досліджувалися на дериватографі Q-1000 із самописцем фірми "МОМ" (Угорщина) методами динамічної термогравіметрії (ТГ), диференціального термічного аналізу (ДТА) і диференціальної термогравіметрії (ДТГ) в інтервалі температур 18-520°C. Нагрівання робили на повітрі зі швидкістю близько 10°C/хв у платиновому тиглі. Як еталон використовували порошок Al_2O_3 . Чутливість зйомки складала: для кривої ТГ — 94,25 мг; ДТА — 250 мкВ; ДТГ — 500 мкВ. Швидкість руху паперу - 5 мм/хв.

Мікроскопічні дослідження виконували на скануючому електронному мікроскопі JSM-840 (фірми "Jeol Ltd.", Японія) за методикою [6].

Результати та їх обговорення

Рис. 1 (а-г) показує морфологію поверхні кристалів осаду. За допомогою електронного мікроскопа встановлено, що самі кристали, виявлені в препараті НГФС, складаються з тоненьких пластинок (рис. 1 (а, б)), а їх поверхня вкрита шаром іншого матеріалу (рис. 1 (в, г)). За попередніми дослідженнями [3] цей матеріал являє собою суміш ліпідів, пептидів, залишків нуклеїнових кислот та пігментів, які присутні в екстракті з селезінки. Суміш осаджується на поверхні кристалів при їх утворенні в екстракті. Отже основою осаду є кристалічна речовина, природу якої необхідно визначити.

Раніше було встановлено, що основним компонентом складу осаду є сечова кислота [3]. Тому всі подальші дослідження проводились у порівнянні з характеристиками цієї кислоти.

На рис. 2 (а) представлена дифрактограма сечової кислоти. Положення дифракційних максимумів відповідає даним міжнародної картотеки

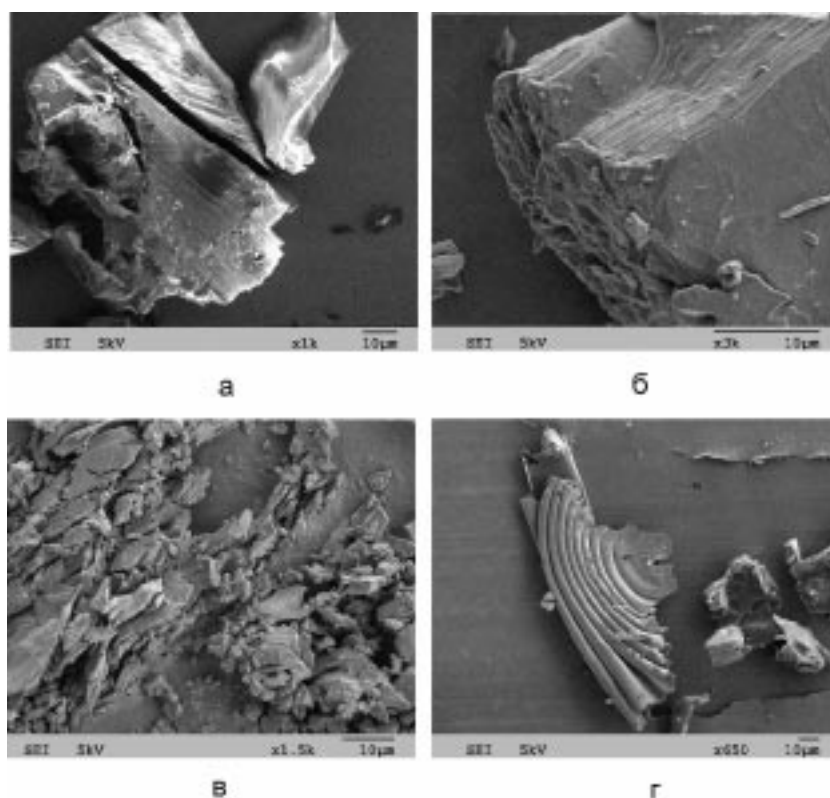


Рис. 1. Електронно-мікроскопічні знімки кристалів осаду: а, б) морфологія кристалів; в, г) поверхня кристалів.

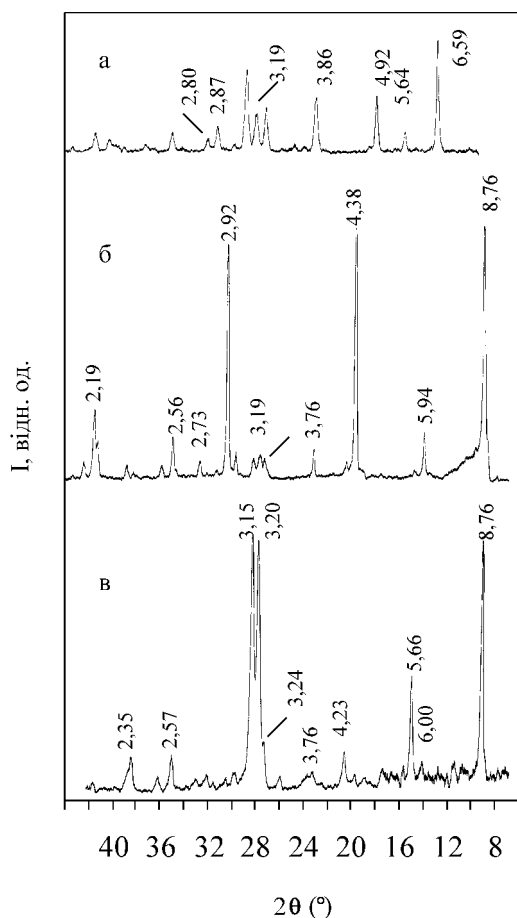


Рис. 2. Дифрактограми сечової кислоти (а) та осаду: б) зразок 1; в) зразок 2.

ASTM еталонних дифракційних ліній та співпадає з даними авторів [6, 9].

На рис. 2 (б) показана дифрактограма кристалів осаду (зразок 1), яка характеризується значною кількістю чітких і інтенсивних відбитків. Видно, що картини дифрактограм на рис. 2(а) та 2(б) дещо співпадають. Однак порівняльний аналіз рис. 2 (а) і 2 (б) вказує на присутність в осаді нової фази, дифрактограма якої має чітко виражений шаровий характер з відстанню між шарами 8,76 Å. До шарових ліній відносяться відбитки з міжплощинними відстанями d, які дорівнюють 8,76; 4,38; 2,92 і 2,19 Å. Дифракційні максимуми з даними міжплощинними відстанями індукуються як різні порядки відбитків від однієї площини X-фази. У картотеці ASTM даної речовини не було виявлено.

Після подрібнення кристалів осаду (зразок 2) спостерігалася інша картина дифрактограми (рис. 2 (в)), яка дала можливість порівняти дані з картотекою ASTM еталонних дифракційних ліній і узгоджується з даними інших авторів [10, 12]. У результаті зразок ідентифіковано з дигідратом сечової кислоти, що відповідає формулі $C_5H_4N_4O_3 \cdot 2H_2O$.

Проведені дослідження були підтверджені даними термічного аналізу, який показав, що в інтервалі температур 80-170°C у зразку осаду відбувається виділення вологи практично в одну стадію (рис. 3). При 120°C зразок втрачає 1,7 моль води, тобто приблизно 2 моль. Можна припустити, що фаза "X" зразка осаду являє собою гідрат,

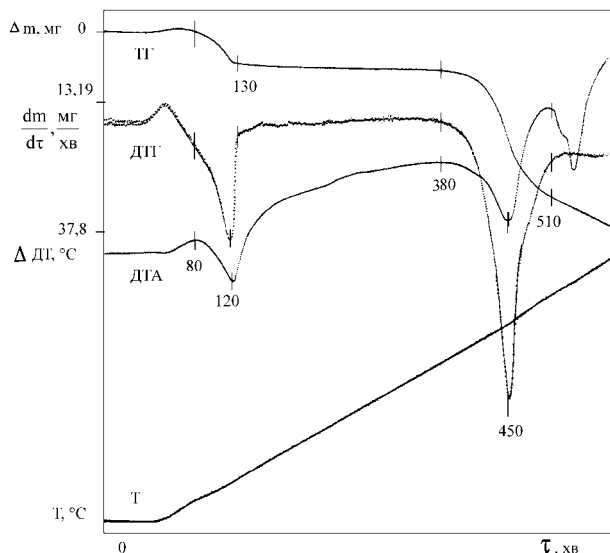


Рис. 3. Термограма осаду.

у якому вода розташовується шарами. Подальше термічне перетворення осаду приводить до утворення сечової кислоти.

Таким чином, було однозначно встановлено склад осаду, який утворюється в ін'єкційному препараті на основі НГФС. Одержані дані дозволили розробити технологічні прийоми для покращення якості препарату.

ВИСНОВКИ

1. Визначено, що осад, який утворюється в ін'єкційній лікарській формі на основі НГФС у процесі зберігання, являє собою кристали дигідрату сечової кислоти.

2. Поверхня кристалів вкрита сумішшю ліпідів, пептидів, пігментів, залишків нуклеїнових кислот та інших органічних речовин природного походження, які присутні в препараті НГФС і співосаджуються разом з кристалами осаду. Завдяки цим сполукам кристали мають жовте або оранжеве забарвлення.

ЛІТЕРАТУРА

1. Абрамова А.Б. // Тез. докл. I Нац. съезда фармакологов Украины "Современные проблемы фармакологии". — Полтава, 1995. — С. 158.
2. Клиническая иммунология / Под ред. А.В.Караулова. — М.: МИА, 1999. — 604 с.
3. Сичкарь Л.А., Дихтярев С.И., Денисенко Н.В. // Фармаком. — 2006. — №3. — С. 47-52.
4. Desai K.G.H. // Pharm. Sci. Tech. — 2005. — Vol. 6, №2. — P. 202-208.
5. Hartleb M., Leuschner J. // Arzneimittelforschung. — 1997. — Vol. 47. — P. 1047-1051.
6. Lambert C.C., Lambert G., Crundwell G., Kantardjieff K. // J. Exp. Zool. — 1998. — Vol. 282. — P. 323-331.
7. Ouyang J.M., Li X.P. // Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao. — 2003. — Vol. 25, №6. — P. 710-713.
8. Tettenhorst T.R., Gerkin E.R. // Powder Diffraction. — 1999. — Vol. 14, Is. 4. — P. 305-307.
9. Schubert G., Reck G., Jancke H. et al. // Urolog. Res. — 2005. — Vol. 33, №3. — P. 231-238.
10. Shirley R. // Sci. — 1966. — Vol. 152, №3728. — P. 1512-1513.
11. Singh V.K., Biswas S., Mathur K.B. et al. // Immunol. Res. — 1998. — Vol. 17. — P. 345-368.
12. Stoller M.L., Meng M.V. Urinary Stone Dis. — Humana Press, 2005. — 235 p.

УДК 615.324.012

УСТАНОВЛЕНИЕ СОСТАВА КРИСТАЛЛИЧЕСКОГО ОСАДКА В ИНЪЕКЦИОННОМ ПРЕПАРАТЕ ИЗ СЕЛЕЗЕНКИ

Л.А.Карпенко

Получение лекарственных средств на основе жидких экстрактов селезенки крупного рогатого скота вызывает определенные трудности. В тканях этих животных содержатся нерастворимые соединения, которые переходят в готовый продукт и со временем дают нерастворимый осадок. Подобный осадок образуется в растворе для инъекций на основе низкомолекулярной гидрофильной фракции селезенки крупного рогатого скота в процессе хранения. С целью установления состава осадка проведен его рентгенофазовый и термический анализ. Показано, что в данном случае осадок представляет собой дигидрат мочевиной кислоты.

UDC 615.324.012

THE STRUCTURAL DETERMINATION OF THE CRYSTALLINE PRECIPITATE IN INJECTION MEDICINE FROM THE SPLEEN

L.A.Karpenko

To obtain medicines based on the liquid extracts of the cattle's spleen causes the certain difficulties. In tissues of these animals there are insoluble compounds, which come into a ready product and form an insoluble precipitate in the course of time. The similar precipitate is formed in the solution for injections based on the low-molecular hydrophilic fraction of the bovine spleen while storing. With the purpose of determination of the precipitate's composition the X-ray powder diffractometry and thermal analysis have been performed. It has been shown that in this case the precipitate is uric acid dehydrate.

Виносимо подяку старшому науковому співробітнику кафедри фізики металів та напівпровідників НТУ "ХПІ" В.Є.Виноградову і співробітникам лабораторії електронної мікроскопії ХНУ ім. Каразіна за допомогу в проведенні експериментів.

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

УДК 615.065:54.061/062:547.712.22:001.8

ІЗОЛЮВАННЯ ФЛУОКСЕТИНУ З БІОЛОГІЧНОГО МАТЕРІАЛУ ПІДКИСЛЕНОЮ ВОДОЮ ТА ПІДКИСЛЕНИМ ЕТАНОЛОМ

С.В.Баюрка, В.С.Бондар, С.А.Карпушина

Національний фармацевтичний університет

Вивчено роздільну спроможність відносно флуоксетину загальноприйнятих у судово-токсикологічному аналізі методів ізолювання "лікарських" отрут методами О.О.Васильєвої, Стаса-Отто, В.П.Крамаренка, які дозволили виділити, відповідно, $9,44 \pm 0,83$ %, $18,70 \pm 1,83$ %, $17,68 \pm 2,10$ % флуоксетину. Виявляли флуоксетин у біологічних екстрактах за допомогою тонкошарової хроматографії, кольорових реакцій та УФ-спектроскопії. Кількісний вміст препарату встановлювали екстракційно-фотометричним методом реакцією утворення іонного асоціату з кислотним азобарвником метиловим оранжевим.

Флуоксетин ((\pm)-N-метил-3-феніл-3-(пара-трифторометил)феноксипропіламіну гідрохлорид) належить до групи сучасних антидепресантів та застосовується в медичній практиці [3, 12, 14]. Він є значно менш токсичним, ніж, наприклад, широко відомий трициклічний антидепресант амітриптілін [5, 7, 13].

Так, наведені в літературі смертельні дози для флуоксетину (1,5 г [5], 1880 мг [8]) та амітриптіліну (10-20 мг/кг [13]) значно не відрізняються, але при цьому флуоксетин має значно більший терапевтичний індекс. Доза флуоксетину, що в 10 разів перевищує терапевтичну, не призводить до серйозної інтоксикації, в той час як таке ж передозування амітриптіліну викликає тяжкі гострі отруєння, більшість з яких з летальним кінцем [13].

Останнім часом зареєстровані непоодинокі випадки смертельних отруєнь флуоксетином [5, 6, 7, 9, 10, 11], більшість з яких є комбінованими та згадується у зв'язку з прийомом флуоксетину сумісно з трициклічними антидепресантами [7], бензодіазепінами [8] та іншими психотропними речовинами [6].

Таким чином, розробка схеми ненаправленого (загального) дослідження біологічного матеріалу на "лікарські" отрути, що передбачає використання загальних методів ізолювання, є актуальною задачею сучасного судово-токсикологічного аналізу [4].

У літературі наведені дані [1] із загальних методів виділення флуоксетину з печінки водою та етанолом, підкисленими кислотою оксалатною, а також водою, підкисленою кислотою сульфатною. Але використані методики містять деякі модифікації загальноприйнятих у судово-токсикологічному аналізі методів ізолювання, що робить їх менш придатними у схемі ненаправленого судово-токсикологічного аналізу "лікарських отрут".

Метою наших досліджень було встановлення роздільної спроможності відносно флуоксетину загальноприйнятих у судово-токсикологічному аналізі методів ізолювання лікарських сполук з біологічного матеріалу [2]: настоюванням з водою, підкисленою кислотою оксалатною (метод О.О.Васильєвої), настоюванням з етанолом, підкисленим кислотою оксалатною (метод Стаса-Отто), настоюванням азотовмісних органічних основ з водою, підкисленою кислотою сульфатною (метод В.П.Крамаренка). Виявлення та кількісне визначення флуоксетину в отриманих екстрактах з біологічного матеріалу проводили за допомогою простих, доступних та ефективних при судово-токсикологічному аналізі методів: тонкошарової хроматографії (ТШХ), УФ-спектроскопії, кольорових реакцій, екстракційної фотометрії.

Матеріали та методи

Подрібнену печінку людини (20 г), загиблої від травми, вміщували у стакан, додавали 2 мл водного розчину флуоксетину, який містив 2000 мкг препарату. Суміш ретельно перемішували і залишали на 24 год. Паралельно ставили "холості" досліди. Ізолювання флуоксетину проводили водою та етанолом, підкисленими кислотою оксалатною, а також водою, підкисленою кислотою сульфатною, згідно із загальноприйнятими методиками [2].

Отримані хлороформні витяжки переносили до мірної колби на 50 мл, доводячи об'єм розчину до позначки хлороформом.

Екстракти з біологічного матеріалу містили значну кількість супутніх домішок, які потім видаляли за допомогою додаткового екстракційного очищення. Для цього хлороформні екстракти перено-

сили до фарфорової чашки, випаровували їх на водяній бані при температурі не вище 40°C до видалення органічного розчинника. Потім до сухого залишку у фарфоровій чашці додавали 20 мл 0,1 М розчину кислоти хлоридної, вміст чашки ретельно перемішували, переносили до ділильної лійки і кислий розчин двічі (по 10 мл) збовтували з діетиловим ефіром, відкидаючи фазу органічного розчинника. Після цього кислий водний залишок підлугували 20% розчином натрію гідроксиду до рН 8-9 і тричі екстрагували флуоксетин хлороформом по 10 мл кожного разу. Хлороформні витяжки фільтрували через фільтр з 0,5 г безводного натрію сульфату у мірну колбу об'ємом 50 мл і довели до позначки хлороформом.

При проведенні кількісного визначення флуоксетину в очищених таким чином екстрактах екстракційно-фотометричним методом з метиловим оранжевим оптична густина у розчинах, отриманих для "холостих" дослідів, знаходилась у межах 0,02-0,04.

Виявлення флуоксетину в екстрактах проводили за методом ТШХ. Для дослідження використовували скляні хроматографічні пластинки для ВЕТШХ (силікагель КСКГ, фракція 5-20 мкм, товщина шару 130±25 мкм, розмір 20×20 см, виробництво Естонія), Сорбфіл (силікагель ПТСХ-П-А, фракція 5-17 мкм, розмір 10×10 см), Мерск (Silica gel 60 F254, розмір 10×20 см). Від 5 до 15 мл хлороформної витяжки 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" флуоксетину (10 мкг у пробі). У третю точку наносили 5 мл випареної витяжки, одержаної у "холостому" досліді. Хроматограми розвивали послідовно з використанням двох систем рухомих розчинників: хлороформ і метанол — амонію гідроксид 25% розчин (100:1,5). Після цього пластинки висушували на повітрі і проявляли за допомогою реактиву Драгендорфа у модифікації за Мунье (жовтогарячий колір плям флуоксетину на жовтому фоні; чутливість виявлення флуоксетину складала 0,25 мкг препарату у пробі для пластинок ВЕТШХ та Сорбфіл і 1,0 мкг для пластинок Мерск). Плями флуоксетину, виділеного з печінки, та флуоксетину-стандарту за величинами R_f співпадали та складала у системі рухомих розчинників метанол — амонію гідроксид 25% розчин (100:1,5) 0,58±0,02 (для пластинок ВЕТШХ), 0,42±0,02 (для пластинок Сорбфіл), 0,25±0,02 (для пластинок Мерск). Витяжки з "холостих" дослідів не давали плям з вказаними значеннями R_f .

Виявляли також флуоксетин у витяжках за допомогою кольорових реакцій. Як реагенти використовували кислоту сульфатну концентровану (спостерігали коричневе забарвлення, чутливість — 20 мкг препарату в пробі), реактиви Лібермана

(коричневе забарвлення, чутливість — 3 мкг флуоксетину в пробі), Манделіна (синє забарвлення, чутливість — 3 мкг препарату в пробі), Фреде (синє забарвлення, чутливість — 4 мкг флуоксетину в пробі). Паралельно проводили контрольні досліди зі стандартним розчином флуоксетину в хлороформі (10 мкг/мл) та витяжкою з "холостого" досліді. Досліджувані реакції специфічні на флуоксетин по відношенню до співекстрактивних речовин з біологічного матеріалу.

Підтвердження присутності флуоксетину в екстрактах додатково проводили УФ-спектроскопічним методом. Для цього елюювали флуоксетин з непроявленої смуги хроматограми на рівні, що відповідав місцю знаходження плями "свідка" флуоксетину, 0,1 М розчином кислоти хлоридної: УФ-спектр одержаного розчину був аналогічним спектру розчину стандарту флуоксетину в 0,1 М розчині кислоти хлоридної та мав смуги поглинання при $\lambda_{\max} = 265 \pm 2$ нм та 276 ± 2 нм.

Кількісне визначення флуоксетину у витяжках проводили екстракційно-фотометричним методом за реакцією утворення іонних асоціатів препарату з метиловим оранжевим та розраховували вміст флуоксетину в екстрактах за допомогою градуального графіка.

Для побудови градуального графіка використовували стандартний розчин флуоксетину в хлороформі, 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 0,1; 0,2; 0,3; 0,4; 0,5; 0,6; 0,7; 0,8; 0,9; 1,0; 1,2 мл стандартного розчину флуоксетину. Додавали хлороформ до загального об'єму органічного розчинника 15 мл. 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 густину отриманих розчинів, забарвлених у червоний колір, вимірювали за допомогою фотоелектроколориметра КФК-2 (світлофільтр зеленій з $\lambda_{\text{еф}} = 540 \pm 10$ нм; кювета з товщиною шару рідини 10 мм). Як розчини порівняння використовували "холості" досліді (метиловий оранжевий не екстрагується хлороформом в інтервалі рН від 3 до 7).

Світлопоглинання забарвлених розчинів підлягало закону Бугера-Ламберта-Бера в межах концентрацій від 10 до 120 мкг флуоксетину в 14 мл кінцевого об'єму. Відносна помилка кількісного визначення не перевищувала 2,5%.

Результати та їх обговорення

При виділенні флуоксетину з біологічного матеріалу з використанням вищенаведених розчин-

Таблиця

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

Метод ізолювання	Додано флуоксетину до 20 г печінки, мкг	Виділено флуоксетину		Метрологічні характеристики
		мкг	%	
Настоювання з водою, підкисленою кислотою оксалатною (метод О.О.Васильєвої)	2000	174,0	8,7	$\bar{X} = 9,44$ $S = 0,69$ $S_{\bar{X}} = 0,30$ $\Delta\bar{X} = 0,83$ $\varepsilon = 8,79$ $\bar{X} \pm \Delta\bar{X} = 9,44 \pm 0,83$
		184,0	9,2	
		180,0	9,0	
		198,0	9,9	
		208,0	10,4	
Настоювання з етанолом, підкисленою кислотою оксалатною (метод Стаса-Отто)	2000	388,0	19,4	$\bar{X} = 18,70$ $S = 1,49$ $S_{\bar{X}} = 0,66$ $\Delta\bar{X} = 1,83$ $\varepsilon = 9,78$ $\bar{X} \pm \Delta\bar{X} = 18,70 \pm 1,83$
		364,0	18,2	
		416,0	20,8	
		336,0	16,8	
		382,0	19,1	
Настоювання з водою, підкисленою кислотою сульфатною (метод В.П.Крамаренка)	2000	312,0	15,6	$\bar{X} = 17,68$ $S = 1,70$ $S_{\bar{X}} = 0,76$ $\Delta\bar{X} = 2,10$ $\varepsilon = 11,87$ $\bar{X} \pm \Delta\bar{X} = 17,68 \pm 2,10$
		354,0	17,7	
		328,0	16,4	
		392,0	19,6	
		383,0	19,1	

ників було встановлено, що отримані біологічні екстракти вміщували значну кількість домішок, які заважали подальшому виявленню та кількісному визначенню досліджуваної "лікарської" отрути. Так, результати вимірювань показників оптичної густини отриманих розчинів екстракційно-фотометричним методом з метиловим оранжевим для екстрактів з "холостих" дослідів становили 0,08-0,14 (за методом О.О.Васильєвої); 0,18-0,29 (за методом Стаса-Отто); 0,05-0,11 (за методом В.П.Крамаренка).

Для видалення супутніх домішок проводили додаткове екстракційне очищення витяжок за методикою, наведеною вище. Отримані таким чином очищені екстракти використовували для виявлення в них флуоксетину методами ТШХ та кольорових реакцій. Ідентифікацію препарату за УФ-спектрами проводили після додаткового очищення екстрактів методом ТШХ, досліджуючи елюати з хроматограм.

Результати вимірювань показників оптичної густини екстракційно-фотометричним методом у розчинах, отриманих для "холостих" дослідів, ста-

новили 0,02-0,04 (за методом О.О.Васильєвої), 0,035-0,05 (за методом Стаса-Отто), 0,03-0,04 (за методом В.П.Крамаренка) в області спектра, що відповідало максимуму світлопоглинання забарвлених розчинів іонних асоціатів флуоксетину з метиловим оранжевим.

Результати екстракційно-фотометричного визначення флуоксетину, виділеного з печінки за вищеназваними методами, наведені в таблиці.

Як видно, за допомогою загальних методів ізолювання з печінки можна виділити, відповідно, 9,44±0,83%, 18,70±1,83%, 17,68±2,10% флуоксетину.

ВИСНОВКИ

Вивчено роздільну спроможність відносно флуоксетину загальноприйнятих у судово-токсикологічному аналізі методів ізолювання за О.О.Васильєвою, Стасом-Отто, В.П.Крамаренко, які дозволили виділити, відповідно, 9,44±0,83%, 18,70±1,83%, 17,68±2,10% флуоксетину.

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

ЛІТЕРАТУРА

1. Бондар В.С., Бур'ян Г.О. // Вісник фармації. — 2002. — №4 (32). — С. 15-18.
2. Крамаренко В.П. Токсикологічна хімія. — К.: Вища шк., 1995. — 423 с.
3. Машковський М.Д. Лекарственные средства: 15-е изд. — М.: ООО "Изд-во Новая Волна", 2006. — С. 104-105.
4. Удалов А.В. // Лаб. журн. — 2003. — №1 (3). — С. 54-58.
5. Bateman N.D. Antidepressants: Poisonous substances. — Amsterdam: Elsevier, 2007. — P. 587-589.
6. Carson H.J. // J. Leg. Med. — 2007. — Vol. XXX. — P. 1-4.
7. Cheeta S., Schifano F., Oyefeso A. et. al. // Brit. J. Psychiatry. — 2004. — №184. — P. 41-47.

8. *Clark's Analysis of Drugs and Poisons. 3-rd Ed. — Pharmaceutical Press, 2005 (CD).*
9. *Gross R., Dannon P.N., Lepkifker E. et al. // Am. J. Emerg. Med. — 1998. — №16. — P. 328-329.*
10. *Isbister G.K., Bowe S.J., Dawson A. et al. // J. Toxicol. Clin. Toxicol. — 2004. — №42. — P. 277-285.*
11. *Jonsson A., Holmgren P., Ahlner J. // Forens. Sci. Int. — 2004. — Vol. 143. — P. 53-59.*
12. *Mann J.J. // N. Engl. J. Med. — 2005. — №353. — P. 1819.*
13. *Poisoning & Drug Overdose. 4-th Ed. / Ed. K.R.Olson. — Zange Medical Books, Mc Graw-Hill, 2004. — P. 88-93.*
14. *Yildiz A., Gonul A., Tamam L. // Bull. Clin. Psychopharmacol. — 2002. — №12. — P. 194.*

УДК 615.065:54.061/062:547.712.22:001.8

ИЗОЛИРОВАНИЕ ФЛУОКСЕТИНА ИЗ БИОЛОГИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА ПОДКИСЛЕННОЙ ВОДОЙ И ПОДКИСЛЕННЫМ ЭТАНОЛОМ

С.В.Баюрка, В.С.Бондар, С.А.Карпушина

Изучена разрешающая способность относительно amitriptилина общепринятых в судебно-токсикологическом анализе методов изолирования "лекарственных" ядов по методам А.А.Васильевой, Стаса-Отто, В.Ф.Крамаренко, которые позволили выделить, соответственно, $9,44 \pm 0,83\%$, $18,70 \pm 1,83\%$, $17,68 \pm 2,10\%$ флуоксетина. Обнаруживали флуоксетин в биологических экстрактах с помощью тонкослойной хроматографии, цветных реакций и УФ-спектроскопии. Количественное содержание препарата устанавливали экстракционно-фотометрическим методом по реакции образования ионного ассоциата с кислотным азокрасителем метиловым оранжевым.

UDC 615.065:54.061/062:547.712.22:001.8

ISOLATION OF FLUOXETINE FROM THE BIOLOGICAL MATERIAL BY ACIDIFIED WATER AND ACIDIFIED ETHANOL

S.V.Bayurka, V.S.Bondar, S.A.Karpushina

The resolution ability of the generally accepted in forensic toxicological analysis isolation methods of "medicinal" poisons has been studied regarding to fluoxetine by O.O.Vasilyeva, Stas-Otto, V.Ph.Kramarenko methods, which allowed to separate $9,44 \pm 0,83\%$, $18,70 \pm 1,83\%$, $17,68 \pm 2,10\%$ fluoxetine, respectively. Fluoxetine was detected in the biological extracts with the help of thin layer chromatography, colour reactions, UV-spectroscopy. The drug's assay was performed by extraction — photometry method by the reaction of formation of ionic associate with methyl orange, the acidic azodye.

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

УДК 57.086.2:581.4:582.734.4

АНАТОМІЧНЕ ВИВЧЕННЯ СТЕБЛА ТА ЛИСТЯ RUBUS IDAEUS L.

С.О.Мамедова, О.І.Павлій, В.П.Руденко, О.В.Севрюков

Національний фармацевтичний університет

Наведені результати проведення анатомічного аналізу стебла та листя малини звичайної. Встановлені їх основні мікроскопічні діагностичні ознаки, які можуть бути використані при розробці АНД.

Листя та стебла малини звичайної широко застосовуються людиною зі стародавніх часів. Наявність у них таких груп біологічно активних речовин як флавоноїди (кверцетин, кемпферол, гіперозид), гідроксикоричні кислоти (хлорогенова, кофейна), дубильні речовини, амінокислоти, цукри обумовлює різнобічну дію препаратів на їх основі [6, 9, 10].

З досвіду народної медицини відомо, що пагони малини використовують для приготування чаю, який приймають при застуді, грипі, знесиленні після тривалої хвороби та як жарознижувальний засіб [7]. У тибетській народній медицині пагони використовують аналогічно листю. У Бурятії відвар верхівок пагонів з квітками та нестиглими плодами рекомендують при гострих респіраторних захворюваннях та лихоманці [3].

Листя малини звичайної проявляє в'язучу, протизапальну, антиоксидантну, жарознижувальну, антиоксидантну, кровоспинну та кровоочисну дії [8, 11]. Настій листя приймають при хворобах органів дихання, кашлі і гарячці, діареї та ентероколітах, шлункових кровотечах та геморої, при надмірних менструаціях та проти висипів на тілі, вугрів та екземи [3, 5]. Зовнішньо настій листя застосовують для полоскання при стоматиті, фарингіті та ангіні, для примочок при шкірних захворюваннях [8]. Сушене листя входить до складу сумішей трав для приготування ванн, а сік із свіжого листя використовують для виготовлення мазі, яку застосовують при вуграх і висипах на тілі [3, 12].

Враховуючи відсутність у науковій літературі відомостей про мікроскопічні діагностичні ознаки стебла та листя малини звичайної, було доцільним провести анатомічний аналіз цих органів рослини для подальшої розробки аналітичної нормативної документації на ці види сировини.

Експериментальна частина

Об'єктами дослідження були стебла та листя малини звичайної, заготовлені в Харківській об-

ласті в 2008 р. Мікропрепарати готували зі свіжозібраної фіксованої та висушеної, а потім пом'якшеної сировини в суміші спирт — гліцерин — вода (1:1:1) за загальновідомими методиками [1, 2, 4] з наступним їх вивченням під мікроскопом "Біолам" при збільшенні в 160, 400 і 800 разів. Діагностичні ознаки фотографували за допомогою фотокамери Olympus FE-140.

Результати та їх обговорення

Стебло. Стебло малини на поперечному зрізі округле. Клітини епідерми з поверхні дрібні, паренхімні, прямостінні. Продихи нечисленні, оточені 5-8 дрібнішими клітинами, що створюють коло. Кутикула вкрита тріщинами (рис. 1). Для покривної тканини характерні шипики вузько-трикутної форми. Коленхіма пластинчасто-кутова 2-5 рядна. У внутрішній частині первинної кори закладається перидерма, що межує з товстостінним лубом. Клітини корку тангентальностислі, розташовані радіально одна над одною, заповнені коричневою речовиною.

Освовий циліндр має непучковий тип будови. Товстостінний луб на поперечному зрізі представлений дрібними волокнами з вузькою порожниною, згрупованими в крупні або невеликі тяжі, розташовані кільцем. Зона ксилеми поділена на ділянки ширшими серцевинними променями з розширеними верхівками, в кожній такій ділянці є вузькі промені. Для клітин верхівок серцевинних променів характерна наявність друз, які на продольному зрізі численні, розташовані ланцюжками. Судини вторинної ксилеми широкопросвітні, одиничні або згруповані, пористі, розташовані в

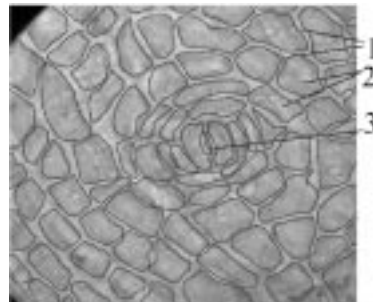


Рис. 1. Епідерма стебла. 1 — кутикула, 2 — основні клітини епідерми, 3 — продихи.

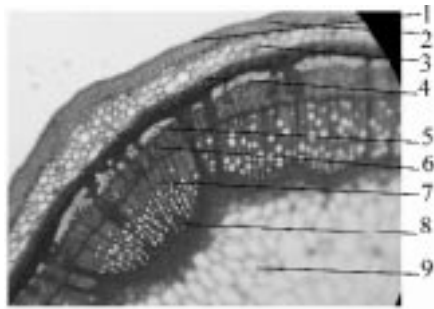


Рис. 2. Будова стебла. 1 — епідерма, 2 — пластинчато-кутова коленхіма, 3 — друзи в коровій паренхімі, 4 — перидерма, 5 — товстостінний луб, 6 — тонкостінний луб, 7 — вторинна ксилема, 8 — первинна ксилема, 9 — серцевина.

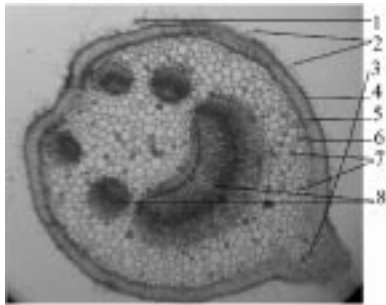


Рис. 3. Черешок. 1 — залозисті трихоми, 2 — прості волоски, 3 — емергенець-шип, 4 — епідерма, 5 — пластинчато-кутова коленхіма, 6 — хлоренхіма, 7 — друзи в основній паренхімі, 8 — провідні пучки.

лібриформі. У серцевину дугами вдаються ділянки первинної ксилеми, яка межує з вузькою зоною товстостінної дрібноклітинної паренхіми та представлена радіально розташованими променями судин і променевою паренхімою (рис. 2). Серцевина неоднорідна, її клітини тонкостінні, окремі з них містять друзи. У клітинах коленхіми, корової паренхіми може накопичуватися коричнева гомогенна речовина (рис. 2).

Листок. Черешок. Черешок на поперечному зрізі має округлу або еліптичну форму, на верхньому боці округлий з невеликою жолобинкою і двома бічними невеликими виступами. Клітини епідерми черешка з поверхні дрібні, прямостінні з дещо потовщеними оболонками. Продихи одиничні. Продиховий апарат за будовою аналогічний продиховому апарату епідерми стебла. Для епідерми характерне опушення, в якому домінують прості одноклітинні волоски з вузькою порожниною і потовщеною оболонкою. У жолобинці, інколи з боків, зустрічаються залозисті трихоми з багатоклітинною дворядною циліндричною ніжкою і крупною кулеподібною голівкою. Для епідерми черешка також характерні вузько-трикутні емергенци-шипики, утворені витягнутими товстостінними здерев'янілими клітинами (рис. 3).

Клітини епідерми на поперечному зрізі черешка дрібні з сильно кутинізованою верхньою оболонкою. Коленхіма субепідермальна, пластинчато-кутова розташована 2-7 рядним кільцем. Хло-

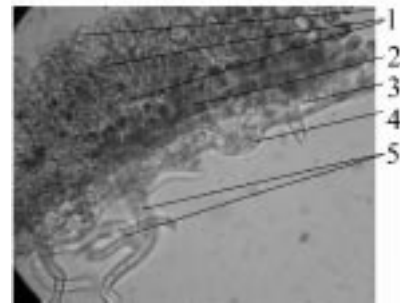


Рис. 4А. Листкова пластинка. Поперечний зріз (фрагмент). 1 — стовбчаста паренхіма, 2 — губчаста паренхіма, 3 — нижня епідерма, 4 — продихи, 5 — прості волоски.

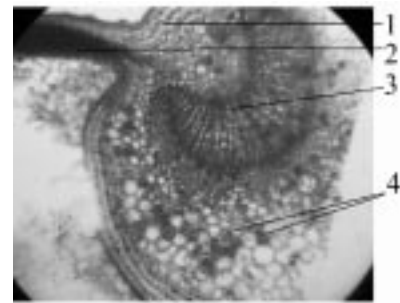


Рис. 4Б. Листкова пластинка. Головна жилка. 1 — пластинчато-кутова коленхіма, 2 — мезофіл, 3 — провідний пучок, 4 — основна паренхіма з друзами.

ренхіма 1-2-рядна. Провідних пучків 3-5, вони оточені паренхімною обкладкою (рис. 3).

Товстостінний луб пучків представлений тяжем або невеликими тяжами волокон, розділених крупними паренхімними клітинами. Клітини тонкостінного лубу мають коленхіматозно потовщені оболонки, в деяких з них помітні друзи. Судини розташовані окремо або невеликими групами, розділені вузькими серцевинними променями. Основна паренхіма кристалоносна, пориста, неоднорідна (рис. 3).

Рахіс на поперечному зрізі має еліптичну форму з жолобинкою. Для епідерми характерне опушення. Як правило, в жолобинці або на виступах зустрічаються залозисті трихоми. Провідних пучків 3-5: центральний — великий, бічні — зближені, можуть зливатися.

Листкова пластинка. Клітини верхньої епідерми з поверхні паренхімні, прямостінні, їх оболонки трохи потовщені, продихи та опушення відсутні.

Клітини нижньої епідерми з поверхні паренхімні з тонкими прямими оболонками. Продихи, як правило, трохи припідняті, часті, оточені 4-7 біляпродиховими клітинами. Тип продихового апарату аномоцитний. Опушення поверхні та жилки густе, повстяне. Волоски прості, довгі, звивисті (рис. 4А).

Тип анатомічної будови листкової пластинки дорсивентральний. Стовбчаста паренхіма, як правило, 2-рядна, губчаста — 2-5 рядна (рис. 4А).

Головна жилка однопучкова, округла або широкоеліптична, майже повністю розташовується на нижньому боці листової пластинки. Для опушення характерні залозисті трихоми, рідко на жилках зустрічаються короткі прості волоски, характерні для черешка. Під епідермою з верхнього боку між тяжами мезофілу розташована ділянка пластинчасто-кутової колєнхіми. Провідний пучок великий, ниркоподібний, межує з мезофілом листової пластинки, що заходить у жилку. У пучку слабо розвинена зона товстостінного лубу, його клітини мають трохи потовщені целюлозні оболонки. Для клітин основної паренхіми характерна наявність численних друз (рис. 4Б).

Край листка опушений простими волосками різної довжини. Вони коротші за волоски поверхні, зігнуті або слабо хвилясті і мають більший діаметр і більш потовщені оболонки.

Прилистки по краю і по поверхні опушені простими волосками.

ВИСНОВКИ

1. Проведений анатомічний аналіз стебла та листя малини звичайної.

2. За допомогою мікроскопічного аналізу встановлені основні діагностичні ознаки будови стебла, до яких відносяться: дрібні клітини епідерми, вкриті крупною кутикулою, наявність корку під первинною корою та тяжів механічних волокон у складі товстостінного лубу, неоднорідність серцевини, друзи, що містяться в коровій паренхімі, лубі та серцевині.

3. Встановлені характерні ознаки листків малини: наявність емергенців — шипиків, простих та залозистих волосків, аномічного типу будови продигового апарату, дорсивентрального типу будови листової пластинки, наявність однопучкової головної жилки, друз тощо.

4. Отримані результати можуть бути використані для розробки АНД на стебло та листя *Rubus idaeus* L.

ЛІТЕРАТУРА

1. Барыкина Р.П. *Справочник по ботанической микротехнике. Основы и методы.* — М.: Изд-во МГУ, 2004. — 312 с.
2. Васильева О.А., Картмазова Л.С., Ковальов В.М., Краснікова Т.О. // *Фармац. журн.* — 2000. — №4. — С. 95-99.
3. *Лекарственные растения. Энциклопедия / Сост. И.Н.Путырский, В.Н.Прохоров.* — Мн: Книжный Дом, 2005. — 656 с.
4. Фурст Г.Г. *Методы анатомо-гистохимических исследований растительных тканей.* — М.: Наука, 1979. — 374 с.
5. Gudej J. // *Acta Polon. Pharm.* — 2003. — Vol. 60. — P. 313-316.
6. Gudej J., Michal T. // *Arch. Pharm. Res.* — 2004. — Vol. 27, №11. — P. 1114-1119.
7. Liu M., Li X., Weber C., Lee C. // *J. Agric. Food. Chem.* — 2002. — Vol. 50. — P. 2926-1930.
8. Manach C., Scalbert A., Morand C. // *Am. J. Clinical Nutrition.* — 2004. — Vol. 79. — P. 727-747.
9. Patel A.V., Rojas-Vera J., Dacke C.G. // *Curr. Med. Chem.* — 2004. — Vol. 11. — P. 1501-1512.
10. Robbers J.E., Tyler V.E. *The Hawthorn Herbal Press.* — New York — London, 1999. — P. 194-195.
11. Thiem B., Gooelisska O. // *Fitoterapia.* — 2004. — Vol. 75. — P. 93-95.
12. Shioh Y.Wang, Hsin-Shan Lin // *J. of Agricultural and Food Chemistry.* — 2000. — Vol. 48(2). — P. 140-146.

УДК 57.086.2:581.4:582.734.4

АНАТОМИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ СТЕБЛЯ И ЛИСТА *RUBUS IDAEUS* L.

С.А.Мамедова, А.И.Павлий, В.П.Руденко, А.В.Севрюков
Приведены результаты проведения анатомического анализа стебля и листа малины обыкновенной. Установлены их основные микроскопические диагностические признаки, которые могут быть использованы при разработке АНД.

UDC 57.086.2:581.4:582.734.4

THE ANATOMICAL STUDY OF *RUBUS IDAEUS* L. LEAF AND STEM

S.A.Mamedova, A.I.Pavliy, V.P.Rudenko, A.V.Sevryukov
The results of the anatomical analysis of raspberry stem and leaf have been presented in the article. The main microscopic diagnostic peculiarities that can be used in developing the analytical and normative documentation have been found.

ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

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

УДК 615.454.2:638.135:618.15-002:547.814.5

ВИВЧЕННЯ ФАРМАКОКІНЕТИКИ СУПОЗИТОРІЇВ “ФЕМІПРОЛЕН”

Ю.В.Левачкова, О.І.Тихонов

Національний фармацевтичний університет

Проведені дослідження фармакокінетики і системної біодоступності супозиторіїв “Феміпролен”, які містять фенольний гідрофобний препарат прополісу. Фармакокінетику супозиторіїв “Феміпролен” досліджували при однократному інтравагінальному введенні кроликам за показниками концентрації в плазмі крові кверцетину. Дослідження проводили в 2 періоди. У першому періоді вивчали кінетику кверцетину в крові при внутрішньовенному введенні. У другому вивчали інтравагінальне введення кверцетину як маркерного компонента ФГПП. Визначено, що інтравагінальний шлях введення препарату забезпечує незначну системну біодоступність діючих речовин у системний кровообіг з подальшим розподіленням їх у тканини і елімінацією з організму.

В останні роки відмічається тенденція до підвищення піхвових інфекцій. Гінекологічні запальні захворювання, такі як вагініт, кольпіт, ерозія шийки матки окрім запального синдрому часто супроводжуються інфекційним процесом [2, 9]. При їх лікуванні поряд з лікарськими засобами раціонально використовувати й апіпродукти, які не чинять шкідливої дії на організм людини. Широке використання прополісу у терапії гінекологічних захворювань обумовлене тим, що він чудовий природний еубіотик, який не чинить негативного впливу на власну захисну флору організму і стимулює імунітет. Біологічно активною субстанцією прополісу є фенольний гідрофобний препарат прополісу (ФГПП), що виявляє антимікробну, протівірусну, протизапальну, капіляроукріплюючу, адаптогенну та репаративну властивість та який досить широко описаний в літературі [6, 8, 10].

Найбільш раціональною лікарською формою для лікування захворювань статевої сфери є вагінальні супозиторії. Перевагами даної форми є безпосередня дія на збудників захворювання та

висока інтенсивність проникнення діючих речовин до оточуючих тканин [1, 5, 7].

ФГПП за своїм хімічним складом є поліфенольною субстанцією, до складу якої входять такі сполуки як кверцетин, лютеолін, апігенін та ін. Відомо, що при пероральному введенні кверцетину кроликам у дозі 300 мг/кг він виявляється в крові в якості слідів. Кверцетин при нашкірних аплікаціях (у складі ФГПП мазі “Пролідоксид”) характеризується достатньо вираженим трансдермальним всмоктуванням, особливо при порушенні судинно-тканинної проникності [4]. Дані по фармакокінетиці кверцетину при інших способах введення в літературі відсутні. Виходячи з цього, великий інтерес представляє вивчення фармакокінетики і системної біодоступності кверцетину при вагінальному введенні у формі свічок.

Експериментальна частина

Фармакокінетику супозиторіїв з ФГПП та олією обліпиховою досліджували при одноразовому інтравагінальному введенні кроликам за показниками концентрації в плазмі крові кверцетину з використанням методу високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) з попередньою екстракцією діючої речовини з плазми тварин [3].

Дослідження були проведені на 10 ненаркотизованих статевозрілих кроликах жіночої статі породи шиншила вагою тіла 3,2-4,3 кг (в середньому, 3,8 кг).

Супозиторії вводили однократно інтравагінально по одній свічці, що відповідало середній дозі ФГПП 50 мг/тварина = 13 мг/кг маси тіла або дозі кверцетину 5,2 мг/тварина = 1,37 мг/кг маси тіла. 1% розчин кверцетину вводили внутрішньовенно струйно в крайову вену вуха кроликів у дозі 1 мг/кг. Кров для аналізу відбирали з крайової вени вуха кроликів у заздалегідь гепаринізовані пробірки за наступними схемами:

- при інтравагінальному введенні супозиторію — до і через 15; 30; 45; 60 і 90 хв після введення;
- при внутрішньовенному введенні розчину — до і через 5; 10; 15; 30; 45 і 60 хв після ін'єкції.

Таблиця 1
Концентрація кверцетину в плазмі крові кроликів після вагінального введення супозиторію “Феміпролен”

Концентрація (мкг/мл) кверцетину через ... хв після вагінального введення					
№ п/п	15	30	45	60	90
1	0	0,103	0,225	0,124	0
2	0	0,115	0,157	0,124	0
3	0	0,123	0,200	0,120	0
4	0	0,112	0,138	0,122	0,110
5	0	0,102	0,137	0,104	0
Mean	0	0,111	0,171	0,119	0,022
S.D.		0,009	0,039	0,009	0,049
S.E.		0,004	0,018	0,004	0,022
C.V., %		7,92	22,95	7,18	222,74

Кров центрифугували при 3000 об/хв протягом 5 хв. Отриману плазму зберігали при температурі — 22°C до проведення аналітичних процедур.

Кількісне визначення концентрації діючої речовини препарату в крові тварин проводили в лабораторії фармакокінетики (м. Харків) ДП “Державний фармакологічний центр” під керівництвом зав. лабораторії к.м.н. В.В.Лібіної.

Регресійний аналіз, розрахунок результатів визначення концентрації кверцетину в плазмі крові кроликів, статистична обробка даних виконані за допомогою програми *Microsoft® Office Excel 2003 SP2* (Microsoft Corp., США). Для кожного отриманого показника розраховували: середнє арифметичне значення (Mean), стандартну помилку для середнього (S.E.), стандартне відхилення середнього результату (S.D.), коефіцієнт варіації (C.V.).

Результати та їх обговорення

У першій серії дослідів з метою оцінки абсолютної біодоступності кверцетину як компоненту ФГПП було проведено дослідження фармакокінетики кверцетину при внутрішньовенному введенні кроликам у формі 1% розчину в дозі 1 мг/кг. Результати визначення концентрації кверцетину при внутрішньовенному введенні показали, що фармакокінетична крива кверцетину характеризується швидким первинним падінням концентрації лікарської речовини в крові з подальшою більш тривалою плазмовою елімінацією. Протягом перших 10 хв рівень кверцетину знижувався більш ніж у 30 разів у порівнянні з C_0 ; до 30 хв його концентрація складала 0,322 мкг/мл, а через 60 хв кверцетин у крові реєструється у вигляді слідів.

Аналіз параметрів фармакокінетики показав, що при внутрішньовенному введенні кверцетину в крові реєструється його високий початковий рівень ($C_0 = 26,45$ мкг/мл). Потім плазмозна концентрація кверцетину різко знижується за рахунок розподілу речовини в тканини. Друга фаза виведення — з тканин — більш тривала, ніж перша, але в абсолютному вираженні також коротка (близько 15 хв).

Стаціонарний об'єм розподілу (V_{ss}) кверцетину при внутрішньовенному введенні складає 0,0553 л/кг, у тому числі в центральній камері (кров) — 0,0378 л/кг і в периферичній — 0,0175 л/кг, тобто питомий об'єм розподілу кверцетину в тканинах у 2 рази менший, ніж у крові, що свідчить про добре розподілення його в органах і тканинах. Як видно з констант, що характеризують кінетику виведення ($T_{1/2}$ (14,52), K_{el} (0,0477), Cl_{po} (0,0093) MRT_{po} (1,88) кверцетин, характеризується нетривалим утриманням у крові і тканинах, а також високою швидкістю елімінації.

Результати кількісного визначення кверцетину в плазмі крові кроликів після інтравагінального

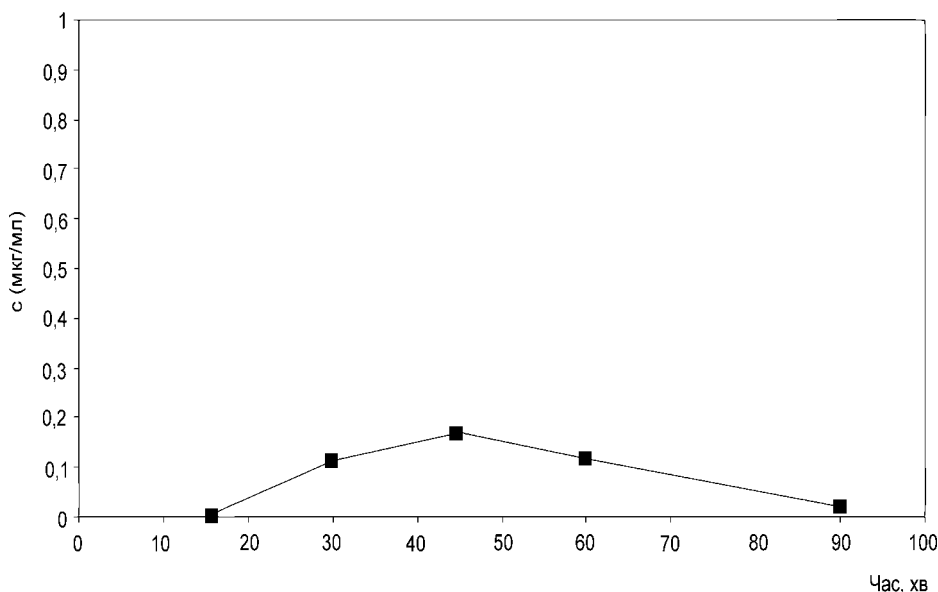


Рис. 1. Динаміка вмісту кверцетину в плазмі крові кроликів після одноразового інтравагінального введення супозиторію.

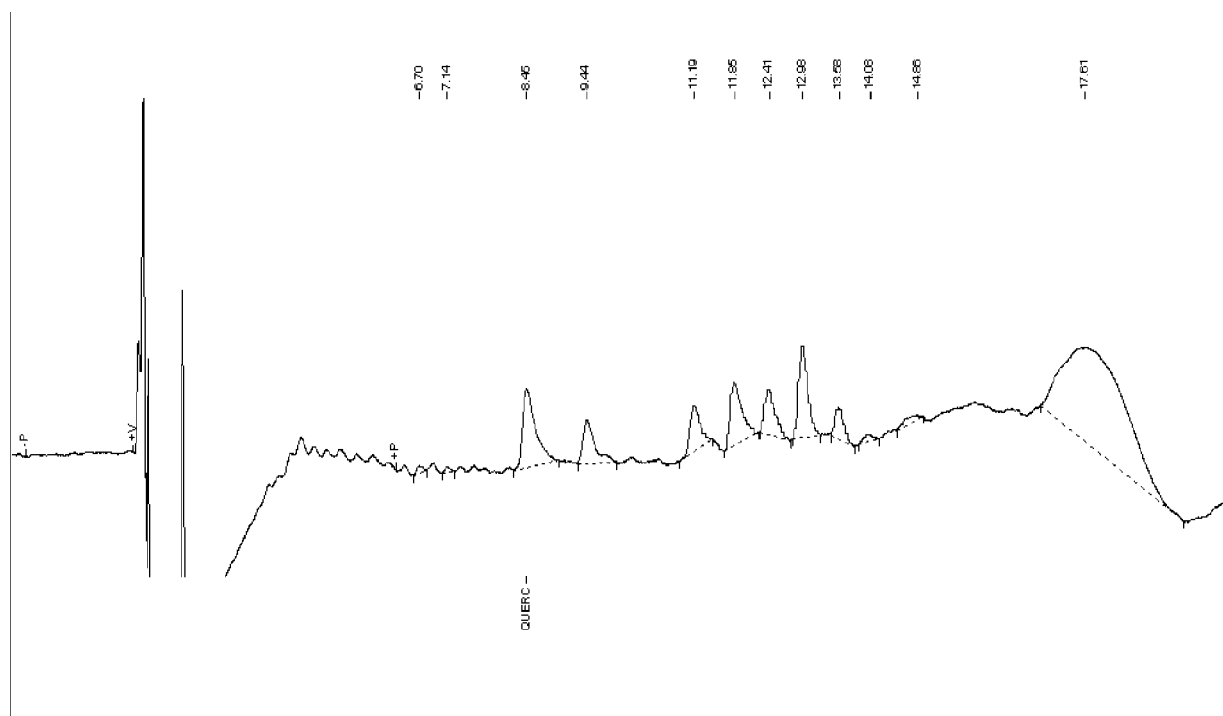


Рис. 2. Типова хроматограма плазми крові кролика після вагінального введення супозиторію "Феміпролен".

Таблиця 2

Параметри фармакокінетики кверцетину при інтравагінальному введенні кроликам супозиторіїв "Феміпролен"

Параметри фармакокінетики	Значення	Параметри фармакокінетики	Значення
C_{max} , мкг/мл	0,171	Cl_{po} , л/хв/кг	0,1616
t_{max} , хв	45	MRT_{po} , хв	49,89
MAT , хв	43,95	$AUC^{0 \rightarrow t}$, мкг/мл · хв	8,085
V_z , л/кг	2,872	$AUC^{0 \rightarrow \infty}$, мкг/мл · хв	8,476
$T_{1/2}$, хв	12,32	F , %	5,75

введення супозиторіїв "Феміпролен" наведені в табл. 1, а відповідна фармакокінетична крива — на рис. 1.

На рис. 2 представлена типова хроматограма плазми крові кролика після вагінального введення супозиторію "Феміпролен". Як видно на хроматограмі, разом з піком кверцетину присутні декілька додаткових піків, які можуть бути піками інших флавоноїдів і флаванолів, що входять до складу ФГПП (апигеніну, лютеоліну, кемпферолу тощо).

У табл. 2 представлені фармакокінетичні константи кверцетину при інтравагінальному введенні кроликам супозиторіїв "Феміпролен". Як видно, максимальна концентрація кверцетину в плазмі крові при інтравагінальному введенні складає 0,171 мкг/мл і досягається через 45 хв після введення супозиторію.

Речовина достатньо швидко всмоктується: середній час всмоктування (MAT) складає 44 хв (з урахуванням латентного періоду, необхідного для плавлення супозиторію — близько 15 хв) з подальшим розподілом у тканині ($V_z = 2,9$ л/кг). Кон-

станти, що характеризують кінетику виведення ($T_{1/2}$, K_{el} , Cl_{po} , MRT_{po}), підтверджують висновок про високу швидкість елімінації кверцетину або трансформації молекули в інші сполуки.

У порівнянні з внутрішньовенним введенням площа під фармакокінетичною кривою кверцетину на фоні введення супозиторіїв дуже невелика — близько 8 мкг/мл · хв, що свідчить про незначну системну біодоступність діючих речовин у системний кровообіг з подальшим швидким розподіленням їх у тканинах і елімінацією з організму.

Встановлено, що абсолютна біодоступність (F) кверцетину із супозиторіїв "Феміпролен" при вагінальному введенні складає 5,75%.

ВИСНОВКИ

Проведено дослідження фармакокінетики та системної біодоступності супозиторіїв "Феміпролен". Встановлено, що при інтравагінальному введенні препарат забезпечує незначну системну біодоступність діючих речовин у системний кровообіг з подальшим швидким їх розподіленням у тканинах і елімінацією з організму.

ЛІТЕРАТУРА

1. Вдовиченко Ю.П., Щербинская Е.С., Максимова В.В // *Здоровье женщины*. — 2001. — №4 (8). — С. 4-8.
2. Гречканев Т.О., Качалина О.В. // *Акушерство и гинекол.* — №6. — 2001. — С. 59-60.
3. *Доклинические исследования лекарственных препаратов: Метод. рекоменд. / Под ред. чл.-кор. НАН Украины О.В. Стефанова.* — К.: Авиценна, 2001. — 528 с.
4. Хохленкова Н.В., Ярных Т.Г., Чушенко В.Н. // *Фармаком.* — 2003. — №3. — С. 75-78.
5. Aroutcheva A., Simoes J.A., Shott S. et al. // *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* — 2001. — Vol. 9, Suppl. 1. — P.239-244.
6. Castaldo S., Capasso F. // *Fitoterapia.* — 2002. — Vol. 73, Suppl. 1. — P. 1-6.
7. Boriso V.I., Shopova E., Mainkhard K. // *J. Akush. Ginekol.* — 1999. — Vol. 38, Suppl. 1. — P. 60-63.
8. Borrelli F., Maffia P., Pinto L. et al. // *Fitoterapia.* — 2002. — Vol. 73, Suppl. 1. — P. 53-63.
9. Joesoef M.R., Schmid G.P., Hillier S.L. // *Clin. Infect. Dis.* — 1999. — Jan. Suppl. 1. — P. 57-65.
10. Tichonow A.I., Jarnych T.G., Czernych W.P., Zypanec I.A., Tichonova S.A. *Teoria i praktyka wytwarzania leczniczych preparatow propolisowych / Pod red. A.I.Tichonova.* — Krakow: Przedsiębiorstwo Pszczelarsko-Farmaceutyczne "Apipol-Farma", 2005. — S. 274.

УДК 615.454.2:638.135:618.15-002:547.814.5

ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИКИ СУППОЗИТОРИЕВ "ФЕМИПРОЛЕН"

Ю.В.Левачкова, А.И.Тихонов

Проведены исследования фармакокинетики и системной биодоступности суппозиторий "Фемипролен", которые содержат фенольный гидрофобный препарат прополиса. Фармакокинетику суппозиторий "Фемипролен" исследовали при однократном интравагинальном введении кроликам по показателям концентрации в плазме крови кверцетина. Исследования проводили в 2 периода. В первом периоде изучали кинетику кверцетина в крови при внутривенном введении. Во втором — интравагинальное введение кверцетина как маркерного компонента ФГПП. Определено, что интравагинальный путь введения препарата обеспечивает незначительную системную биодоступность действующих веществ в системное кровообращение с последующим распределением их в ткани и элиминацией из организма.

UDC 615.454.2:638.135:618.15-002:547.814.5

THE STUDY OF PHARMACOKINETICS OF SUPPOSITORIES "FEMIPROLENUM"

Yu.V.Levachkova, A.I.Tikhonov

The research of pharmacokinetics and systemic bioavailability of suppositories "Femiprolenum" containing phenolic hydrophobic propolis drug (PHPD) has been conducted. The pharmacokinetics of suppositories "Femiprolenum" has been studied when administrating a single intravaginal dose of quercetin to rabbits according to the indexes of blood plasma concentration. Investigations were conducted in 2 periods. In the first period the kinetics of quercetin in blood introduced intravenously was studied. In the second one the intravaginal introduction of quercetin as the marker component of PHPD was studied. It has been determined that the intravaginal administration of the drug provides an insignificant systemic bioavailability of active substances into the systemic blood circulation with their subsequent distribution in tissues and elimination from the organism.

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

УДК 615.014.24:582.783:581.45

ВИЗНАЧЕННЯ ТЕХНОЛОГІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ ПОДРІБНЕНОГО ЛИСТЯ ВИНОГРАДУ КУЛЬТУРНОГО

Д.П.Солдатов, В.І.Чуєшов

Національний фармацевтичний університет

Нами були визначені технологічні параметри подрібненого листа винограду культурного з розміром частинок менше 1 мм і 1-3 мм за відомими і вивченими методиками. На основі отриманих результатів зроблений висновок про доцільність переробки рослинної сировини з розміром частинок менше 1 мм. Технологічні властивості практично не залежать від сорту винограду, тому можливе використання листа винограду як сорту Ізабелла, так і сорту Каберне.

Асортимент лікарських засобів, які застосовують у терапії захворювань печінки, складає більше 1000 найменувань. Серед них виділяють гепатопротектори, дія яких повинна бути спрямована на відновлення гомеостазу в печінці, підвищення її стійкості до патогенних факторів, нормалізацію функціональної активності та стимуляцію в ній репаративно-регенеративних процесів. Тому створення нових гепатозахисних засобів, які мають усі перераховані властивості, залишається актуальним завданням.

Особливе місце займають рослинні гепатопротектори, найвідомішим з яких є розторопша плямиста. Анкетування пацієнтів з захворюваннями печінки виявило, що 18% з них використовують розторопшу плямисту [8]. Встановлено також гепатозахисну дію флавоноїдів [9].

Нашу увагу привернув виноград культурний *Vitis vinifera* (Vitaceae). Епіфредіанол, виділений з *Vitis trifolia* L. (Vitaceae), має значні протипухлинні властивості *in vitro* [10]. Екстракт винограду культурного використовують для лікування і запобігання патологічних станів, викликаних надмірним утворенням вільних радикалів, таких як старіння, атеросклероз і рак, екстракт червоного листа винограду застосовують для лікування хронічної венозної недостатності [3, 4, 5].

Густий екстракт листа винограду культурного виявляє здатність до гальмування процесів вільнорадикального окиснення, нормалізації функції антиоксидантної системи та послаблення цитолітичного синдрому. За виразністю гепатопротекторної дії дана субстанція не поступається препарату

порівняння силібору [7]. Таким чином, перспективною є розробка гепатопротекторного препарату на основі екстракту листа винограду культурного.

При розробці технології екстракційних препаратів важливим є дослідження технологічних параметрів лікарської рослинної сировини. Нами були визначені подрібненість, питома густина, насипна густина, пористість сировини, порозність шару, вільний об'єм, коефіцієнт поглинання, плинність, кут укусу, вміст екстрактивних речовин подрібненого листа винограду культурного за відомими методиками та об'ємна густина, вологість із застосуванням вивчених методик.

При визначенні об'ємної густини методом занурення у мірний циліндр з рідиною виникли деякі складності. Нижній шар рослинної сировини прилипає до стінок, плаває на поверхні рідини та не дозволяє верхньому шару змочитися та покритися рідиною. Як результат, неможливо встановити об'єм, який займає сировина разом із порами та тріщинами, і розрахувати об'ємну масу. Удосконалена методика наведена в експериментальній частині.

Для визначення насипної густини до усадки та після усадки використовували методику ДФУ [2]. Оскільки відносний об'єм вільного простору в одиниці шару сировини залежить від ступеня ущільнення матеріалу, розраховували порозність та вільний об'єм шару до усадки та після усадки.

Експериментальна частина

Для визначення подрібненості листа винограду культурного сортів Ізабелла та Каберне сировину подрібнювали та просіювали через сита з відповідними розмірами отворів.

Питома густина (d_n) — відношення маси абсолютно сухої подрібненої сировини до об'єму рослинної сировини. Близько 5,0 г (точна наважка) подрібненої сировини вміщували в пікнометр місткістю 100 мл, заливали дистильованою водою на 2/3 об'єму і витримували на киплячій водній бані протягом 1,5-2 год, періодично перемішуючи з метою повного видалення повітря з сировини. Потім пікнометр охолоджували до 20°C, доводили об'єм до мітки дистильованою водою. Таким чи-

ном, визначали вагу пікнометра з сировиною і водою. Попередньо визначали вагу пікнометра з водою.

Об'ємну густину (d_0) визначають як співвідношення маси подрібненої сировини при природній або заданій вологості до її повного об'єму, що вміщує пори, тріщини і капіляри, заповнені повітрям. Близько 5,00 г (точна наважка) подрібненої сировини поміщали у пікнометр місткістю 100 мл. Заливали дистильованою водою з бюретки до мітки. Періодично збовтували вміст пікнометра для змочування частинок подрібненої сировини. За різницею об'ємів мірної колби та об'єму, який витратили з бюретки, визначали об'єм, який займає сировина.

Насипну густину (d_n) визначають як відношення маси подрібненої сировини при природній або заданій вологості до повного об'єму, що займає сировина разом з порами часток та вільним об'ємом між ними. Насипну густину до усадки та після усадки визначали за методикою ДФУ [2].

Пористість сировини визначає величину порожнин всередині частинок сировини і визначається як відношення різниці між питомою і об'ємною густиною до питомої густини.

Порозність шару характеризує величину порожнин між частинками рослинного матеріалу, визначається як відношення різниці між об'ємною і насипною густиною до об'ємної густини.

Вільний об'єм шару характеризує відносний об'єм вільного простору в одиниці шару сировини (порожнини всередині частинок і між ними). Його розраховують як відношення різниці між питомою і насипною густиною до питомої густини.

Коефіцієнт поглинання розраховували за різницею об'єму екстрагенту, яким залили відому наважку сировини, та об'ємом, який отримали після зливу, віджавши шрот. Близько 10,0 г (точна наважка) подрібненої сировини вміщували в широкогорлу банку об'ємом 200 мл. Заливали 100 мл екстрагенту. Як екстрагент використовували воду дистильовану та 40% етиловий спирт. Проводили настоювання протягом 1 доби. Потім екстракт зливали, віджавши шрот, та визначали об'єм зливної витяжки.

Визначення вологості проводили на експрес-воломірі на основі вагів торсійних ВТ-500. Близько 300 мг подрібненої сировини поміщали в чашку експрес-воломіра. Висушували досліджуваний зразок за допомогою лампи розжарювання потужністю 15 Вт. Вологість визначали за різницею маси до та після висушування до постійної маси.

Плинність визначали за методикою ДФУ [2] з використанням лійки з вібропристроєм, що забезпечує амплітуду коливань від 0,04 мм до 0,1 мм за частоти 50 Гц. Кут природного укусу визначали за допомогою транспортиру після утворення конусу

сипучого матеріалу при визначенні плинності. Визначення вмісту екстрактивних речовин проводили за методикою ДФ 11 [1]. Як екстрагент використовували воду дистильовану та 40% етиловий спирт.

Результати та їх обговорення

Визначені технологічні параметри подрібненого листа винограду культурного наведені в таблиці.

При екстрагуванні рослинного матеріалу методами мацерації та перколяції в різних комбінаціях використовують подрібнення сировини до розміру частинок 3 мм. Фільтраційна екстракція дозволяє переробляти рослинну сировину з розміром часток менше 1 мм [6]. На вибір методу екстракції також впливають технологічні властивості сировини, яку використовують для відповідного методу. Тому визначення технологічних параметрів проводили для фракцій подрібненої сировини з розміром часток 1-3 мм (для мацерації, перколяції) та менше 1 мм (для фільтраційної екстракції). Листя винограду культурного сортів Ізабелла та Каберне подрібнювали та просіювали через сита з відповідними розмірами отворів.

Питома та об'ємна густина трохи більше для фракцій з розміром частинок від 1 до 3 мм. Насипна густина навпаки більше для фракцій з розміром частинок менше 1 мм. Отже, тонке подрібнення сировини дозволяє використовувати менший об'єм екстракторів.

За середніми величинами об'ємної, питомої і насипної густини розраховували пористість, порозність і вільний об'єм шару сировини.

Вільний об'єм дозволяє розрахувати мінімальний об'єм екстрагенту, необхідний, щоб повністю покрити шар сировини. Цей показник мінімальний для фракції менше 1 мм і становить 0,5516 для сорту Ізабелла та 0,6780 для сорту Каберне. Коефіцієнт поглинання також мінімальний для фракцій менше 1 мм. Таким чином, подрібнення до частинок менше 1 мм дозволяє витратити менший об'єм екстрагенту для отримання одиниці екстракту.

Фракції меншого розміру мають добру плинність, яка складає $3,9933 \pm 1,1046$ г/с для листа винограду сорту Ізабелла та $3,5433 \pm 0,8992$ г/с для сорту Каберне, що має значення при звантаженні екстрактора. Вміст екстрактивних речовин у листі винограду сорту Ізабелла з використанням як екстрагенту води та 40% етилового спирту становить $29,99 \pm 0,34\%$ та $31,27 \pm 3,25\%$ відповідно, для сорту Каберне — $32,55 \pm 2,90\%$ та $27,98 \pm 2,42\%$ відповідно.

Технологічні параметри мають близькі значення як для сорту Ізабелла, так і для сорту Каберне, отже, можливе використання листа винограду обох сортів. Фракції подрібненого листа винограду обох сортів з розміром часток менше 1 мм мають кращі значення насипної густини, вільного

Технологічні параметри подрібненого листа винограду культурного

	Листя винограду Ізабелла		Листя винограду Каберне	
	менше 1 мм	від 1 до 3 мм	менше 1 мм	від 1 до 3 мм
Подрібненість сировини				
Питома густина, d_p , г/см ³	0,9223±0,1109	1,3835±0,1078	1,2682±0,1667	1,3209±0,1139
Об'ємна густина, d_o , г/см ³	0,5440±0,0523	0,6799±0,0845	0,7454±0,1409	0,8124±0,1081
Насипна густина, d_n , г/см ³				
— до усадки	0,3145±0,0056	0,2204±0,0081	0,3058±0,0053	0,1792±0,0033
— після усадки	0,4136±0,0180	0,3145±0,0056	0,4083±0,0104	0,2591±0,0046
Пористість сировини, P_c	0,4102	0,5086	0,4122	0,3850
Порозність шару, $P_{ш}$				
— до усадки	0,4219	0,6758	0,5898	0,7794
— після усадки	0,2397	0,5374	0,4522	0,6811
Вільний об'єм, V				
— до усадки	0,6590	0,8407	0,7589	0,8643
— після усадки	0,5516	0,7727	0,6780	0,8038
Коефіцієнт поглинання				
— води	1,8167±0,1896	1,9833±0,3124	1,4333±0,3792	1,6333±0,2897
— 40% етилового спирту	1,7167±0,0717	1,85±0,33	1,4667±0,1434	1,5167±0,1897
Вологість, %	7,92±0,22		9,18±1,79	
Плинність,				
— г/с	3,9933±1,1046	0,3107±0,2493	3,5433±0,8992	0,2933±0,1796
— с/100 г	25,25±7,42	349±146	28,38±7,53	358±112
Кут укусу, град.	26±2,48	32,33±3,79	31,33±1,43	34,33±7,99
Вміст екстрактивних речовин, %				
— вода	29,99±0,34		32,55±2,90	
— 40% етиловий спирт	31,27±3,25		27,98±2,42	

Примітка: P=95%, n=3.

об'єму та коефіцієнта поглинання. На основі наведених результатів визначення технологічних параметрів можна зробити висновок, що використання методу фільтраційної екстракції, який дозволяє переробляти сировину з розміром часток менше 1 мм, є більш доцільним, ніж переробка рослинної сировини з розміром часток 1-3 мм.

ВИСНОВКИ

1. Наведені відомі методики визначення технологічних параметрів лікарської рослинної сировини: подрібненість, питома густина, насипна густина, пористість сировини, порозність шару, вільний об'єм, коефіцієнт поглинання, плинність, кут

укусу, вміст екстрактивних речовин та видозмінені методики визначення об'ємної густини та вологості.

2. Визначені технологічні параметри подрібненого листа винограду культурного, які дозволяють розрахувати об'єм екстрактора та необхідні співвідношення сировини та екстрагенту.

3. Насипна густина, вільний об'єм та коефіцієнт поглинання свідчать, що доцільним є використання методу фільтраційної екстракції для переробки подрібненого листа винограду з розміром часток менше 1 мм як сорту Ізабелла, так і сорту Каберне.

ЛІТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея СССР. Вып. 1. Общие методы анализа. — 11-е изд. — М.: Медицина, 1987. — 334 с.
2. Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". — 1-е вид. — Х.: PIPEP, 2001. — 556 с.
3. Пат. 6297218, США, А 61 К 31/352, А 61 К 31/353, А 61 К 031/70, А 61 К 031/685. Phospholipid complexes prepared from extracts of *Vitis vinifera* as anti-atherosclerotic agents / P.Morazzoni (Milan, IT), E.Bombardelli (Milan, IT); Idena SpA. — Заявл.: 31.05.2000. Опубл.: 02.10.2001.
4. Пат. 6485727, США, А 23 L 1/30, А 61 К 035/78, А 61 К 039/385. Method for treatment of chronic venous insufficiencies using an extract of red vine leaves / A.Esperester (Mainz, DE), H.W.Frey (Ockenheim, DE), J.M.Vix (Wiesbaden, DE); Boehringer Ingelheim International GmbH (Ingelheim, DE). — Заявл.: 18.10.2000. Опубл.: 26.11.2002.

5. Пат. 6627231, США, А 61 К 8/30, А 61 К 8/67, А 61 К 8/97, А 61 К 8/96, А 61 Q 19/00, А 61 Q 19/08, А 61 К 035/78, А 61 К 033/04. Method for improving the cell protection / F.Soldati (Savosa, CH); S.A.Pharmaton (Bioggio, CH). — Заявл.: 24.05.2001. Оубл.: 30.09.2003.
6. Попова Т.П., Амосов О.С, Литвиненко В.І. та ін. // Фармац. журн. — 1995. — №6. — С. 91-94.
7. Файзуллін О.В., Вороніна Л.М., Загайко А.Л. та ін. // Клінічна фармація. — 2006. — №2. — С. 36-39.
8. Chaves M.L. // J. of Herbal Pharmacotherapy. — 2001. — Vol. 1, №3. — P. 79-90.
9. Janbaz K.H., Saeed S.A., Giliani A.H. // Fitoterapia. — 2002. — Vol. 73, №7-8. — P. 557-563.
10. Kundu J.K., Rouf A.S.S., Hossain C.F. et al. // Fitoterapia. — 2000. — Vol. 71, №5. — P. 577-579.

УДК 615.014.24:582.783:581.45

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ИЗМЕЛЬЧЕННЫХ ЛИСТЬЕВ ВИНОГРАДА КУЛЬТУРНОГО
Д.П.Солдатов, В.И.Чуешов

Нами были определены технологические параметры измельченных листьев винограда культурного с размером частиц менее 1 мм и 1-3 мм по известным и видоизмененным методикам. На основе полученных результатов сделан вывод о целесообразности переработки растительного сырья с размером частиц менее 1 мм. Технологические свойства практически не зависят от сорта винограда, поэтому возможно использование листьев винограда как сорта Изабелла, так и сорта Каберне.

UDC 615.014.24:582.783:581.45

DETERMINATION OF THE TECHNOLOGICAL PARAMETERS OF THE POWDERED VITIS VINIFERA LEAVES
D.P.Soldatov, V.I.Chuyeshov

The technological parameters of the powdered Vitis vinifera leaves with the particles size less than 1 mm and 1-3 mm have been determined by the known and modified methods. On the basis of the results obtained the conclusion has been made about the expedience of processing of the plant raw material with the particles size less than 1 mm. Technological properties practically do not depend on the sort of grape, therefore, it is possible to use Vitis vinifera leaves of both Isabel and Kaberne sort.

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

УДК 615.847.8:615.454.1

РОЗРОБКА СКЛАДУ МАГНІТНОГО ЗАСОБУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАПАЛЕНЬ ГЛОТКИ ТА МИГДАЛИКІВ

І.О.Ведернікова, Д.І.Дмитрієвський, Є.Я.Левітін

Національний фармацевтичний університет

Показана ефективність використання частинок магнетиту розміром 20-30 нм у створенні магнітокерованих лікарських засобів. Розроблено оптимальний склад магнітокерованої основи магнітного засобу — сплав ПЕО з вмістом магнетиту 25,0-35,0 мас.% та склад магнітної м'якої лікарської форми на цій основі. Показана можливість використання цього засобу для лікування запальних захворювань глотки та мигдаликів з фіксуванням мазі на зоні запалення магнітним полем.

На теперішній час накопичений значний досвід використання магнітного поля в лікуванні цілого ряду захворювань [7, 10, 13]. Новим кроком у подальшому розвитку магнітотерапії є використання лікарських засобів, які в своєму складі містять магнітний компонент [1, 2, 11, 12]. Такі засоби мають магнітні властивості і здатні керуватися зовнішнім магнітним полем, тобто є магнітокерованими. Використання магнітних засобів суттєво розширює можливості місцевого консервативного лікування, яке в цьому випадку стає найбільш оптимальним та раціональним.

У лікуванні запальних захворювань глотки та мигдаликів зазвичай використовують антибіотикотерапію (найчастіше збудниками таких хвороб є мікроорганізми з групи стрептококів, стафілококів), аналгетичні препарати [5, 6]. Внутрішнє вживання антибіотиків при цьому в багатьох випадках не є раціональним, та виходячи з неможливості фіксування в порожнині глотки лікарських засобів з активною речовиною, м'які лікарські форми у лікуванні не використовують.

Мета роботи полягала у створенні магнітної м'якої лікарської форми для лікування запальних захворювань глотки та мигдаликів з фіксуванням мазі на зоні запалення магнітним полем.

Матеріали та методи

У роботі використовували частинки магнетиту (Fe_3O_4) розміром 20-30 нм, які були синтезовані методом хімічної конденсації з водних розчинів солей феруму (II) та (III) у лужному середовищі [2]. Вони мають високі значення магнітних властивостей, дозволені до використання у фармації (ТУ У 24.1-02010936-006:2008). Важливо, що магнетит

має низьку токсичність, бактеріостатичні властивості [2, 3, 8, 9].

Як дослідні зразки використовували варіанти композицій частинок синтезованого магнетиту з різними компонентами основи мазей. Наявність магнетиту забезпечує магнітні властивості — зразки основи мазі мають здатність рухатися за зовнішнім магнітом та фіксуватися за його допомогою.

Для оцінки магнітокерованості дослідних зразків основи мазі використовували постійний магніт. Невелику кількість зразка основи наносили на вертикальну поверхню, яка імітує поверхню глотки, фіксували твердим магнітом зовні та утримували протягом 5-10 хв. При цьому визначали здатність композиції до фіксування, її рухомість, зручність використання, ступінь стікання під час експозиції та після усунення джерела зовнішнього магнітного поля.

Результати та їх обговорення

З метою визначення оптимального складу основи магнітокерованої мазі були досліджені варіанти композицій магнетиту з різними компонентами основи: суміш поліетиленоксидів (ПЕО-400 та ПЕО-1500) у співвідношенні 9:1 (варіанти I-V), 8:2 (варіанти VI-VII), розчин Люголя з гліцерином (варіант VIII) та суміш обліпихової олії з олеїною кислотою (варіант IX). Варіанти композицій наведені у табл. 1.

При оцінюванні магнітокерованості зразків за допомогою постійного магніту було визначено, що варіанти композицій II-IV мають задовільну здатність до магнітної фіксації у вертикальному положенні, легко керуються магнітом. Збільшення вмісту магнетиту за варіантом V негативно впливає на реологічні властивості композиції, при цьому втрачаються і здатність зразка проникати в ділянки поверхні (стілки глотки). Зменшення вмісту магнетиту згідно з варіантом I покращує реологічні характеристики але призводить до втрати магнітної фіксації, зменшує стабільність композиції та збільшує її стікання. Варіанти зразків VI та VII за консистенцією (ПЕО400:1500 = 8:2) зберігають магнітну рухливість слабо. Збільшення вмісту ПЕО 1500 веде до загущення композицій.

Таблиця 1

Дослідні варіанти композицій магнетиту з різними компонентами основи

Компоненти	Варіанти складу								
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
Магнетит, %	20	25	30	35	40	25	30	10	50
ПЕО-400, %	72	67,5	63,0	58,5	54,0	60,0	56	—	—
ПЕО-1500, %	8	7,5	7,0	6,5	6,0	15,0	14	—	—
Розчин Люголя у гліцерині, %	—	—	—	—	—	—	—	90	—
Обліпихова олія, %	—	—	—	—	—	—	—	—	47,5
Олеїнова кислота, %	—	—	—	—	—	—	—	—	2,5

Варіант VIII з використанням розчину Люголя у гліцерині дозволяє одержати зразок з високими магнітокеруваними властивостями, композиція дуже рухлива, але при цьому дуже важко фіксується та незручна у використанні. Такі ж недоліки має зразок за варіантом VIII.

Для усіх варіантів було визначено густину та величину намагніченості насичування (I), яка залежить від об'ємної концентрації магнетиту (ϕ) та величини його намагніченості насичування ($I_m = 340 \text{ кА/м}[10]$): $I = \phi \cdot I_m$.

Визначені характеристики наведено в табл. 2.

Як видно з результатів дослідження, варіанти II-IV, які мають крашу магнітокеруваність, мають і досить високі значення намагніченості насичення.

Таким чином, визначено оптимальний склад магнітного засобу на основі сплаву ПЕО з вмістом магнетиту 25,0-35,0 мас.%. При зменшенні кількості магнетиту знижується здатність мазі фіксуватися та утримуватися магнітом. Збільшення кількості магнетиту суттєво не впливає на магнітні властивості засобу, проте призводить до різкого збільшення в'язкості композиції, що негативно впливає на її рухомість.

Як діючі речовини до засобу було введено діоксидин, метилурацил та тримекаїн. Діоксидин введений до складу мазі як активна діюча речовина. Це антимікробний препарат широкого спектра дії, навіть на штами бактерій, які є стійкими до інших хімічних препаратів. Використовують внутрішньо у вигляді 1% розчину. Такий вміст діокси-

дину у складі мазі забезпечує достатній терапевтичний ефект з мінімальною токсичною дією. Для зниження больових відчуттів, що зазвичай супроводжують захворювання глотки, введено місцевий анестетик — тримекаїн. Кількісний вміст його 3,0% є необхідним і достатнім для полегшення стану хворого без виникнення небажаних реакцій організму (головний біль, сонливість та ін.). Метилурацил введений до складу мазі для прискорення процесів регенерації клітин та збільшення активності гуморальних факторів імунітету [6]. Гідрофільну основу, яка складається із суміші поліетиленоксидів (ПЕО) з молекулярними масами 400 і 1500 у співвідношенні 9:1, можна розглядати як активну складову мазі, що забезпечує контакт із тканинами, збільшує активність компонентів мазі, має виражену осмотичну активність, високі значення кінетики вивільнення лікарських речовин [4].

Оптимальним є склад мазі при співвідношенні компонентів (мас.%):

магнетит	30,0
тримекаїн	3,0
метилурацил	4,0
діоксидин	1,0
поліетиленоксид-400	55,8
поліетиленоксид-1500	6,2
	<hr/>
	100,0

ВИСНОВКИ

Визначено склад магнітного засобу на основі поліетиленоксиду з магнетитом, який може бути використаний як основа магнітної мазі.

Таблиця 2

Значення фізико-хімічних характеристик зразків різного складу

Встановлені величини	Варіанти складу зразків								
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
Масова частка магнетиту, %	20	25	30	35	40	25	30	10	50
Об'ємна концентрація магнетиту, %	5,35	6,68	8,08	9,43	10,81	6,35	7,87	2,44	12,5
Густина зразка, г/см ³	1,281	1,320	1,356	1,402	1,432	1,331	1,378	1,271	1,306
Намагніченість насичення (I), кА/м	18,19	23,12	27,5	32,1	36,7	21,6	26,75	8,3	42,2

Для лікування запальних захворювань глотки та мигдаликів обгрунтований склад магнітної мазі з діоксидином, метилурацилом та тримекаїном, яка може бути нанесена на зону запалення та зафіксована магнітом для здійснення терапевтичної дії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Брусенцов Н.А., Вольтер Е.Р., Полянский В.А. / *Тр. XI Междунар. Плесской конф. по магнитным жидкостям.* — Иваново: ИГЭУ, 2004. — С. 234-239.
2. Ведернікова І.О. Синтез, властивості та біологічна активність магнетиту та магнітокерованої рідини: Дис. ... канд. фарм. наук. — Х., 2006. — 133 с.
3. Ведернікова І.О., Левітін Є.Я., Леницька О.Б., Яковлева Л.В. // *Запорожский мед. журн.* — 2007. — №2. — С. 157-161.
4. Дмитриевский Д.И. Создание комбинированных лекарственных форм с заданными фармакотерапевтическими свойствами на основе водорастворимых полимеров: Дис. ... д-ра фарм. наук. — Х., 1985. — 400 с.
5. Филатова С.В. // *Вестник оториноларингол.* — 2002. — №1. — С. 18-21.
6. *Энциклопедия лекарств* / Гл. ред. Ю.Ф.Крылов. — М.: РЛС-2000, 2000. — 933 с.
7. Amirfazli A. // *Nature Nanotechnol.* — 2007. — №22. — P. 1-2.
8. Brandtzaeg P. // *Eur. Arch. Otorhinolaryng.* — 1995. — Vol. 252 (1). — P. 8-21.
9. Hafeli U.O., Gilmour K., Zhou A. // *J. of Magnetism and Magnetic Materials.* — 2007. — №311. — P. 323-329.
10. Han L., Li S., Yang Y. // *J. of Magnetism and Magnetic Materials.* — 2007. — №313. — P. 236-242.
11. Maynard A.D., Pui D.Y.H. // *J. of Nanoparticle Res.* — 2007. — №9(1). — P. 186-192.
12. Tuan Vo-Din. *Nanotechnology in biology and medicine.* — CRC Press, 2007. — 792 p.
13. Wilfried Andra and Hannes Nowak. *Magnetism in Medicine.* — Wiley-VCH, Berlin, 2006. — 631 p.

УДК 615.847.8:615.454.1

РАЗРАБОТКА СОСТАВА МАГНИТНОГО СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВОСПАЛЕНИЯ ГЛОТКИ И МИНДАЛИН

И.А.Ведерникова, Д.И.Дмитриевский, Е.Я.Левитин

Показана эффективность использования частиц магнетита размером 20-30 нм в создании магнитоуправляемых лекарственных средств. Разработан оптимальный состав магнитоуправляемой основы магнитного средства — сплав ПЭО с содержанием магнетита 25,0-35,0 масс.% и состав магнитной мягкой формы на этой основе. Показана возможность использования средства для лечения воспалительных заболеваний глотки и миндалин с фиксацией мази на зоне воспаления магнитным полем.

UDC 615.847.8:615.454.1

DEVELOPMENT OF THE MAGNETIC REMEDY COMPOSITION FOR TREATING INFLAMMATION OF PHARYNX AND TONSILS

I.A.Vedernikova, D.I.Dmitriyevsky, Ye.Ya.Levitin

The paper describes the efficiency of application of magnetite particles with the size of 20-30 nm when creating magnet-managing medicines. The optimal composition of magnet-managing base of magnetic remedy — the PEO alloy with the magnetite content of 25,0-35,0 mass.%, and the composition of a magnetic soft form on its basis have been developed. The possibility of using the remedy for treating inflammatory diseases of pharynx and tonsils fixing the ointment on the site of inflammation by the magnetic field has been shown.

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

УДК 615.322 : 582.795 : 66.022.06

ВИВЧЕННЯ ТЕХНОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ СУЦВІТЬ ЛИПИ СЕРЦЕЛИСТОЇ

Д.В.Дем'яненко, С.В.Бреусова, В.Г.Дем'яненко

Національний фармацевтичний університет

Досліджено технологічні властивості суцвіть липи серцелистої та шроту, одержаного після екстракції сировини зрідженими газами. Встановлена залежність насипної та об'ємної густини, пористості, порозності, коефіцієнтів поглинання і набухання від способу підготовки сировини. Показано, що попередня обробка сировини зрідженими газами чинить вплив на деякі технологічні властивості, покращуючи умови екстракції гідрофільними розчинниками.

У теперішній час оптимізація процесу екстрагування лікарської рослинної сировини (ЛРС) є найактуальнішою проблемою фітохімічного виробництва. Як відомо, ефективність екстракції визначається двома групами факторів: технологічними властивостями сировини та гідродинамічними умовами процесу. До першої групи відносяться вологість, насипна, об'ємна та істинна густина, пористість і порозність, коефіцієнти набухання, поглинання і вимивання, подрібненість сировини, площа контакту фаз, швидкість набухання, плинність та ін.

Насипна густина ρ_n сировини до та після усадки є найважливішим фактором при розрахунку об'єму завантаження екстракторів та в ряді випадків визначає економічну ефективність технологічного процесу [7, 9, 15]. Останнє дуже актуальне при екстрагуванні зрідженими газами і особливо надкритичними флюїдами, де робочий об'єм ємностей сильно обмежений внаслідок високого тиску, тому переробка сировини з дуже низькою насипною густиною і може виявитися не вигідною [13].

У більшості випадків насипна густина зростає з підвищенням дисперсності часток [3, 7], проте ця закономірність не завжди витримується. Так, за даними [15] вказаний технологічний параметр практично не залежить від ступеня подрібнення, а в роботі [10] показано, що тонкоподрібнені плоди розторопші мають навіть меншу ρ_n , ніж цільні. Крім того, даний показник збільшується зі зростанням вологості сировини [14].

Насипна густина після усадки ρ_{10} , ρ_{500} , ρ_{1250} характеризує здатність сировини до утрамбову-

вання, становлячи тим самим інтерес для технолога.

Об'ємна густина ЛРС ρ_0 — це співвідношення маси рослинного матеріалу до його об'єму, включаючи вільний об'єм клітин, капілярів, пор і т.п. Така технологічна властивість є індивідуальною характеристикою конкретного виду ЛРС і його анатомо-морфологічної будови. Подрібнення звичайно призводить до незначних змін об'ємної густини (в межах 10-20%) [3,10]. Визначення ρ_0 є особливо важливим при розробці технології зборів і чаїв для забезпечення рівномірного змішування компонентів та запобігання їх розшарування [9].

Співвідношення різниці ($\rho_0 - \rho_n$) до ρ_0 відображає *порозність* сировини, тобто об'єм простору між частками ЛРС і залежить, перш за все, від їх форми, на яку, у свою чергу, чинить вплив спосіб підготовки сировини.

Істинна густина ρ — це співвідношення маси абсолютно сухого рослинного матеріалу до його об'єму при нульовій пористості, фактично являє собою густину целюлозної матриці, насиченої екстрактивними речовинами. Оскільки густини останніх і целюлози в більшості випадків близькі, то величина ρ є практично константою в рослинному світі та складає за даними [6] близько $1,52 \text{ г/см}^3$.

У багатьох наукових публікаціях немає однозначного визначення цих двох важливих показників — ρ_0 і ρ . Так, за результатами досліджень [9, 12, 14, 15] значення ρ варіює у великих межах (від $0,94$ до $1,95 \text{ г/см}^3$), що суперечить самій дефініції істинної густини. В роботі [15] величина ρ хоча й відповідає дійсності, проте ρ_0 майже не відрізняється від неї для більшості фракцій сировини, вказуючи на нульову пористість ЛРС, що в принципі неможливо.

Всі ці суперечності пов'язані з використанням для рослинного матеріалу традиційного пікнометричного визначення істинної густини порошоків. У випадку з ЛРС, яка має клітинну ультраструктуру, проникнення будь-яких рідин, у тому числі й тих, що використовуються в пікнометрії, залежить від цілого ряду факторів (змочуваності, діа-

метра капілярів, хімічного складу, часу, тощо). Крім того, в рослинній клітині існує велика кількість “тупикових” капілярів, в які рідина практично не проникає, тому тканини насичуються не повністю. Більш об’єктивним методом може слугувати гелієва пікнометрія [16].

Традиційну пікнометричну методику можна з певною похибкою використовувати для визначення об’ємної густини ρ_0 , враховуючи, що змочування поверхні часток рослинного матеріалу відбувається порівняно швидко, а проникнення рідини всередину є тривалим у часі.

Пористість розраховується по відношенню різниці ($\rho - \rho_0$) до ρ . Більш об’єктивним є безпосереднє визначення методами ртутної та азотної порометрії або скануючою електронною мікроскопією [16, 17]. Проте вони є досить дорогими і трудомісткими. Величина пористості дозволяє судити про швидкість дифузії, вихід екстрактивних речовин і тривалість процесу екстракції. Пористість рослинних тканин можна збільшити тільки різними фізико-хімічними впливами, що використовуються для інтенсифікації масообміну, наприклад, обробкою ультразвуком, іонізуючою радіацією, надкритичними флюїдами і т.п.

Плинність необхідно визначати для обґрунтування можливості автоматичного завантаження ЛРС в екстрактор через трубопровід або фасовки сировини, а особливо зборів.

Ступінь подрібнення — одна з найважливіших технологічних властивостей, що впливає як на густину, коефіцієнти поглинання і набухання, так і на швидкість дифузії і повноту витягання екстрактивних речовин [2, 7]. Проте в деяких випадках, наприклад, при екстракції біологічно активних речовин (БАР) листя горіха волоського ступінь подрібнення не впливає на їх вихід [4].

Вологість, як відомо, визначає доброякісність сировини і сильно впливає на вихід БАР при екстрагуванні гідрофобними розчинниками, у тому числі зрідженими газами. Порівняно невелике збільшення вологості (з 7 до 12%) призводить до значного зниження ефективності екстракції [3].

Коефіцієнт поглинання K_p є важливим показником для розрахунку об’єму екстрагента, що заливається, і залежить від багатьох факторів: ступеня і способу подрібнення сировини, пористості, вологості, виду ЛРС та екстрагенту, вмісту екстрактивних речовин тощо [8, 11]. Враховуючи вплив багатьох факторів, користуватися табличними значеннями K_p є не завжди раціональним, на що вказують автори [8, 11]. Так, за даними [11] K_p для квіток липи складає 3,0-3,4. У ході наших досліджень ця величина досягала близько 7,5-8,0. Ю.Г.Пшуков рекомендує використовувати для теоретичних розрахунків процесів екстракцій коефіцієнт утворення внутрішнього соку (КУВС), в

якому враховується присутність у ЛРС вологи та екстрактивних речовин [8].

Коефіцієнт набухання K_n є важливим параметром, який враховують при розрахунку завантаження екстракторів, режиму екстрагування, об’єму розчинника. Цей показник залежить від анатомо-морфологічних особливостей ЛРС, підготовки сировини і найбільшою мірою — від типу екстрагенту. Набухання сировини найбільш інтенсивно проходить у водному середовищі, оскільки викликано наявністю гідрофільних біополімерів у структурі рослинної клітини [5]. У малополярних органічних розчинниках, навпаки, величина K_n є досить низькою [3, 10].

Таким чином, більшість технологічних властивостей ЛРС є взаємозв’язаними, тому, регулюючи деякі з них (наприклад, вологість, подрібненість) на стадії підготовки сировини, можна чинити бажану дію на решту факторів, впливаючи тим самим на умови екстрагування загалом.

Як видно з вищевикладеного, різнобічні та неоднозначні взаємозалежності технологічних властивостей різних видів ЛРС є наслідком різноманітності їх анатомо-морфологічної будови та складності клітинної структури. Все це серйозно обмежує застосованість будь-яких теоретичних закономірностей і математичних формул до сировини взагалі.

Отже, розробка технології конкретного фітопрепарату вимагає індивідуального підходу до вивчення технологічних властивостей ЛРС, що використовується в його виробництві.

Метою даної роботи є дослідження технологічних властивостей суцвіт’я липи серцевидної в залежності від попередньої підготовки сировини.

Експериментальна частина

Об’єктами дослідження були суцвіт’я липи серцевидної (*Tilia cordata*) та шрот, одержаний після екстракції подрібненої сировини зрідженим дифторхлорометаном (хладоном-22). Для роботи відбирали дві фракції сировини і шроту з розмірами часток 0,5-1,0 мм (фракція 1) і 1,0-2,0 мм (фракція 2), які за нашими даними є найбільш прийнятними для екстрагування ліпофільного та фенольного комплексів, а також полісахаридів.

Вологість визначали гравіметричним методом згідно з ДФУ, р.2.2.32 [1]. Наважка сировини і шроту складала 1 г.

Плинність подрібнених зразків вивчали за методикою ДФУ, р.2.9.16.

Насипну густину до усадки ρ_n і після усадки ρ_{1250} , об’єми досліджуваних об’єктів після усадки V_{10} , V_{500} , визначали згідно з ДФУ, р. 2.9.12 в наважках 50 г. Здатність до усадки розраховувалася по різниці $V_{10}-V_{500}$.

Об’ємну густину ρ_0 визначали таким чином. Точні наважки близько 5 г зразків завантажували в мірні колби місткістю 25 мл, з бюретки додавали

Таблиця 1

Результати визначення вологості, плинності, насипної і об'ємної густин, здатності до усадки, порозності і пористості досліджуваних об'єктів

Технологічний показник	Сировина 0,5-1,0 мм	Сировина 1,0-2,0 мм	Шрот 0,5-1,0 мм	Шрот 1,0-2,0 мм
Вологість, %	8,65±0,25	7,34±0,10	8,47±0,21	7,38±0,08
Плинність, с/100 г	118,8±2,9*	відсутня	121,1±4,8*	відсутня
Насипна густина ρ_n , г/см ³	0,332±0,005	0,238±0,001	0,339±0,004	0,239±0,002
Об'єм V_{10} , см ³	138,4±0,7	195,3±1,9	134,4±2,5	191,2±1,6
Об'єм V_{500} , см ³	122,0±0,6	177,6±2,0	118,4±2,6	145,6±1,9
Об'єм V_{1250} , см ³	117,2±1,7	166,8±1,9	115,2±1,9	129,6±1,2
Здатність до усадки, см ³	16,5±0,5	17,7±1,2	16,0±1,4	45,6±2,8
Об'ємна густина ρ_o , г/см ³	1,071±0,026	0,989±0,030	0,899±0,044	0,823±0,021
Порозність, г/см ³	0,689±0,011	0,759±0,006	0,619±0,018	0,709±0,006
Пористість, г/см ³	0,295±0,017	0,349±0,020	0,409±0,029	0,459±0,014

* — тільки при включеному вібропристрої.

гексан до мітки, потім розраховували об'ємну густину ρ_0 за формулою:

$$\rho_0 = \frac{m}{25 - V_p}, \quad (1)$$

де: m — наважка сировини, г; V_p — об'єм залитого розчинника, мл.

Порозність P_T розраховували по різниці об'ємної та насипної густин:

$$P_m = \frac{\rho_o - \rho_n}{\rho_o}. \quad (2)$$

Пористість P_b обчислювалася за рівнянням:

$$P_b = \frac{\rho - \rho_o}{\rho}, \quad (3)$$

де ρ — істинна густина рослинних тканин, яка становить 1,52 г/см³.

Коефіцієнт набухання визначали за методикою ДФУ 1.2, р. 2.8.4.

Коефіцієнт поглинання розраховували по різниці об'ємів залитого екстрагенту (25 мл) і зливої витяжки для наважок сировини 1 г.

Результати та їх обговорення

Експериментальні дані з визначення вологості, плинності, насипної та об'ємної густин, здатності до усадки, порозності і пористості досліджуваних зразків представлені в табл. 1.

Як видно з одержаних даних, обробка сировини зрідженими газами не впливає на вміст вологи в ньому. Незначне збільшення вологості (на 1,2-1,3%) спостерігалось в тонкоподрібнених зразках у порівнянні з більш крупнодисперсними.

Плинність дрібних фракцій була низькою, а в крупних взагалі була відсутня, що можна пояснити різко анізотричною формою часток.

Насипна густина ρ_n помітно залежала від ступеня подрібнення: ρ_n дрібних фракцій була приблизно в 1,4 рази вище, ніж крупних. Здатність до усадки в зразках сировини та дрібної фракції шроту була незначною, складаючи 10-15% від початкового об'єму, проте крупноподрібнений шрот характеризувався кращою усадкою.

Об'ємна густина ρ_o мало залежала від ступеня подрібнення, розрізняючись на 7-8%, проте значення ρ_o і, як наслідок, пористість помітно відрізнялися в аналогічних фракціях сировини і шроту. Так, пористість шроту після екстракції зрідженим газом зросла на 38% в дрібних фракціях і на 32% — в крупних у порівнянні з вихідною сировиною.

Порозність в усіх зразках була досить високою, знижуючись закономірно при зменшенні розміру часток.

Виходячи з цього, найбільш раціонально слід подрібнювати суцвіття липи до розміру часток не більше 1,0 мм, завантаження екстракторів проводити вручну з подальшим примусовим трамбуванням сировини.

Результати визначення коефіцієнтів поглинання і набухання досліджуваних зразків залежно від виду екстрагенту представлені в табл. 2.

На підставі одержаних даних можна зробити висновок, що коефіцієнт поглинання в значній мірі залежить від виду екстрагенту та подрібненості сировини.

При екстрагуванні 20% етанолом величина коефіцієнта поглинання (K_p) знаходиться в межах 7,0-8,25 для тонкоподрібнених зразків і 5,47 — для більш крупної фракції. Підвищення концентрації спирту супроводжується зниженням величини коефіцієнта поглинання (K_p). Причому в разі використання 20% і 60% етанолу шрот поглинає на 15-20%

Таблиця 2

Результати визначення коефіцієнтів поглинання і набухання

Технологічний показник	Сировина 0,5-1,0 мм	Сировина 1,0-2,0 мм	Шрот 0,5-1,0 мм	Шрот 1,0-2,0 мм
Екстрагент – 20% етанол				
Об'єм зливої витяжки, см ³	18,00±0,09	19,52±0,13	16,75±0,10	19,53±0,09
Коефіцієнт поглинання	7,00±0,09	5,48±0,13	8,25±0,10	5,47±0,09
Коефіцієнт набухання	6,58±0,08	6,53±0,03	8,67±0,08	7,17±0,08
Екстрагент – 60% етанол				
Об'єм зливої витяжки, см ³	19,28±0,12	21,58±0,17	18,50±0,12	20,17±0,28
Коефіцієнт поглинання	5,72±0,12	3,42±0,17	6,50±0,12	4,83±0,28
Коефіцієнт набухання	7,15±0,08	7,07±0,03	8,70±0,05	8,08±0,08
Екстрагент – 96% етанол				
Об'єм зливої витяжки, см ³	21,60±0,13	23,19±0,14	21,63±0,02	23,12±0,07
Коефіцієнт поглинання	3,40±0,13	1,81±0,14	3,37±0,02	1,88±0,07
Коефіцієнт набухання	5,17±0,08	6,42±0,08	4,88±0,07	6,88±0,07

більше екстрагенту, ніж сировина. Для 96% спирту подібна закономірність не спостерігається.

Коефіцієнт набухання (Кн) характеризується подібною залежністю: при використанні 20% і 60% етанолу Кн шроту вище на 10-15%, ніж у сировини в крупних фракціях, і на 20-25% — у дрібних. У випадку 96% спирту величини Кн шроту і сировини відрізняються незначно.

Описані явища можна пояснити покращенням змочуваності рослинного матеріалу гідрофільними екстрагентами після витягання з клітинної структури ліпофільних сполук зрідженими газами.

ВИСНОВКИ

1. Вивчені технологічні властивості суцвіть липи серделистої та шроту, одержаного після екстракції подрібненої сировини зрідженим дифторхлорометаном (хладоном-22).

2. Показано, що всі досліджувані технологічні властивості закономірно залежать від способу підготовки сировини, особливо від ступеня подрібненості.

3. Встановлено, що обробка суцвіть липи зрідженими газами супроводжується помітними змінами об'ємної густини, пористості, коефіцієнтів поглинання та набухання, що покращує умови екстрагування гідрофільними розчинниками.

ЛІТЕРАТУРА

1. Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
2. Дячок В.В. // Фармац. журн. — 1998. — №3. — С. 69-72.
3. Жехжах Самар. Разработка технологии липофильного фитоконкомплекса противовоспалительного действия и суппозиторий на его основе: Дис. ... канд. фармац. наук. — Х., 2007. — 170 с.
4. Ковальова Т.М., Башура О.Г., Гладух Є.В., Половко Н.П. // Фармаком. — 2002. — №1. — С. 58-61.
5. Плюснин А.Н., Тихонова Л.А. // Хим.-фармац. журн. — 1996. — №2(30). — С. 39-41.
6. Пономарев В.Д. Экстрагирование лекарственного сырья. — М.: Медицина, 1976. — 202 с.
7. Попова Т.П., Литвиненко В.І. // Фармац. журн. — 1995. — №4. — С. 75-77.
8. Пиуков Ю.Г. // Фармація. — 1990. — №4. — С. 24-27.
9. Трутаев С.І., Тихонов О.І., Шпичак О.С. // Вісник фармації. — 2008. — №4(56). — С. 39-45.
10. Хамам Салих Бодри Хамам. Разработка состава и технологии препарата на основе масла расторопши пятнистой.: Дис. ... канд. фарм. наук. — Х., 2004. — 158 с.
11. Чижова Е.Т., Михайлова Г.В. // Фармація. — 2001. — №1. — С. 35-37.
12. Ahmadi H., Fathollahzadeh H., Mobli H. // Pakistan J. of Nutrition. — 2009. — Vol. 8, №3. — P. 264-268.
13. Arausa K., Uquicheb E. del Vallea J.M. // J. of Food Engineering. — 2008. — Vol. 92, №4. — P. 438-447.
14. Fathollahzadeh H., Mobli H., Jafari Ali et al. // Amer.-Eurasian J. Agric. & Environ. Sci. — 2008. — Vol. 3, №5. — P. 789-794.

15. Goletiani K., Bashura A., Polovko N., Tsagareishvili G. // *Georgian Medical News*. — 2006. — Vol. 141, №12. — P. 79-81.
16. Mateus M.L., Rouvet M., Gumy J.C., Liardon R. // *J. Agric. Food Chem.* — 2007. — Vol. 55, №8. — P. 2979-2984.
17. Panchev I., Karageorgiev S. // *Int. J. of Food Sci. & Technol.* — 2001. — Vol. 35, №3. — P. 341-350.

УДК 615.322 : 582.795 : 66.022.06

ИЗУЧЕНИЕ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ СОЦВЕ-
ТИЙ ЛИПЫ СЕРДЦЕВИДНОЙ

Д.В.Демьяненко, С.В.Бреусова, В.Г.Демьяненко

Исследованы технологические свойства соцветий липы сердцевидной и шрота, полученного после экстракции сырья сжиженными газами. Установлена зависимость насыпной и объемной плотностей, пористости, порозности, коэффициентов поглощения и набухания от способа подготовки сырья. Показано, что предварительная обработка сырья сжиженными газами оказывает влияние на некоторые технологические свойства, улучшая условия экстракции гидрофильными растворителями.

UDC 615.322 : 582.795 : 66.022.06

THE STUDY OF TECHNOLOGICAL PROPERTIES OF LIN-
DEN INFLORESCENCES

D.V.Demyanenko, S.V.Breusova, V.G.Demyanenko

The technological properties of linden inflorescences and the extracted meal obtained after the condensed gas extraction have been studied. Dependence of the bulk and volume densities, porosity, coefficients of absorption and swelling on the method of preparation of the raw material has been found. It has been shown that the preliminary processing of the raw material by condensed gases affects some technological properties of the crude drug improving the extraction conditions with hydrophilic solvents.

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

УДК 665.84:615.454:54.03.04

СТВОРЕННЯ ОПТИМАЛЬНИХ ГЕЛЕВИХ КОМПОЗИЦІЙ ЗА ДОПОМОГОЮ ГАЛАКТОМАНАНІВ

І.І.Баранова

Національний фармацевтичний університет

Розроблено композиції гелів на основі природних гелеутворювачів. Виявлено, що в результаті взаємодії ксантану з галактомананами (КРД, гуар) загальна в'язкість підвищується. Отримані гелі мали неньютонівський тип течії, володіли тиксотропією. Показано, що структурна в'язкість гелів, що досліджувалися, при збільшенні швидкості зсуву зменшується. Результати досліджень будуть використовуватися при розробці косметичних засобів м'якої форми випуску.

Відомо, що з метою покращення споживачьких, структурно-механічних та технологічних властивостей при створенні косметичних, фармацевтичних засобів м'якої форми випуску додають гелеутворювачі. Однак, необхідно відмітити, що "ідеального" гелеутворювача не існує, його обирають у залежності від вимог до засобу, що розробляється. При додаванні ефективних активних субстанцій не всі відомі гелеутворювачі можуть задовольняти виробника [2, 4, 5, 6, 8, 13, 14, 15].

Нами були вивчені властивості таких природних гелеутворювачів як ксантанова камінь та камінь річкового дерева (КРД) для подальшої розробки ефективних косметичних засобів. Було встановлено, що дані камеді створюють стабільні непрозорі системи світло-жовтого кольору, які мало залежать від температури та значення рН. Необхідно відмітити, що до недоліків камедей, які вивчаються, можна віднести: більшу концентрацію гелеутворювачів для створення гелю, тривалий час або енергоємний процес для приготування основи [1].

Експериментальна частина

Метою дослідження була розробка та вивчення гелевих композицій з ксантаном за допомогою галактомананів (КРД, гуар).

В якості об'єктів дослідження нами були використані камеді ксантану, річкового дерева, гуару, а також гелеві композиції на їх основі [1, 3, 9, 16]. Для досліджень нами були приготовані гелеві зразки на їх основі різними способами. 1: у воду очищену, нагріту до 60°C частинами при постійному перемішуванні протягом 10 хв додавали ксантан та

КРД, до створення гелю, потім гомогенізували за допомогою високошвидкісного міксера протягом 1-2 хв; 2: у воду очищену кімнатної температури частинами при постійному перемішуванні додавали ксантан та гуар і залишали до утворення гелю, періодично перемішуючи.

Дослідження реопоказників проводили на віскозиметрі BROOKFIELD DV-II+PRO (США), шпіндель SC4-21, вимірювали наступні показники: структурна в'язкість η (мПа·с), напруга зсуву τ_r (Па), швидкість зсуву $D\dot{\gamma}$ або $\dot{\gamma}$ (с⁻¹) [11, 12]. Показники рН зразків гелів визначали потенціометричним методом на іонометрі універсальному ЕВ-74.

Результати та їх обговорення

Ксантанова камінь виявляє синергізм з галактомананами (КРД, гуар та ін.). Дану властивість можна використовувати для створення високов'язких стабільних гелевих систем. Попередніми дослідженнями було встановлено, що гелі з оптимальними властивостями створювалися при концентрації гелеутворювача ксантану — 2% [1].

Нами були виготовлені експериментальні зразки ксантану з КРД і ксантану з гуаром, узятих у наступних співвідношеннях: 0:1,5; 1:0,5, 0,5:1, 1,5:0. Загальна концентрація була постійною — 1,5%. Дослідження властивостей гелевих зразків вивчали при рН 3 і 6.

Як видно з рис. 1 і рис. 2, в'язкість моногелів нижча за в'язкість гелевих композицій, причому в'язкість зразків ксантан/КРД вище, ніж у гелів ксантан/гуар. Це пов'язано зі структурою галактомананів, що вивчаються. Вони складаються з лінійних ланцюгів β -(1,4)-зв'язаних манопіранозних ланок з α -(1,6)-зв'язаних галактопіранозильними ланками у різному порядку, тобто маноза основи частково заміщена одиницями галактози з бокових ланцюгів. У залежності від їх типу заміщення структури проходить нерівномірно — ділянки манозних ланцюгів не мають заміщувачів.

Галактоманани з меншою кількістю бокових ланцюгів галактоз і більшим — незаміщених ділянок, більш ефективно взаємодіють з ксантаном. У КРД співвідношення маноза:галактоза — 4,5:1, а у гуару — приблизно 2:1, відповідно [3, 9, 10, 15, 16].

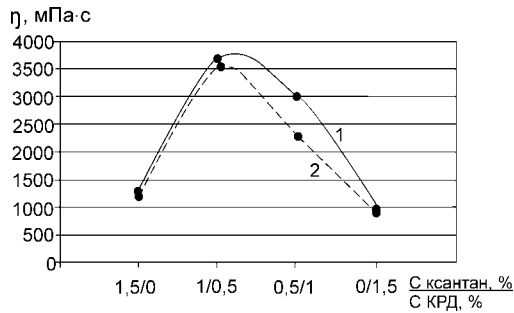


Рис. 1. Залежність в'язкості від концентрації гелевих зразків, де: 1 — рН 6, 2 — рН 3.

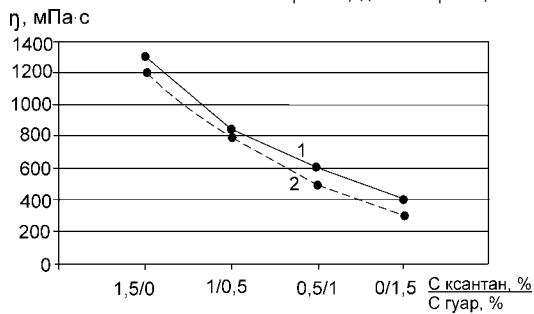


Рис. 2. Залежність в'язкості від концентрації гелевих зразків, де: 1 — рН 6, 2 — рН 3.

У результаті взаємодії галактомананів з ксантаном формується поперечнозв'язана тримірна сітка гелю. Таким чином, представлений механізм дії пояснює, чому в'язкісні характеристики гелевих композицій ксантан/КРД вище, ніж ксантан/гуар. Необхідно відмітити, що значення рН також впливає на в'язкість характеристик у обох випадках при кислих значеннях рН, в'язкість у досліджуваних зразках була нижчою (рис. 1, 2).

На підставі експериментальних даних були одержані реограми гелевих композицій ксантан/КРД та ксантан/гуар (рис. 3). Як видно, гелям у обох випадках характерний неньютонівський тип течії та тиксотропія, що підтверджується наявністю висхідних і низхідних кривих.

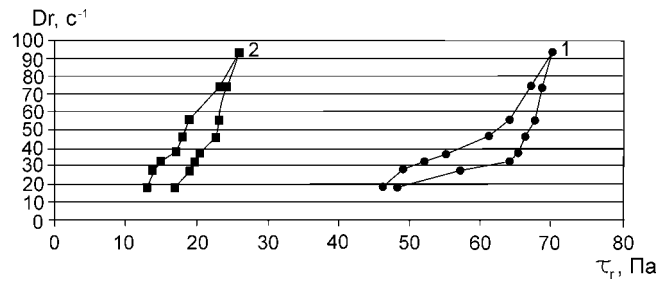


Рис. 3. Реограми гелевих композицій: 1 — ксантан/КРД, 2 — ксантан/гуар (при 20 об/хв, $t = 20^\circ\text{C}$).

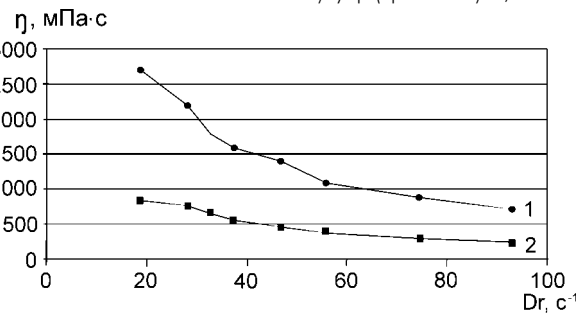


Рис. 4. Залежність в'язкості від швидкості зсуву для гелів: 1 — ксантан/КРД, 2 — ксантан/гуар ($t = 20^\circ\text{C}$).

Гелеві композиції ксантан/КРД та ксантан/гуар мали здатність розріджуватися при великих зсувових деформаціях, що запезпечує легкий розподіл досліджуваних гелів на шкірі та характеризує їх як структуровані дисперсні системи, які мають аномальну в'язкість (рис. 4).

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що отримані гелеві композиції ксантан/КРД та ксантан/гуар мають більш високі в'язкісні характеристики, ніж гелі, отримані з одним гелеутворювачем. Комплекс гелів ксантан/КРД мав найвищу в'язкість.

2. Виявлено, що отримані гелеві композиції є структурованою системою з неньютонівським типом течії та мають тиксотропність.

ЛІТЕРАТУРА

1. Баранова И.И. // Запорожский мед. журн. — 2008. — №5 (50). — С. 106-108.
2. Мартин Е., Меркле Г. // SOFW (Russian version). — 2002. — №5. — С. 38-42.
3. Структура и текстура пищевых продуктов. Продукты эмульсионной природы / Под ред. Б.М.МакКенна. — С.Пб.: Профессия, 2008. — 471 с.
4. Уинвуд Р. // SOFW (Russian version). — 2002. — №3. — С. 22-24.
5. Хойерова Я., Стерн П. // SOFW (Russian version). — 2001. — №2. — С. 45-50.
6. Blue L. Cosmetic Ingredient. — Aulendorf: Editio Verlag, 2000. — 568 S.
7. Brummer Rediger. Rheology Essentials of Cosmetic and Food Emulsions. — UK: William Andrew. Applied Science Publishers, 2006. — 180 p.
8. Dahms G.H., Zombeck I. // Cosmetics & Toiletries. — 1993. — №108. — P. 61-68.
9. Harris P. Food Gels. — Amsterdam: El.Science Publishers, 1991. — 305 p.
10. Lapasin R., Pricl S. Rheology of Industrial Polysaccharides: Theory and Application. — Glasgow: Blackie Academic and Professional. — 220 p.
11. Malkin A. Ya. Rheology Concepts, Methods and Applications. — UK: William Andrew. Applied Science Publishers, 2006. — 474 p.
12. Mezger Thomas G. Rheology Handbook. — 2-nd Ed. — UK: William Andrew. Applied Science Publishers, 2006. — 299 p.

13. *Ofner Clyde M., Klech-Gelotte Cathy M. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. Gels and Jellies. — 2002. — P. 1327-1344.*
14. *Penn L.E. Gel Dosage Form: Theory, Formulations and Processing. — New York: Marcel Dekker, 1990. — P. 338-381.*
15. *Philips G.O., Williams P.A. Handbook of Hydrocolloids. — Cambridge: Woodhead Publishing, 2000. — 520 p.*
16. *Whistler R.L., Bemiller J.N. Industrial Gums: polysaccharides and their derivatives. — San Diego: Academic Press, 2003. — 490 p.*

УДК 665.84:615.454:54.03.04

СОЗДАНИЕ ОПТИМАЛЬНЫХ ГЕЛЕВЫХ КОМПОЗИЦИЙ
С ПОМОЩЬЮ ГАЛАКТОМАННАНОВ

И.И.Баранова

Разработаны гелевые композиции на основании природных гелеобразователей. Выявлено, что в результате взаимодействия ксантана с галактоманнанами (КРД, гуар) общая вязкость повышается. Полученные гели имели неньютоновский тип течения, обладали тиксотропией. Показано, что структурная вязкость гелей при увеличении скорости сдвига уменьшается. Результаты исследований будут использоваться при разработке косметических средств мягкой формы выпуска.

UDC 665.84:615.454:54.03.04

CREATION OF OPTIMAL GEL COMPOSITIONS WITH
THE HELP OF GALACTOMANNANS

I.I.Baranova

Gel compositions based on natural gel-formers have been developed. It has been found that as a result of the interaction of xanthan with galactomannans (LBG, guar) the total viscosity increases. The gels obtained had the non-Newton type of flow, possessed thixotropy. The structural viscosity of gels has been shown to decrease when increasing the shift rate. The research results will be used while developing cosmetic remedies of the soft form of release.

ОРГАНІЗАЦІЯ ТА ЕКОНОМІКА ФАРМАЦІЇ

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

УДК 615.15:331.103.12

ТЕОРЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ПОНЯТТЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ КОМПЕТЕНЦІЇ

Л.В.Галій

Національний фармацевтичний університет

Запропоноване наукове визначення поняття фармацевтичної компетенції як вербальної функції від певних системних характеристик: класифікаційної ознаки; суб'єктів, які формують компетенцію; структурних елементів та системоутворюючих властивостей компетенції; ефектів, що є результатами її дії; динамічних характеристик розвитку компетенції, причинно-наслідкових зв'язків з іншими явищами та обмежуючих умов існування компетенції.

Функціонування фармацевтичних організацій сьогодні відбувається у жорсткому, вкрай несприятливому для їх розвитку конкурентному середовищі. Причинами цього є як вітчизняні тенденції, тобто недоліки та суперечності законодавства, реструктуризація органів управління галуззю, необхідність заходів державного регулювання фармацевтичної діяльності, так і загальносвітові (економічна та фінансова криза). За таких умов визначальною цінністю організації та її конкурентною перевагою залишається персонал — спеціалісти фармацевтичних організацій приділяють пошуку шляхів підвищення ефективності діяльності персоналу.

Ефективне виконання професійних завдань та обов'язків персоналом будь-якої організації зарубіжні дослідники пов'язують із розвитком у працівників певних компетенцій [1-3, 5-7, 9-15]. Враховуючи це, можна стверджувати, що гарантування належного фармацевтичного забезпечення населенню України можливе за умов формування та розвитку у спеціалістів фармацевтичної компетенції.

Оскільки наукові дослідження щодо визначення компетенції спеціалістів фармацевтичної діяльності здійснюються вперше, категоріальний апарат цього наукового напрямку потребує з'ясування та уточнення, а тому метою нашої роботи є наукове визначення поняття фармацевтичної компетенції як підгрунта

системи управління персоналом фармацевтичних організацій.

З іншого боку, аналіз літературних джерел свідчить, що серед зарубіжних дослідників, які займаються питаннями аналізу та встановлення компетенцій спеціалістів певних професійних груп, не існує єдиної точки зору на розуміння предмету дослідження. До того ж, зазначене питання ускладнює той факт, що автори таких досліджень використовують два терміни: "competence" (компетентність) та "competency" (компетенція), інколи як синоніми, а інколи розрізняючи їх.

Так, за McClelland G., компетентності є змінними характеристиками виконавця, що можуть прогнозувати рівень ефективності його роботи [1].

Boyatzis R. вважає, що такі характеристики можуть бути мотивом, рисою, навичкою, аспектом самообразу та соціальної ролі або обсягом знань, яким він користується. До того ж, він висловлює думку, що дії працівника або його специфічна поведінка є демонстрацією компетентності у контексті завдань та вимог певної роботи та певного організаційного оточення [2].

Mansfield R. у своїй роботі надає наступне тлумачення: "компетентність — це загальна властивість особистості, результатом якої є ефективне або видатне виконання роботи" [10].

Spencers розуміє компетентність як базову якість індивідууму, що має причинне відношення до ефективного та (або) видатного на основі критеріїв виконання роботи [5].

Навпаки, Furnham A. описує загальні здібності та потенційні можливості, необхідні для виконання певної роботи, терміном компетенції [7].

Доцільність розрізнення цих термінів доводить Woodruffe C, який вважає, що компетентність — це поняття, що відноситься до людини та вказує на аспекти поведінки, що стоїть за компетентним виконанням роботи, тоді як компетенція — це поняття, що відноситься до роботи та вказує на

сферу професійної діяльності, у який працівник є компетентним [15].

Отже, категоріальний апарат компетентнісного підходу до управління персоналом розроблений недостатньо і тому потребує доопрацювання.

Для досягнення поставленої мети нами використано концепцію описування предмету дослідження через визначення сукупності його системних характеристик [4, 8]. Відповідно до цієї концепції понятійні категорії, що застосовують у наукових дослідженнях, доцільно характеризувати за такими критеріями: Р — класифікаційна характеристика предмету дослідження, яка визначає його як систему, процес, механізм, засіб існування тощо; А — характеристика суб'єктів, що вступають у відносини з приводу предмету дослідження; В — характеристика його структурних елементів; С — характеристика системоутворюючих властивостей предмету дослідження; D — характеристика ефекту, що є результатом його дії; Е — динамічна характеристика, яка відображає напрямок розвитку предмету у часі; F — характеристика причинно-наслідкового впливу на предмет, змін у ньому та результатів його функціонування; G — характеристика умов, що обмежують існування предмету дослідження.

Понятійною категорією, що є визначальною у наших дослідженнях, є **фармацевтична компетенція**. З урахуванням вищенаведених визначень її можна представити як вербальну функцію від системних характеристик, що відображають класифікаційну ознаку суб'єктів, які формують компетенцію, структурні елементи компетенції, системоутворюючі властивості компетенції, ефекти, що є результатами її дії, динамічні характеристики розвитку компетенції, причинно-наслідкові зв'язки з іншими явищами, обмежуючі умови. Таким чином, поняття фармацевтична компетенція (Fk) повинно відповідати виразу:

$$F_k = f(P, A, B, C, D, E, F, G).$$

Отже, характеристикою класифікаційної ознаки (Р) є те, що фармацевтичну компетенцію ми розглядаємо як систему базових якостей індивідуума, що дозволяє йому ефективно вирішувати професійні завдання та виконувати обов'язки з належного фармацевтичного забезпечення.

Зрозуміло, що спеціалісти фармації є суб'єктами (А), які вступають у відносини з приводу формування та розвитку фармацевтичної компетенції.

Структурними елементами фармацевтичної компетенції (В), на нашу думку, є знання, вміння, навички, цінності та установки індивідуума, психофізіологічні здібності та мотиви здійснення ним фармацевтичної професійної діяльності.

Стосовно характеристики системоутворюючих властивостей (С) фармацевтичної компетенції можна стверджувати, що вона інтегрує в єдине ціле вищезазначені структурні елементи (знання, вмін-

ня, навички, цінності, установки, психофізіологічні здібності та мотиви) і виявляє цей інтегрований комплекс через певні зразки поведінки.

Управління персоналом фармацевтичних організацій повинно бути спрямовано на максимальний розвиток фармацевтичної компетенції з метою забезпечення видатного рівня професійної діяльності спеціалістів фармації. Саме це є визначальним ефектом дії (D) досліджуваної категорії.

Динамічною характеристикою, що відображає напрямок розвитку фармацевтичної компетенції у часі (Е), ми вважаємо перенесення центру ваги системи управління персоналом з поступового оволодіння спеціалістом кваліфікацією до оволодіння ним компетенцією.

Оволодіння (рівень сформованості та розвитку) цілісною фармацевтичною компетенцією забезпечує компетентність спеціалістів фармації. Отже, компетентність це результат та наслідок функціонування (F) фармацевтичної компетенції.

Обмеженнями (G) існування фармацевтичної компетенції як понятійної категорії є те, що вона виявляється лише ситуативно, тобто у конкретних ситуаціях професійної діяльності.

Узагальнюючи результати змістовного аналізу системних характеристик досліджуваної категорії, **фармацевтична компетенція** — це система базових якостей спеціаліста фармації, що дозволяє йому ефективно вирішувати завдання та виконувати обов'язки з належного фармацевтичного забезпечення. Спеціалісти фармації виявляють компетенції лише в ситуативних умовах професійної діяльності. Кожна з компетенцій інтегрує в єдине ціле окремі знання, вміння, навички, цінності, установки, психофізіологічні здібності та мотиви здійснення фармацевтичної діяльності і виявляється через певні зразки поведінки. Професійна компетентність спеціаліста фармації відображає рівень володіння ним фармацевтичною компетенцією. Управління персоналом фармацевтичних організацій повинно бути спрямовано на максимальний розвиток фармацевтичної компетенції з метою забезпечення видатного рівня професійної діяльності спеціалістів фармації, тобто у сучасних умовах центр ваги системи управління персоналом перенесено з оволодіння спеціалістами фармації кваліфікацією на оволодіння компетенцією.

Похідним терміном від поняття “фармацевтична компетенція”, що також використано нами у дослідженнях, є термін “модель компетенцій спеціаліста фармації”. Його ми розуміємо як науково-обґрунтований перелік компетенцій, необхідний спеціалісту для ефективного виконання завдань та обов'язків певної фармацевтичної посади (провізора, завідувача аптеки, уповноваженої особи з контролю якості лікарських засобів тощо).

Отже, створення зазначених моделей і є метою наших подальших наукових досліджень.

ВИСНОВКИ

1. На сучасному етапі розвитку вітчизняної фармацевтичної галузі підвищення ефективності діяльності персоналу є основною конкурентною перевагою фармацевтичних організацій.

2. Рівень ефективності професійної діяльності спеціалістів фармації пов'язаний із формуванням та розвитком у них фармацевтичної компетенції.

3. Поняття “фармацевтична компетенція” визначено як вербальна функція від певних системних характеристик: класифікаційної ознаки, суб'єктів, що формують компетенцію, структурних елементів, системоутворюючих властивостей, ефектів, що є результатами дії компетенції, динамічних характеристик її розвитку, причинно-наслідкових зв'язків з іншими явищами та обмежуючих умов.

ЛІТЕРАТУРА

1. Армстронг М. *Практика управления человеческими ресурсами*. — 8-е изд. / Пер. с англ. Под ред. С.К.Мордовина. — С.Пб.: Питер, 2008. — 832 с.
2. Бояцис Р. *Компетентный менеджер. Модель эффективной работы*. / Пер. с англ. — М.: НИРРО, 2008. — 352 с.
3. Миллс Р. *Компетенции*. — М.: НИРРО, 2004. — 128 с.
4. Садовский В.Н. *Основания общей теории систем*. — М.: Наука, 1978. — 278 с.
5. Спенсер С., Спенсер Л. *Компетенции на работе* / Пер. с англ. — М.: НИРРО, 2005. — 384 с.
6. Draganidis F., Mentzas G. // *Information Management & Computer Security*. — 2006. — Vol. 14, №1. — P. 51-64.
7. Furnham A. // *Personnel Management*. — 1990. — June. — P. 37.
8. *Ното institutiis — Человек институциональный: [монография]* / Под ред. О.В.Инишкова. — Волгоград: Изд-во ВолГУ, 2005. — 854 с.
9. Macris A., Papadimitriou E., Vassilacopoulos G. // *J. of Knowledge Management*. — 2008. — Vol. 12, №6. — P. 72-88.
10. Mansfield R. // *Competency*. — 1999. — №6. — P. 24-28.
11. Rhee Kenneth S. // *J. of Management Development*. — 2008. — Vol. 27, №1. — P. 146-160.
12. Robertson I.T., Callinen M., Bartram D. *Organizational Effectiveness: The Role of Psychology*. — Chichester: Wiley, 2002. — 252 p.
13. Robinson M., Sparrow P., Clegg C., Birdi K. // *Personnel Rev.* — 2007. — Vol. 36, №1. — P. 65-90.
14. Trickey G. // *Strategic HR Rev.* — 2006. — Vol. 5, №4. — P. 10-11.
15. Woodruff C. // *Personnel Management*. — 1990. — September. — P. 30-33.

УДК 615.15:331.103.12

ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПОНЯТИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КОМПЕТЕНЦИИ

Л.В.Галий

Предложено научное определение понятия фармацевтической компетенции как вербальной функции от ее системных характеристик: классификационного признака; субъектов, формирующих компетенцию; структурных элементов и системообразующих свойств компетенции; эффектов, являющихся результатом ее действия; динамических характеристик развития; причинно-следственных связей с другими предметами и ограничивающих условий функционирования компетенции.

UDC 615.15:331.103.12

THE THEORETICAL GROUNDING OF THE PHARMACEUTICAL COMPETENCE CONCEPT

L.V.Galiy

The author of the article has offered the scientific definition of the pharmaceutical competency competence as a verbal function of its systemic characteristics: classification sign; subjects forming the competence; structural elements and system-forming properties of the competence; effects, which are the result of its action; dynamic characteristics of development; causal and subsequent relationships with other subjects and limiting conditions of the competence functioning.

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

УДК 615.12: 658.562

АКТУАЛЬНІСТЬ ВПРОВАДЖЕННЯ ЛОГІСТИЧНОЇ ІНФОРМАЦІЙНОЇ СИСТЕМИ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ ПІДПРИЄМСТВІ

А.О.Федосєєва, Р.В.Сагайдак-Нікітюк

Національний фармацевтичний університет

Розглянуто питання інформаційної логістики фармацевтичного підприємства, запропонована класифікація інформаційних потоків фармацевтичного підприємства, визначені основні проблеми управління інформаційними потоками, які постають перед фармацевтичними підприємствами, та доведена актуальність впровадження логістичної інформаційної системи на фармацевтичному підприємстві.

Останнім часом логістичні концепції все частіше застосовуються провідними виробниками лікарських засобів (ЛЗ) як за кордоном, так і в Україні. Це пов'язано, насамперед, з можливістю впровадження сучасного логістичного підходу до управління ресурсами, за рахунок якого досягається підвищення організаційно-економічної стійкості фармацевтичного підприємства (ФП). Сутність логістичного підходу полягає в інтеграції всіх сфер діяльності ФП з метою досягнення необхідного результату з мінімальними витратами часу та ресурсів шляхом оптимального наскрізного управління матеріальними, фінансовими, трудовими та інформаційними потоками. Досягненню цього сприяє оптимальне інформаційне забезпечення, яке повинно існувати на кожному ФП. В умовах жорстокої конкуренції кількість інформації, потрібної для прийняття управлінських рішень, значно збільшується, отже, з'являється необхідність відповідності інформаційного забезпечення ФП сучасному рівню та вимогам міжнародних правил GMP і стандарту ISO.

Матеріали та методи

Впровадження інформаційних систем сприяє удосконаленню всіх процесів на ФП, мінімізації часу обробки документації та оптимальному використанню всіх видів ресурсів. Але Україна ще відстає від розвинених країн за темпами впровадження інформаційних технологій, тому перед ФП постають такі проблеми:

- низький рівень їх інформаційного забезпечення;
- низький рівень розвитку телекомунікаційних мереж;

- недостатнє функціональне використання існуючих систем управління ФП;
- проблема уніфікації інформаційного забезпечення на ФП;
- брак спеціалізованого програмного забезпечення;
- проблема уніфікації підходів до вирішення питань, пов'язаних з цифровим підписом, що неминуче виникає при використанні електронного документообігу;
- недостатня кількість персоналу, який володіє необхідним рівнем знань у сфері інформаційних технологій;
- недосконалість законодавчої бази відносно формування, використання та захисту інформаційного забезпечення.

Результати та їх обговорення

Для рішення цих питань оптимальним є впровадження та використання на підприємствах фармацевтичної галузі інструментів і методів інформаційної логістики.

Інформаційна логістика — це управління інформаційним забезпеченням виробничо-господарських процесів ФП, що ґрунтується на принципах системного підходу до управління потоками.

Головною метою інформаційної логістики є забезпечення високого ступеня наповнення інформацією системи управління ФП і надання кожному рівню ієрархії управління логістичною системою необхідної інформації.

До функцій інформаційної логістики належать: 1) організація інформаційних потоків ФП; 2) об'єднання всіх систем обліку та управління філіями ФП у систему; 3) реалізація інформаційних процесів, які протікають у логістичній системі ФП; 4) розробка і реалізація алгоритмів у ERP-системах [1-4, 7, 8, 9-10].

Інформаційна проблематика у логістиці сьогодні визначається такими напрямками:

- дослідження динамічно мінливих ІП у логістичній системі в зв'язку зі зміною форм власності підприємств, їх диверсифікацією, ускладненням ринкових зв'язків;



Рис. 1. Потік логістичної інформації.

- розробка інформаційних і програмних систем для автоматизації управління підприємством;
- удосконалення комунікаційних систем;
- використання Internet-технологій в організації і забезпеченні оперативного управління логістичними системами.

Структурним елементом інформаційної логістики ФП є інформаційний потік (ІП), який являє собою сукупність циркулюючих у логістичній системі та між логістичною системою і зовнішнім середовищем даних, необхідних для управління логі-

стичними операціями, який генерується вхідним матеріальним потоком у логістичну систему та призначений для реалізації керуючих функцій на ФП.

Приклад ІП наведено на рис. 1.

ІП у логістичних системах мають деякі специфічні особливості, що дозволяють відрізнити їх від інших видів ІП: неоднорідність; складність практичної видимості інформаційних маршрутів; множинність числа передач одиниці документації кожним маршрутом; велика кількість підрозділів-постачальників та підрозділів-споживачів інформації; багатоваріантність оптимізації ІП [5].

ІП на ФП також має ряд специфічних ознак, пов'язаних з особливостями фармацевтичної галузі, до яких можна віднести велику кількість інформації невеликого об'єму, сезонність виробництва, багатонаменклатурність матеріальних ресурсів (субстанцій, матеріалів та ЛЗ) і обмежений термін їх зберігання.

На цей час відсутня єдина думка відносно класифікації ІП, тому існує безліч видів ІП. Найчастіше використовується класифікація ІП, наведена в таблиці [2].

Запропонована нами класифікація ІП в умовах ФП наведена на рис. 2.

Таким чином, класифікація ІП є однією з форм організації управління ресурсами ФП, для раціоналізації якого необхідне впровадження системи електронного документообігу на базі певних програмних продуктів або спеціалізованих систем управління потоками документів. Тому виникає проблема організації системи електронного докумен-

Таблиця

Класифікація інформаційного потоку

Ознака класифікації	Вид інформаційного потоку
Терміновість	Звичайні Термінові Дуже термінові (блискавки)
Конфіденційність	ІП, які містять комерційну таємницю ІП, які містять державну таємницю
Значущість	Прості Замовлені Коштовні
Швидкість передачі	Швидкі (електронна пошта, телефон) Традиційні (поштові повідомлення)
Сфера охоплення	Місцеві В інші місця Далекі Міжнародні

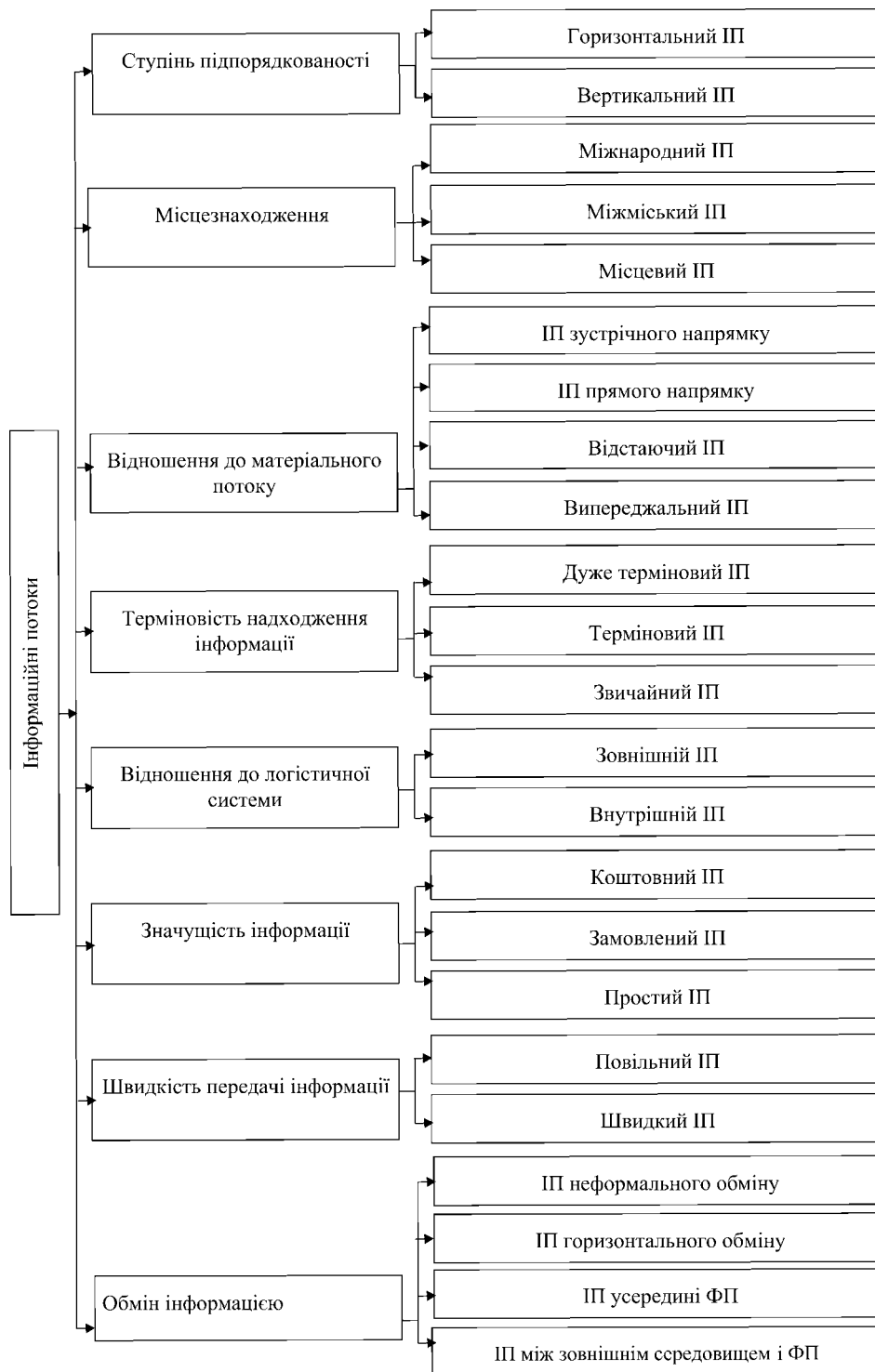


Рис. 2. Класифікація інформаційних потоків на фармацевтичному підприємстві.

тообігу між різними підрозділами ФП з урахуванням перерахованих особливостей ІП і фармацевтичного виробництва, а також зв'язків між ФП, постачальниками матеріальних ресурсів та споживачами ЛЗ для оптимізації швидкості передачі інформації та використання ресурсів ФП.

ІП на ФП безпосередньо пов'язані з усіма процесами, що проходять на підприємстві, і характеризуються чотирма основними показниками —

джерелом виникнення, напрямком руху потоку, швидкістю передачі та прийому потоку, інтенсивністю потоку.

Для будь-якого ФП відповідно до міжнародних правил GMP відносно процесу документування пред'являються такі вимоги:

- наявність протоколів, що підтверджують проведення всіх передбачених інструкцій та процедур технологічних стадій, а також відповідність

кількості та якості отриманих лікарських засобів запланованим нормам;

- будь-які істотні відхилення повинні повністю протоколюватися та розслідуватися;
- всі протоколи, що містять документацію по реалізації ЛЗ, повинні дозволяти простежувати всю історію кожної серії ЛЗ та зберігатися в повному обсязі у доступній формі;
- підготовка валідаційної / кваліфікаційної документації [7].

Перспективи впровадження логістичних інформаційних систем і технологій у діяльність ФП:

- удосконалення внутрішнього та зовнішнього документообігу ФП;
- інформаційна інтеграція споживачів та виробників ЛЗ;
- рішення проблем простоїв обладнання і транспортних засобів;
- використання електронних форм платіжних документів та іншої виробничої документації;
- ліквідація проблем простоїв транспортних засобів на митницях шляхом впровадження тех-

нологій “Green Custom”, яка ґрунтується на електронному документообігу;

- мобільне управління на базі WAP-технологій;
- формування мереж віртуальних посередницьких фірм в Internet для забезпечення взаємовідносин з постачальниками та посередниками.

ВИСНОВКИ

1. Проблема організації логістичної інформаційної системи на фармацевтичному підприємстві є актуальною, тому що використання інформаційних технологій дозволяє істотно прискорити процес переміщення матеріальних ресурсів по логістичному ланцюгу, знизити витрати часу на обробку документації, а, отже, підвищити ефективність роботи всіх підрозділів фармацевтичного підприємства.

2. Планування ІП на фармацевтичному підприємстві дозволить заздалегідь визначити пропускну здатність використовуваних засобів зв'язку, що призведе до зниження та мінімізації часу обробки інформації на фармацевтичному підприємстві.

ЛІТЕРАТУРА

1. Алесинская Т.В. *Основы логистики. Общие вопросы логистического управления: Учебн. пособ.* — Таганрог: Изд-во ТРТУ, 2005. — С. 126.
2. Ананьев О., Ананьева В. // *Комп'ютерні технології друкарства.* — 2004. — №15. — С. 53-56.
3. Долгина Т.В. *Логистическое обеспечение управления предприятием: информационный аспект (на примере предприятий химической промышленности): Автореф. дис. ... канд. экон. наук.* — Екатеринбург, 2004. — 21 с.
4. *Модели и методы теории логистики: Уч. пособ. 2-е изд. / Под ред. В.С.Лукинского.* — С.Пб.: Питер, 2008. — 448 с.
5. Посилкіна О.В., Сагайдак Р.В. *Інформаційне забезпечення управління потоками на фармацевтичних підприємствах в умовах логістичного підходу і вимог міжнародних правил GMP і стандартів ISO // 36. наук. статей “Актуальні питання фармацевтичної медичної науки та практики”;* *Вип. XII, Т.І, Запоріжжя, 2004.* — С. 196-202.
6. Посилкіна О.В., Сагайдак Р.В. *Модель розвитку інформаційної системи фармацевтичних підприємств в умовах впровадження логістичного підходу / Матер. міжнар. наук.-практ. конф. “Здобутки та перспективи управління фармацевтичними організаціями в умовах ринку”* — 2003. — С. 195-197.
7. Родкина Т.А. *Информационная логистика.* — М.: Экзамен, 2001. — 288 с.
8. *Фармацевтична логістика: Моногр. / О.В.Посилкіна, Р.В.Сагайдак, Б.П.Громовик; За ред. О.В.Посилкіної.* — Х.: Вид-во НФаУ; Золоті сторінки, 2004. — 320 с.
9. Raymond McLeod, Jr. *Management Information Systems: A study of computer-based informational systems.* — Washington: Simon & Shuster Custom Publishing, 1998. — 655 p.
10. Adam E.E., Ebert J.R. *Production and Operations Management: Concepts, Models and Behavior. 5-th ed.* — New York: Prentice Hall Englewood Cliffs, 1990. — 148 p.

УДК 615.12: 658.562

АКТУАЛЬНОСТЬ ВНЕДРЕНИЯ ЛОГИСТИЧЕСКОЙ ИНФОРМАЦИОННОЙ СИСТЕМЫ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ПРЕДПРИЯТИИ

А.А.Федосеева, Р.В.Сагайдак-Никитюк

Рассмотрены вопросы информационной логистики фармацевтического предприятия, предложена классификация информационных потоков на фармацевтическом предприятии, определены основные проблемы управления информационными потоками, возникающие на фармацевтических предприятиях, и доказана актуальность внедрения логистической информационной системы на фармацевтическом предприятии.

UDC 615.12: 658.562

THE ACTUALITY OF INTRODUCING THE LOGISTIC INFORMATION SYSTEM AT THE PHARMACEUTICAL ENTERPRISE

A.A.Fedoseeva, R.V.Sagaydak-Nikityuk

The questions of information logistics at the pharmaceutical enterprise have been considered, the classification of information flows at the pharmaceutical enterprise has been offered, the basic problems arising at the pharmaceutical enterprises when managing information flows have been determined and the actuality of introducing the logistic information system at the pharmaceutical enterprise has been proven.

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

УДК 338.5.: 336.2.027:368.06

РОЗРОБКА СИСТЕМИ ПОКАЗНИКІВ, ЩО ХАРАКТЕРИЗУЮТЬ СТРАХОВУ РЕЦЕПТУРУ АПТЕК

Г.Л.Панфілова

Національний фармацевтичний університет

Наведені результати досліджень з розробки системи показників аналізу страхової рецептури аптек у різних моделях медичного страхування. Автором запропоновано 17 показників аналізу, які характеризують різні аспекти діяльності аптек як суб'єктів страхових відносин. Використання результатів аналізу страхової рецептури дозволить організувати більш ефективну економічну модель функціонування аптечного закладу в умовах медичного страхування. Розроблена система показників може бути використана як внутрішніми, так і зовнішніми користувачами інформації в організації діяльності аптечних закладів.

Медичне страхування (МС) у світі є однією з соціально-орієнтованих форм діяльності. За кордоном аптеки посідають важливе місце в організації страхових відносин як у моделі обов'язкового медичного страхування (ОМС), так і на ринку добровільного медичного страхування (ДМС) [5, 8]. Сьогодні впровадження ОМС у вітчизняну охорону здоров'я розглядається широким колом спеціалістів як єдиний шлях реформування існуючої бюджетно-адміністративної моделі фінансування охорони здоров'я. Поступово розвивається і ринок ДМС, на якому аптеки займають все більш активну позицію як суб'єкти страхових відносин. Як свідчить закордонний досвід, ефективне функціонування аптеки у різних моделях МС неможливе без використання аналізу даних такого важливого показника як страхова рецептура [4, 6, 7]. Тому метою досліджень і була розробка системи показників аналізу даних страхової рецептури. Для вирішення поставленої мети були сформульовані такі завдання досліджень: визначити основний стратегічний напрямок та розробити загальну тактику аналізу страхової рецептури у різних моделях МС; спираючись на теорію фінансового аналізу та існуючий досвід функціонування в аптеках системи обліку і звітності, розробити систему показників, які характеризують страхову рецептуру.

За умов впровадження ОМС аптека постає як один із центральних суб'єктів страхових відносин

в охороні здоров'я та фармації [9, 10]. Ефективність функціонування моделі ОМС буде мати безпосередній вплив на показники роботи аптечних закладів, а саме товарообіг, рецептуру, прибуток, рентабельність тощо. Рецептура є одним із найважливіших показників роботи аптеки, яка визначає її як заклад охорони здоров'я. Особливе місце у структурі рецептури займають страхові рецепти (СР). Страхова рецептура повинна обчислюватись у двох показниках — кількості рецептів, за якими були відпущені ліки безоплатно або по пільгових умовах, та їх вартості. Облік СР, на нашу думку, доцільно здійснювати як за переліками лікарських засобів (ЛЗ) і виробів медичного призначення (ВМП), так і за категоріями населення та групами хворих. Організаційно-економічні дослідження, що проводились на кафедрі ОЕФ НФаУ з питань впровадження соціально адаптованих моделей фармацевтичного забезпечення населення в умовах МС, дозволяють стверджувати, що СР мають різний пріоритет у виконанні функцій у системі страхових відносин [2, 3]. Так, у моделі ОМС СР слід розглядати, перш за все, як гарант з боку держави на одержання соціально незахищеними верствами населення пільгової та безоплатної фармацевтичної допомоги. При здійсненні ДМС на СР покладена значною мірою економічна функція, ефективна реалізація якої дозволяє аптечним закладам отримувати прибуток від основної діяльності. Тому при аналізі СР у вказаному випадку повинні використовуватись економічні показники, що характеризують стан і структуру дебіторської заборгованості аптек. Виходячи з вищевказаних стратегічних напрямків в аналізі СР у моделі ОМС і ДМС та керуючись організаційними принципами існуючої в аптеках системи обліку і теорії фінансового аналізу, була розроблена методика опрацювання СР та система відповідних показників аналізу. Для визначення показників аналізу СР можуть використовуватись дані в абсолютних (кількість ЛЗ і ВМП, відпущених за СР), вартісних (вартість відпущеного товару за СР) і часових (період сплати вартості відпущених ЛЗ і ВМП) вимірах. Процес опрацювання та ана-

Таблиця 1

Система показників опрацювання та аналізу страхової рецептури у різних МС

Показник аналізу	Од. вим.	Основні напрямки аналізу або характеристика показника	
		ОМС	ДМС
Кількість СР, з них кількість неправильно виписаних і оформлених рецептів	шт.	Визначається за переліком ЛЗ та джерелами компенсації вартості ЛЗ і ВМП, групами хворих і категоріями населення (пільгові групи населення). Здійснюється структурний аналіз переліку виписаних ЛЗ і ВМП на відповідність нормам діючих нормативно-правових актів та контроль цінкових характеристик ЛЗ і ВМП	Аналізується сукупність СР за страховиками та переліками лікарів, які мають змогу виписувати рецепти за програмами ДМС та ЛЗ і ВМП, вартість яких компенсується страховиком
		Правильність виписування та оформлення рецептів (Rp) здійснюється за допомогою синтаксичного та семантичного контролю змісту Rp. Організація предметно-кількісного обліку СР на препарати контрольної групи.	
Співвідношення між СР і Rp — питома вага (%) СР у загальній Rp аптеки	— %	$\% = \text{СР} / \Sigma \text{Rp} \cdot 100\%$	
Середня вартість СР на ліки індивідуального (\bar{x}) та заводського виготовлення (\bar{y})	грн	$\bar{x} = \frac{\sum X_i}{n}; \bar{y} = \frac{\sum Y_i}{n}$. де: \bar{x} та \bar{y} — середня вартість СР на ЛП індивідуального та заводського виготовлення; $\sum X_i$ та $\sum Y_i$ — сума вартості відпущених ліків по СР за певний період часу; n_i — кількість ліків	
Тривалість операційного циклу СР	дні	Операційний цикл для СР визначається як період від його виписування, надходження до аптеки та сплати вартості відпущених ЛЗ і ВМП	
Середній період накопичення (t_n)	дні	Період від дати відпуску ЛЗ і ВМП пацієнту за СР до дати надходження суми компенсації на розрахунковий рахунок аптеки	
Середній період платежу (t_n)	дні	Період від дати надходження документів до юридичної особи, яка здійснює компенсацію вартості ЛЗ і ВМП, відпущених за СР, та датою надходження грошей на розрахунковий рахунок аптеки	
Вартість ЛЗ і ВМП, сплачена безпосередньо хворими або іншими платниками (благодійні фонди; роботодавці тощо)	грн	Наприклад, 50% від вартості відпущених ліків і ВМП (пільгові категорії населення і груп хворих). Аналізується показник за даними внутрішньогосподарського обліку рецептури та роздрібно-реалізації товару	Сплачується вартість ЛЗ і ВМП, які не підлягають компенсації за даними договором страхування. Існують випадки часткової сплати вартості товару, відпущеного за СР. Використовуються дані обліку рецептури та роздрібно-реалізації товару

лізу страхової рецептури складається з таких етапів як статистичний збір даних, контроль правильності виписування та оформлення рецептів, організація внутрішньогосподарчого управлінського обліку СР, розрахунки відповідних показників аналізу, автоматизована обробка даних, контроль одержаних результатів, прийняття необхідних управлінських рішень щодо підвищення ефективності функціонування аптечних закладів за умов страхових відносин, розробка перспективного плану та прогнозування напрямків роботи. Запропоновані наступні показники опрацювання та аналізу страхової рецептури у моделях ОМС та ДМС: баланс страхової діяльності аптеки; питома вага (%) СР у загальній рецептурі; середня вартість СР на ліки індивідуального та заводського виготовлення; середня тривалість операційного циклу СР; середній період накопичення; середній період платежу; питома вага (%) сплати вартості ЛЗ і ВМП індивідуально хворим або іншим платникам; коефіцієнт компенсації (реімбурсації); страховий коефіцієнт рецептури; коефіцієнт страхової активності аптеки; коефіцієнт ефективності ком-

пенсації, показники рентабельності. Зміст вказаних показників відображений у табл. 1-2.

Баланс страхової діяльності ($B_{с.д.}$) визначається як:

$$B_{с.д.} = \Sigma_1 - \Sigma_2,$$

де: Σ_1 — роздрібна вартість відпущених ЛЗ і ВМП за СР за певний період часу, грн; Σ_2 — сума компенсації вартості ЛЗ і ВМП, які були відпущені за СР за певний період часу, грн.

Вказаний показник можна розраховувати конкретно по кожній юридичній особі ($B_{с.д.}$), яка у встановленому порядку повинна здійснювати компенсацію вартості відпущених ЛЗ і ВМП хворим як за СР, так і в цілому по аптеці.

Як бачимо з наведеної формули, значення $B_{с.д.} > 0$ вказує на негативний факт накопичення дебіторської заборгованості при здійсненні господарчих операцій аптекою. Незалежно від типу моделі МС, в якій функціонує СР, вартість відпущених ЛЗ і ВМП формує дебіторську заборгованість аптеки. Вона виникає внаслідок того, що при відпуску ЛЗ і ВМП за СР аптека надає споживачам товарний кредит, а також існує розрив

Коефіцієнти, що використовуються при аналізі СР

Показник аналізу	Од. вим.	Розрахунок показника у моделях ОМС і ДМС
Коефіцієнт компенсації (реімбурсації) вартості відпущених ЛЗ і ВМП (K_k)	—	$K_{k,1} = \frac{\text{Сума компенсації вартості відпущених ЛЗ і ВМП за СР, грн}}{\text{Оптовий товарообіг аптеки, грн}}$ $K_{k,2} = \frac{\text{Сума компенсації вартості відпущених ЛЗ і ВМП за СР, грн}}{\text{Загальний товарообіг аптеки, грн}}$
Страховий коефіцієнт рецептури ($K_{с.р.}$)	—	$K_{с.р.} = \frac{\text{Вартість відпущених ЛЗ і ВМП за СР, грн}}{\text{Загальна вартість відпущених ЛЗ і ВМП за рецептами (рецептурний відпуск, грн)}}$
Коефіцієнт страхової активності ($K_{с.а.}$) аптеки	—	$K_{с.а.} = \frac{\text{Кількість ЛЗ і ВМП, відпущених за СР, шт.}}{\text{Загальна кількість ЛЗ і ВМП, відпущених за рецептами лікарів, шт.}}$
Коефіцієнт ефективності компенсації ($K_{сф.к.}$) вартості відпущених ЛЗ і ВМП за СР	—	$K_{сф.к.} = \frac{\text{Сума одержаної компенсації за відпуск ЛЗ і ВМП за СР, грн}}{\text{Вартість відпущених ЛЗ і ВМП за даними СР, грн}}$
Рентабельність страхової компенсації (%)		$P_{ск} = \frac{\text{Сума одержаного прибутку при відпуску ЛЗ і ВМП за СР}}{\text{Вартість відпущених ЛЗ і ВМП за СР}} \cdot 100\%$
Рентабельність за витратами аптеки (%)		$P_{ва1} = \frac{\text{Сума одержаного прибутку при відпуску ЛЗ і ВМП за СР}}{\text{Витрати аптеки (основна діяльність)}} \cdot 100\%$ $P_{ва2} = \frac{\text{Сума одержаного прибутку при відпуску ЛЗ і ВМП за СР}}{\text{Сума витрат аптеки, що пов'язані суто з діяльністю у моделі ОМС, як суб'єкта страхових відносин}} \cdot 100\%$

між датою реалізації товару і часом, коли його вартість буде сплачена. Тому при аналізі СР за показником вартості відпущених ЛЗ і ВМП доцільно використовувати вже існуючий у теорії фінансового аналізу перелік показників, які характеризують стан дебіторської заборгованості підприємств [1].

До вказаних показників належать: коефіцієнт обороту дебіторської заборгованості ($K_{об.д.з.}$); тривалість обороту дебіторської заборгованості ($T_{об.д.з.}$).

Вказані показники розраховуються за такими адаптованими для аптекних закладів формулами:

$$K_{об.д.з.} = \frac{\text{Загальний товарообіг аптеки, грн}}{\text{Середньорічна вартість чистої дебіторської заборгованості, грн}}$$

$$T_{об.д.з.} = \frac{\text{Кількість днів у періоді}}{K_{об.д.з.}}$$

Вважаємо за доцільне визначити ще один показник, який характеризує стан дебіторської заборгованості відносно вартості відпущених ЛЗ і ВМП за СР. Це питома вага (%) згаданої вартості відпущених товарів за СР у загальній сумі дебіторської заборгованості аптеки (страхова дебіторська заборгованість):

$$C_{д.з.} = \frac{PВ, \text{ грн}}{\Sigma_{д.з.}} \cdot 100\%$$

де: PВ — роздрібна вартість відпущених ЛЗ і ВМП за СР, грн; $\Sigma_{д.з.}$ — загальна сума дебіторської заборгованості аптеки, грн.

Таким чином, сформована система показників аналізу СР, яка містить 17 показників, з яких 14 відображають специфіку СР як соціально-економічного показника. В цілому використання результатів аналізу показника СР за допомогою наведених показників дозволить, з одного боку, організувати більш ефективну з економічної точки зору модель функціонування аптекного закладу, з іншого — у повному обсязі виконувати основне завдання аптеки, що полягає в забезпеченні населення якісною фармацевтичною допомогою, незалежно від їх матеріального та соціального статусу у суспільстві.

ВИСНОВКИ

1. У результаті проведених теоретичних досліджень встановлено, що СР у моделі ОМС виконує пріоритетну соціальну, а за умов функціонування ДМС економічну функцію.

2. Розроблена методика опрацювання та аналізу страхової рецептури, яка містить такі етапи

як статистичний збір даних, контроль правильності виписування та оформлення рецептів, організація внутрішньогосподарчого управлінського обліку СР, розрахунки відповідних показників аналізу, автоматизована обробка даних, контроль одержаних результатів, прийняття необхідних управлінських рішень щодо підвищення ефективності функціонування аптечних закладів, розроб-

ка перспективного плану та прогнозування напрямків подальшої роботи.

3. Запропонована система аналізу даних страхової рецептури, яка містить дві умовні групи показників (перша група — відображає специфіку СР як соціально-економічного показника, а друга — характеризує стан дебіторської заборгованості аптечних закладів).

ЛІТЕРАТУРА

1. Кизим Н.А., Иваниенко В.В. *Финансовый анализ: Учеб. пособ.* — 3-е изд., испр. и доп. — Х.: ИД “ИНЖЭК”, 2005. — 248 с.
2. Немченко А.С., Кубарева І.В., Котвіцька А.А. // *Фармац. журн.* — 2007. — №3. — С. 3-9.
3. Немченко А.С., Панфілова Г.Л. // *Управління, економіка та забезпечення якості у фармації.* — 2008. — №21. — С. 52-58.
4. Cheryl Harten Peri Ballantyne // *J. of Pharm. Finance, Econ. and Policy.* — 2004. — Vol. 13, №1. — P. 35-53.
5. Ess S. // *Pharmacoeconomics.* — 2003. — Vol. 1, №21 (2). — P. 89-103.
6. Harris B., Stergachis A., Ried L. // *Med. Care.* — 1990. — Vol. 28, №10. — P. 907-917.
7. Iglehart J.K. // *The New Engl. J. of Medicine.* — 2004. — Vol. 350, №8. — P. 826-833.
8. Roland M. Linkin // *The New Engl. J. of Medicine.* — 2004. — Vol. 351, №4. — P. 1448-1454.
9. Schulman K.A. // *Clin. Pharmacol.* — 2000. — Vol. 22, №8. — P. 83-89.
10. Stone R. *Health and Medical Care in the Social Accounts, Demography and Economic: Preprint Stone.* — Cambridge, 1991. — 130 p.

УДК 338.5.:336.2.027:368.06

РАЗРАБОТКА СИСТЕМЫ ПОКАЗАТЕЛЕЙ, КОТОРЫЕ ХАРАКТЕРИЗУЮТ СТРАХОВУЮ РЕЦЕПТУРУ АПТЕК

А.Л.Панфилова

Приведены результаты исследований по разработке системы показателей анализа страховой рецептуры аптек разных моделей медицинского страхования. Автором предложены 17 показателей анализа страховой рецептуры, которые характеризуют различные аспекты деятельности аптек как субъекта страховых отношений. Использование результатов анализа страховой рецептуры позволит организовать более эффективную экономическую модель функционирования аптечных учреждений в условиях медицинского страхования. Разработанная система показателей может быть использована как внутренними, так и внешними пользователями информации в организации деятельности аптечных учреждений.

UDC 338.5.:336.2.027:368.06

DEVELOPMENT OF THE SYSTEM OF INDEXES THAT CHARACTERIZE THE INSURANCE PRESCRIPTION OF PHARMACIES

A.L.Panfilova

The research results on developing the system of indexes for analysis of the insurance prescription of pharmacies have been given in the article. The given indexes are presented in the model of obligatory and voluntarily medical insurance. The author offered 17 indexes of analysis of the insurance prescriptions. They characterize different parties of work of pharmacies as a subject of insurance relations. The application of the results of the insurance prescription analysis will allow to organize a more effective economic model of functioning of pharmacies in the conditions of medical insurance. The system developed can be used by both internal and external users of information in organizing the pharmacy institutions activity.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ФАРМАКОЛОГІЯ

Рекомендована д.ф.н., професором С.М.Дрогвоз

УДК 615.015.1:638.138.1:547.461.4

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ СИРОПУ “ПРОПОЛІС-ЛМ” НА ОСНОВІ ПРОДУКТІВ БДЖІЛЬНИЦТВА

Л.М.Унгурян, Л.В.Яковлева, О.І.Тихонов

Національний фармацевтичний університет
Одеський державний медичний університет

Проведено дослідження сиропу “Прополіс-ЛМ” на моделі іммобілізаційного стресу за Сельє. Новий комбінований засіб виявив помірну стреспротективну дію, яка переважає активність препарату порівняння (сироп “Брусника”) за вираженістю позитивного впливу на виразкоутворення у шлунку, антиоксидантною дією та іншими показниками. В умовах передозування засіб не викликає загибелі експериментальних тварин. Відсутність клінічних проявів дає можливість прогнозувати даний засіб у клініці.

За даними ВООЗ якість життя 50% населення земної кулі залежить від вибраного ними способу та ритму життя, вибору харчування та ін. І лише 8% населення вдаються до медикаментозного лікування. Адже наш вік комп’ютерних технологій, шалений ритм життя та вплив навколишнього середовища накладають вібдитки на здоров’я нації і кожної людини окремо. Пошук нових біологічно активних сполук рослинного походження, що мають стреспротективну активність з низькою токсичністю, відноситься до важливих проблем експериментальної фармакології.

Об’єкт наших досліджень — новий комбінований засіб, розроблений співробітниками кафедри АТЛ НФаУ під керівництвом проф. О.І.Тихонова з продуктів бджільництва та кислоти бурштинової (КБ) — сироп “Прополіс-ЛМ” (ПЛМ).

Мета даної роботи — дослідити антистресову дію сиропу “Прополіс-ЛМ” та його гостру токсичність [11, 13, 17].

Експериментальна частина

Стреспротективну дію сиропу “Прополіс-ЛМ” та засобу порівняння сиропу “Брусника” вивчали на моделі нервово-м’язового напруження за Сельє [5]. Для цього було сформовано чотири групи тварин. Перша — інтактний контроль, друга —

контрольна патологія, яка піддавалася дії стресу (отримувала розчинник — очищену воду), третя — піддавалася дії стресу та внутрішньошлунково отримувала ПЛМ у дозі 3 мл/кг, четверта — піддавалася дії стресу та внутрішньошлунково отримувала сироп “Брусника” (виробництва ТОВ “ТД Петродіет”, Росія) у дозі 1,8 г/кг, яка була перерахована з терапевтичної дози для людини на дозу для щурів за коефіцієнтом видової стійкості по Риболовлеву Ю.Р. [10]. Стрес модулювали шляхом тригодинної іммобілізації щурів на спині на операційному столу атрауматичним фіксуванням за кінцівки. Оцінку стреспротективної дії препаратів проводили через дві години після завершення дії стресорного фактора [5]. Для цього тварин декапітували під легким ефірним наркозом та забирали біологічний матеріал для визначення біохімічних показників. Загальносоматичними показниками стреспротективної дії препаратів були коефіцієнт маси наднирникових залоз (КМНЗ) і тимусу (КМТ), ступінь виразкоутворення в шлунку (площа виразок). У сироватці крові тварин визначали пірвіноградну кислоту (ПВК) в реакції з 2,4-динітрофенілгідразином [6, 11, 13]. Показники перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та стану антиоксидантної системи (АОС): ТБК-активні продукти (ТБК-АП) та відновлений глютаціон (ВГ) визначали в гомогенатах печінки [1]. Рівень глікогену в печінці досліджували за методом [8, 15, 17]. Вміст білка та глюкози в сироватці крові визначали з використанням набору фірми “Філісіт-діагностика” (Україна), загальні ліпіди — за допомогою набору фірми “Lachema” (Чехія). Дослідження гострої токсичності ПЛМ проводили при внутрішньошлунковому шляху введення на щурах самицях. В експерименті з вивчення гострої токсичності ПЛМ було сформовано 2 групи тварин по 6 у кожній. Перша група отримувала

Таблиця 1

Масові коефіцієнти органів тварин, які отримували сироп “Прополіс-ЛМ” та препарат порівняння в умовах гострого стресу (n=6), $(\bar{X} \pm S_{\bar{X}})$, $\bar{X}(X_{\min} \div X_{\max})$

Показники	Інтактний контроль	Контрольна патологія	ПЛМ	Сироп “Брусника”
Печінка	2,99±0,06	3,41±0,14*	2,92±0,09**	3,02±0,17**
Наднирники	0,044±0,003	0,043±0,004	0,044±0,001	0,042±0,002
Тимус	0,192±0,024	0,215±0,022	0,171±0,023	0,174±0,020
Площа виразок, у балах	0,00 (0÷0)	0,25 (0÷0,5)*	0,00 (0÷0)**/**	0,58 (0÷2)*

Примітки: * — відхилення вірогідні щодо значень групи інтактного контролю, p<0,05;

** — відхилення вірогідні щодо значень групи контрольної патології, p<0,05;

*** — відхилення вірогідні щодо значень групи препарату порівняння, p<0,05.

ПЛМ у дозі 5000 мг/кг, друга (негативний контроль) — розчинник у аналогічному режимі (очищену воду). Термін спостереження за тваринами склав два тижні [5]. Після закінчення терміну спостереження був проведений розтин та макроскопічний огляд внутрішніх органів тварин та визначені масові коефіцієнти внутрішніх органів.

Для отримання статистичних висновків використовували стандартний пакет програм “Statistics 6.0”. Прийнятий рівень значущості p<0,05 [7, 3].

Результати та їх обговорення

Згідно з теорією Сельє катаболічні процеси, що посилюються в організмі під дією стресу внаслідок активації гіпофіз-адреналової системи, призводять до інволюції тимусу, гіпертрофії наднирників та утворення виразок у шлунку. Розвиток стресорних пошкоджень, викликаних іммобілізацією в нашому експерименті, характеризувався вираженим виразкоутворенням у шлунку, про що свідчить статистично висока площа виразок у тварин з групи контрольної патології у порівнянні з інтактними. Проте, коефіцієнти маси наднирників та тимусу (табл. 1) залишалися на рівні інтактного контролю, що може вказувати на високий рівень резистентності дослідних тварин до використаного стресорного впливу. Проте аналіз інших досліджуваних показників вказує на розвиток катаболічних процесів у тварин з групи КП: спостерігали вірогідне зниження рівня загального білка у сироватці крові. Зниження опірності тварин

супроводжувалось посиленням процесів ПОЛ, про що свідчить підвищення рівня ТБК-АП в 1,3 рази у гомогенаті печінки тварин КП щодо тварин ІК на тлі зниження (тенденція до вірогідності) ВГ — компоненту антиоксидантного захисту (табл. 3). Посилення пероксидної деградації мембран гепатоцитів призвело до підвищення коефіцієнта маси печінки у шурів КП щодо інтактних тварин, що вказує на розвиток можливих альтеративних процесів в органі (табл. 1). При цьому спостерігали збережену сталість вуглеводного (рівень глюкози у сироватці крові та глікогену в печінці були на рівні інтактного контролю, табл. 2, 3) та ліпідного (нормальний рівень загальних ліпідів сироватки крові, табл. 3) обмінів та гліколітичних процесів (вміст ПВК на рівні інтактних тварин, табл. 2).

Досліджувані засоби в різній мірі запобігали розвитку стресорних пошкоджень. Сироп “Прополіс-ЛМ” виявив вірогідну протективну дію на розвиток виразкоутворення у шлунку. На тлі засобу відбувалось вірогідне зниження площі виразок щодо групи тварин КП. Гастро- та гепатопротективна (нормалізація коефіцієнта маси печінки) дії ПЛМ, ймовірно, є результатом вираженої цитопротекції в результаті прямої антиоксидантної дії, на що вказує вірогідно в 2 рази нижчий рівень ТБК-АП. Підвищений рівень ПВК у сироватці крові на тлі засобу свідчить про посилення гліколітичних процесів як таких, що забезпечують енергоутворення в результаті активації симпато-

Таблиця 2

Результати досліджень біохімічних показників у сироватці крові на моделі гострого стресу $(\bar{X} \pm S_{\bar{X}})$

Групи тварин	Інтактний контроль	Контрольна патологія	ПЛМ	Сироп “Брусника”
Глюкоза, ммоль/л	4,86±0,17	5,55±0,56	5,63±0,41	4,98±0,31
Загальні ліпіди, г/л	2,78±0,05	2,67±0,07	2,76±0,06	2,67±0,09
ПВК, ммоль/л	0,129±0,008	0,134±0,006	0,150±0,006**/**	0,151±0,008*/Т**
Загальний білок, г/л	66,62±1,03	60,37±2,00*	63,70±2,30	60,63±1,36*

Примітки: * — відхилення вірогідні щодо значень групи інтактного контролю, p<0,05;

** — відхилення вірогідні щодо значень групи контрольної патології, p<0,05;

*** — відхилення вірогідні щодо значень групи препарату порівняння, p<0,05;

Т — тенденція до відповідної групи (тут і надалі).

Таблиця 3

Результати досліджень біохімічних показників у гомогенаті печінки щурів ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$)

Групи тварин	Інтактний контроль	Контрольна патологія	ПЛМ	Сироп "Брусника"
Глікоген, мкг/100 г	212,7±29,9	203,5±49,3	182,2±58,4	109,4±20,4*/Г**
ВГ, мкмоль/л	7,81±0,55	6,73±0,36 Т*	5,54±0,12*/**/**	4,79±0,18*/**
ТБК-АП, мкмоль/г	79,88±8,38	105,16±9,84*	51,40±4,82*/**	54,83±4,30*/**

Примітки: * — відхилення вірогідні щодо значень групи інтактного контролю, $p < 0,05$;** — відхилення вірогідні щодо значень групи контрольної патології, $p < 0,05$;*** — відхилення вірогідні щодо значень групи препарату порівняння, $p < 0,05$.

Таблиця 4

Динаміка маси тіла тварин (г) при вивченні гострої токсичності при внутрішньошлунковому введенні, $n=6$ ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$)

Термін дослідження	Негативний контроль	ПЛМ, 5000 мг/кг
Вихідні дані	154±3	157±3
3 доби	168±3*	163±2*
7 діб	178±5*	173±3*
14 діб	183±5*	183±3*

Примітка: * — відхилення вірогідні щодо значень вихідних даних, $p < 0,05$.

Таблиця 5

Динаміка масових коефіцієнтів внутрішніх органів щурів при вивченні гострої токсичності сиропу "Прополіс-ЛМ", ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$)

Показники	Негативний контроль	ПЛМ, 5000 мг/кг
Печінка	3,42±0,14	3,12±0,12 Т*
Нирки	Прав.	0,35±0,03
	Лів.	0,35±0,01
Легені	0,82±0,04	0,81±0,03
Серце	0,34±0,01	0,33±0,02
Селезінка	0,49±0,03	0,40±0,04 Т*
Тимус	0,272±0,035	0,210±0,009 Т*
Надирники	0,028±0,003	0,021±0,001 Т*

Примітка. Т* — тенденція до відхилення значень групи інтактного контролю, $0,05 < p < 0,100$.

адреналової системи. Поряд з тим позитивний вплив на відновлення показників білкового обміну, відсутність виразок у шлунку та нормальний масовий коефіцієнт печінки дають можливість стверджувати про наявність у засобу помірної стреспротективної дії, оскільки для характеристики стреспротективної дії достатнім є коригувальний вплив хоча б на один компонент тріади Сельє [5, 16].

Стреспротективна активність ПЛМ, очевидно, обумовлена комплексом БАР. Це фенольні сполу-

ки водної витяжки з прополісу, які виявляють пряму антиоксидантну дію та мембраностабілізуючі властивості, що й обумовлює виражений антиоксидантний захист клітинних мембран від стресового впливу. Мед завдяки великому вмісту (98-99% сухих речовин) легкодоступних вуглеводів, зокрема глюкози та фруктози [4], які визначають його цінність, є енергетичним продуктом. Кислота бурштинова є субстратом енергоутворення в циклі Кребса, який посилює енергозабезпечення органів [9, 14]. Поєднання водорозчинних фенольних сполук прополісу, меду та БК у досліджуваному засобі, ймовірно, забезпечує всебічний антиоксидантний захист та відновлювальний вплив на енергоутворення — механізм реалізації стреспротективної дії та переваги ПЛМ перед засобом порівняння сиропом "Брусника" за вираженістю гастропротективного впливу в умовах гострого іммобілізаційного стресу. Ймовірно, препарат порівняння має менш збалансований набір БАР, в основному фенольні сполуки та полісахариди.

Після внутрішньошлункового введення ПЛМ у дозі 5000 мг/кг ознак інтоксикації не спостерігали. Рефлекторна збудливість у всіх тварин була збережена. Внутрішньошлункове введення ПЛМ у дозі 5000 мг/кг не викликає загибелі щурів. Позитивний приріст динаміки маси тварин (табл. 4) вказує на відсутність токсичного впливу на трофічні процеси. Масові коефіцієнти (табл. 5) печінки, селезінки, надирників та тимусу тварин зазнали вірогідних відхилень у бік зниження, що дозволяє припустити виснаження цих органів під впливом ПЛМ в умовах передозування. Враховуючи склад досліджуваного засобу, цілком ймовірно припустити його моделювальний вплив у терапевтичних дозах на систему гіпофіз-надирники, що відіграє значну роль у формуванні адаптаційних процесів в організмі [2, 12]. Вивчення гострої токсичності дозволяє віднести сироп "Прополіс-ЛМ" при внутрішньошлунковому введенні до V класу токсичності — до практично нетоксичних речовин ($LD_{50} > 5000$ мг/кг) [2].

ВИСНОВКИ

1. На моделі гострого іммобілізаційного стресу сироп "Прополіс-ЛМ" виявляє помірну стреспро-

тективну активність, яка переважає активність препарату порівняння за вираженістю позитивного впливу на більшість показників.

2. Сироп “Прополіс-ЛМ” відноситься до V класу токсичності — практично нетоксичних речовин (LD₅₀ > 5000 мг/кг при внутрішньошлунковому введенні).

ЛІТЕРАТУРА

1. Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма: Метод. рекоменд. — С.Пб: ИКФ “Фолиант”, 2000. — 104 с.
2. Бобков Ю.Г., Виноградов В.М., Катков В.Ф. и др. Фармакологическая коррекция утомления. — М.: Медицина, 1984. — 207 с.
3. Буркацкая Е.Н., Байер В.Ф., Методические рекомендации по использованию поведенческих реакций животных в токсикологических исследованиях. — К., 1980. — 47 с.
4. Генцицкий И.П. // *Вопр. питания.* — 1990. — №5. — С. 57-60.
5. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекоменд. / За ред. О.В. Стефанова. — К., 2001. — С. 457-471.
6. Камышиников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике. — Мн: Беларусь, 2000. — Т. 2. — С. 103-104.
7. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. — 2001. — 320 с.
8. Прохорова М.И., Тупикова З.Н. Большой практикум по углеводному и липидному обмену. — Л.: Изд-во Ленингр. ун-та, 1995. — С. 53-65, 260.
9. Регуляторы энергетического обмена. Клинико-фармакологические аспекты / Под ред. В.А.Хазанова. — Томск: Изд-во Том. ун-та, 2003. — 110 с.
10. Рыболовлев Ю.Р., Рыболовлев Р.С. // Доклады АН СССР. — 1979. — Т. 247, №6. — С. 1513-1516.
11. Droge W. // *Physiol. Rev.* — 2002. — Vol. 82. — P. 47-95.
12. *European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes.* — Council of Europe. Strasburg, 1986. — №123. — P. 52.
13. McArdle A., van der Meulem J.H., Catapano M. et al. // *J. Physiol. (Lond.)*. — 1995. — Vol. 487. — P. 157-158.
14. Kondrashova M.N., Winlow W., Vinogradova O.S. et al. Succinic acid as a physiological signal molecule. *Editors Signal Molecule and Behaviour.* — Manchester and NY: Manchester University Press, 1991. — P. 295-300.
15. Kant C.J., Leu J.R. Andersen S.V. et al. // *Physiol. Behav.* — 1987. — Vol. 4. — P. 775-779.
16. Minckley R.L., Cane J.H., Kervin L. // *Proc. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* — 2000. — Vol. 267, №1440. — P. 265-271.
17. Saija A., Scalese M., Lanza M. et al. // *Free Radicals Biology and Medicine.* — 1995. — Vol. 19, №4. — P. 481-486.

УДК 615.015.1:638.138.1:547.461.4

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ СИРОПА “ПРОПОЛИС-ЛМ” НА ОСНОВЕ ПРОДУКТОВ ПЧЕЛОВОДСТВА

Л.М.Унгуриян, Л.В.Яковлева, А.И.Тихонов

Проведено исследование сиропа “Прополис-ЛМ” на модели иммобилизационного стресса по Селье. Новое комбинированное средство оказывает умеренное стресспротекторное действие, которое превосходит активность препарата сравнения (сироп “Брусника”) за выраженностью позитивного влияния на язвообразование в желудке, антиоксидантным действием и другими показателями. В условиях передозировки средство не вызывает гибели экспериментальных животных. Отсутствие клинических проявлений дает возможность прогнозировать данное средство в клинике.

UDC 615.015.1:638.138.1:547.461.4

THE PHARMACOLOGICAL RESEARCH OF “PROPOLIS-LM” SYRUP ON THE BASIS OF APICULTURE PRODUCTS

L.M.Unguryan, L.V.Yakovleva, A.I.Tikhonov

The research of “Propolis-LM” syrup has been conducted on the model of the Seleu immobilization stress. A new combined medicine has a moderate stress-protective action, which exceeds by its activity the reference drug (“Cowberry” syrup) concerning the positive effect on gastric ulcerations, the anti-oxidative action and other indexes. In the conditions of overdosage the medicine does not cause death in experimental animals. The absence of clinical symptoms gives the possibility to forecast the given medicine in clinics.

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

УДК 615.011:547.857.4

ДОСЛІДЖЕННЯ ДІУРЕТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ПОХІДНИХ 3-МЕТИЛ-7-АЛКІЛ-8-МОРФОЛІНОКСАНТИНІВ

І.В.Кіреєв

Національний фармацевтичний університет

Проведено експериментальне дослідження впливу на функцію нирок 14 вперше синтезованих сполук у ряду 3-метил-7-алкіл-8-морфоліноксантинів. В експериментах на щурах встановлено, що досліджувані сполуки збільшували діурез за 4 год спостереження на 23,8-118,9% ($p < 0,05$). Найбільшу активність виявила сполука №8 — 3-метил-7-(γ -хлорбензтеніл-2)-8-морфоліноксантину, яка за діуретичним ефектом перевищувала у 1,8 рази препарат порівняння гіпотіазид. Механізм діуретичного ефекту сполуки №8 обумовлений зниженням реабсорбції і збільшенням екскреції іонів натрію.

Важливою проблемою клінічної медицини є фармакологічна корекція регуляції балансу натрію і води, яка є однією з найважливіших гомеостатичних функцій. Корекція балансу внутрішньоклітинних і позаклітинних рідин організму спрямована на вирівнювання змін водно-електролітного балансу організму, що супроводжується утворенням набряків. При серцевій недостатності накопичення рідини частіше відбувається в інтерстиційному просторі нижніх кінцівок. У хворих з артеріальною гіпертензією застосовується комбінована фармакотерапія з використанням блокторів ангіотензину II і тiazидних діуретиків [2, 4, 8]. При хронічній нирковій недостатності з порушеним метаболізмом і зниженою функцією ряду органів і систем застосовують діуретичні препарати: гідрохлортiazид, фуросемід, буфенокс, клопамід, етакринову кислоту тощо [5, 11, 13].

Поряд з вираженою сечогінною дією діуретичні препарати викликають ряд небажаних побічних ефектів: гіпокаліємію, гіпохлоремічний алкалоз, метаболічний ацидоз, гіперкальціємію, гіперліпідемію, гіперглікемію, азотемію, порушення білкового обміну та ін. [12, 15], що обмежує їх застосування.

Ксантини відіграють важливу роль у регуляторних процесах життєдіяльності організму людини [9, 14].

Метою цього дослідження було вивчення діуретичної активності похідних 3-метил-7-алкіл-8-мор-

фоліноксантинів у дослідах на білих щурах і з'ясування механізму діуретичної активності найбільш активної речовини.

Матеріали та методи

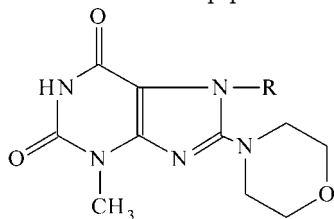
Об'єктом дослідження були обрані 14 синтезованих сполук у ряду 3-метил-7-алкіл-8-морфоліноксантинів. Структура речовин підтверджена за допомогою сучасних фізико-хімічних методів елементного аналізу, УФ-, ІК-, ПМР- і мас-спектрометричних методів дослідження, зустрічним синтезом, а чистота контролювалася методом тонкошарової хроматографії.

Гостру токсичність 14 сполук у ряду 3-метил-7-алкіл-8-морфоліноксантинів вивчили в дослідах на інтактних білих мишах масою 18-24 г. ЛД₅₀ обчислювали по методу Кербера [6]. Дослідження діуретичної активності даних сполук проводили на білих щурах масою 145-180 г за методом Є.Б.Берхіна [1, 3]. При вивченні водного діурезу щурів витримували на постійному раціоні при вільному доступі до води. Перед водним навантаженням тварин витримували протягом 2 год без їжі та води. Потім щурам вводили внутрішньошлунково за допомогою спеціального металевого зонду досліджувані речовини в дозі 0,01 ЛД₅₀ у вигляді 3-5% тонкодисперсної водної суспензії, стабілізованої твіном-80, що являє собою продукт оксіетилювання моноолеату сорбітану (ВФС-42-167-72), одночасно з водним навантаженням у кількості 3% від маси тіла. Сечу збирали щогодини протягом 4 год. Для вивчення механізму діуретичного ефекту сполуки №8 був досліджений її вплив на водний діурез, екскрецію електролітів у плазмі крові щурів з експериментальним водним і сольовим навантаженням. Кількість електролітів у сечі визначали за допомогою методу полум'яної фотометрії з використанням полум'яного фотометра ПАЖ-2 [1].

Результати обробляли прийнятими методами варіаційної статистики за критеріями t Стьюдента з використанням програмного забезпечення "Windows-95", електронних таблиць Excel і пакету математичної обробки Mathcad-5.0.

Таблиця 1

Гостра токсичність похідних
3-метил-7-алкіл-8-морфоліноксантинів



Сполука №	R	ЛД ₅₀ , (M±m) мг/кг
1	етил	415,0±16,4
2	бензил	370,5±14,5
3	β-феноксіетил	672,0±24,6
4	пентил	435,0±27,9
5	гексил	118,5±16,4
6	гептил	82,5±4,9
7	ноніл	200,0±10,8
8	γ-хлорбензтеніл-2	77,0±3,9
9	β-гідроксіетил	335,0±21,0
10	β, γ-діоксипропіл	1140,5±39,8
11	β-гідроксіетилфеніл	854,6±26,7
12	β-гідрокси-γ- <i>p</i> -нітрофеноксіетил	448,0±17,9
13	β-гідрокси-γ-феноксіпропіл	715,0±31,4
14	β-гідрокси-γ- <i>p</i> -нітрофеноксіпропіл	412,5±19,5

Результати та їх обговорення

Результати вивчення гострої токсичності 3-метил-7-алкіл-8-морфоліноксантинів (сполуки №1-14) представлені в табл. 1.

Аналіз отриманих результатів показує, що гостра токсичність зазначених сполук знаходилася в інтервалі від 77 до 1140,5 мг/кг. Найбільш токсичною була сполука №8, яка містить у молекулі 3-метил-7-алкіл-8-морфоліноксантину γ-хлорбензтенільний радикал. Заміна γ-хлорбензтенільного радикалу (спол. №8) на гептильний (спол. №6), гексильний (спол. №5), нонільний (спол. №7), β-гідроксіетил (спол. №9), бензильний (спол. №2), β-гідрокси-γ-*p*-нітрофеноксіпропільний (спол. №14) призводить до зниження гострої токсичності. Гостра токсичність цих сполук знаходилася в інтервалі від 77 до 412,5 мг/кг. Відповідно до класифікації К.К.Сидорова [7] з вивчених 14 заміщених 3-метил-7-алкіл-8-морфоліноксантинів одна сполука відноситься до малотоксичних, а 11 є практично нетоксичними речовинами.

Аналіз даних дослідження діуретичної активності (табл. 2) свідчить, що більшість 3-метил-7-алкіл-8-морфоліноксантинів (спол. №1-14) збільшує кількість виділюваної сечі в інтервалі від 23,8 до 118,9% (p<0,05).

Виражену діуретичну активність чинить сполука №8, яка містить у 7 положенні молекули 3-метил-8-морфоліноксантину γ-хлорбензтенільний радикал і у дозі 3,9 мг/кг збільшує діурез на 118,9% (p<0,01). Заміна γ-хлорбензтенільного радикалу (спол. №8) на βγ-діоксипропільний (спол. №10), β-гідроксіетильний (спол. №9), β-гідрокси-γ-*p*-ні-

Таблиця 2

Вплив похідних 3-метил-7-алкіл-8-морфоліноксантинів на діурез у щурів лінії Вістар (n = 7)

Сполука №	Доза, мг/кг	Діурез через ...			
		2 години		4 години	
		(M±m), мл	у % до контролю	(M±m), мл	у % до контролю
1	2	3	4	5	6
1	20,8	1,80±0,11	115,7	3,16±0,19*	132,8
2	18,5	2,10±0,08*	132,1	3,49±0,24*	146,6
3	33,6	1,36±0,06	85,5	2,01±0,12	84,5
Контроль	—	1,59±0,09	100	2,67±0,14	100
4	21,8	1,71±0,07	104,3	2,68±0,09	109,8
5	5,9	1,82±0,05	110,0	2,86±0,11	117,2
6	4,1	1,95±0,09	118,9	3,11±0,13*	127,5
7	10,0	1,51±0,13	92,1	2,27±0,08	93,0
8	3,9	2,87±0,16	175,0**	5,34±0,24**	218,9
9	16,8	2,45±0,18*	149,4	4,16±0,17*	170,5
10	57,0	2,61±0,15*	159,1	4,48±0,21*	183,6
Контроль	—	1,64±0,14	100	2,44±0,28	100
11	42,7	1,87±0,09	119,9	3,12±0,11*	123,8

Продовження табл. 2

1	2	3	4	5	6
12	22,4	1,94±0,12*	124,4	3,42±0,13*	135,7
13	35,8	2,11±0,14*	135,3	3,56±0,16*	141,3
14	20,6	2,32±0,18*	148,7	3,87±0,19*	153,6
Гіпотіазид	50,0	2,38±0,08*	126,9	4,12±0,17*	165,5
Контроль	—	1,56±0,16	100	2,49±0,21	100

Примітка: *, ** — вірогідність результатів при $p < 0,05$ і $p < 0,01$, відповідно, у порівнянні з групою контролю.

Таблиця 3

Вплив 3-метил-7-γ-хлорбензтеніл-8-морфоліноксантин гіпотіазиду на екскрецію сечі, електролітів у щурів після водного і сольового навантаження

Умови експерименту	Доза, мг/кг	Кількість тварин у групі	Діурез за 4 години		Екскреція Na ⁺		Екскреція K ⁺	
			(M±m), мл	у % до контролю	(M±m), мкмоль/хв	у % до контролю	(M±m), мкмоль/хв	в % до контролю
Водне навантаження								
Контроль	—	10	2,81±0,16	100	99,80±3,40	100	21,91±0,12	100
Сполука №8	6,5	10	6,43±0,12**	228,8	124,71±4,30*	124,9	25,11±0,08	114,6
Гіпотіазид	25,0	10	4,92±0,11*	175,0	116,52±3,70*	116,7	28,42±0,11*	129,7
Сольове навантаження								
Контроль	—	10	2,40±0,13	100	108,41±3,70	100	25,61±0,15	100
Сполука №8	6,5	10	5,91±0,16**	246,3	139,82±4,80*	128,9	28,21±0,11	110,1
Гіпотіазид	25,0	10	4,14±0,13**	172,5	131,32±4,10*	121,1	31,72±0,09**	123,8

Примітка: *, ** — вірогідність результатів при $p < 0,05$ і $p < 0,01$, відповідно, у порівнянні з групою контролю.

рофеноксипропільний (спол. №14), бензильний (спол. №2), β-гідроксietилфенільний (спол. №11) призводить до зниження діуретичної активності даних речовин.

Таким чином, найбільш виражену діуретичну дію виявила сполука №8, яка перевищує дію гіпотіазиду на 53,4% ($p < 0,05$).

Введення у молекулу 3-метилксантину β-фен-оксietильного (спол. №3) і нонільного (спол. №7) радикалів сприяє прояву антидіуретичної активності.

Для подальшого вивчення механізмів діуретичної активності сполуки №8 був досліджений її вплив на екскрецію натрію і калію.

У дослідях з водним навантаженням сполука №8 збільшувала сечовиділення у білих щурів на 128,6% ($p < 0,01$) і за діуретичною дією перевищувала гіпотіазид на 53,6% ($p < 0,05$). Екскреція натрію під впливом сполуки №8 збільшилася на 24,9% ($p < 0,05$), а екскреція калію мала тенденцію до збільшення на 14,6% ($p < 0,05$). Гіпотіазид збільшував екскрецію натрію на 16,7% ($p < 0,05$) і калію на 29,7% ($p < 0,05$).

Таким чином, у дослідях з водним навантаженням сполука №8 за діуретичною активністю перевищувала гіпотіазид у 1,7 рази. Перевагою сполуки №8 є здатність у 2 рази менше виводити калій

у порівнянні з гіпотіазидом. Під дією сполуки №8 у дозі 6,5 мг/кг (табл. 3) після сольового навантаження діурез у щурів збільшився на 145,8% ($p < 0,01$). Під впливом гіпотіазиду у дозі 25 мг/кг після сольового навантаження діурез збільшився на 72,3% ($p < 0,05$).

Екскреція натрію під впливом сполуки №8 збільшилася на 28,9% ($p < 0,05$), гіпотіазиду — на 21,1% ($p < 0,05$). Рівень екскреції калію збільшився під дією сполуки №8 на 10,1% ($p > 0,05$) і гіпотіазиду — на 23,8% ($p < 0,05$). Отже із сольовим навантаженням сполука №8 збільшує виведення натрію на 7,8% більше, ніж гіпотіазид, а калію — на 13,8% менше у порівнянні з гіпотіазидом.

Більш виражений діуретичний ефект сполуки №8 у порівнянні з гіпотіазидом, очевидно, пов'язаний із пригніченням активного транспорту натрію у каналцях нефрону та збільшенням його екскреції із сечею.

ВИСНОВКИ

1. Сполука №8 — 3-метил-7-γ-хлорбензтеніл-8-морфоліноксантин, яка проявила діуретичні властивості, перевищувала дію гіпотіазиду на 53,4%.

2. Діуретична активність сполуки №8 пов'язана зі зменшенням реабсорбції натрію і збільшенням його екскреції із сечею у каналцях нирок.

ЛІТЕРАТУРА

1. Берхин Е.Б. // Хим.-фарм. журн. — 1977. — Т. 11, №5. — С. 3-11.
2. Глезер Г.А. Диуретики: Руководство для врачей. — М.: Интербук-бизнес, 1993. — 352 с.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів / За ред. О.В. Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — 528 с.
4. Зверев Я.Ф., Брюханов В.М. Фармакология и клиническое использование экстремального действия диуретиков. — М.: Медицинская книга; Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2000. — 256 с.
5. Машковский М.Д. Лекарственные средства. — Изд. 15-е, перераб., испр. и доп. — М.: ООО “Издательство Новая волна”, 2005. — 1200 с.
6. Сернов Л.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии. — М.: Медицина, 2000. — С. 308-328.
7. Сидоров К.К. // Токсикология новых пром. хим. веществ. — М., 1973. — Вып. 13. — С. 47-60.
8. Шейман Д.А. Патологическая физиология почки. — Пер. с англ.; 2-е изд., испр. — М.-С.Пб.: БИНО — Невский Диалект, 1999. — 206 с.
9. Flack J.M. // *Int. J. Clin. Pract.* — 2007. — Vol. 61, №12. — P. 2093-2102.
10. Fujisava T., Kato Y., Terada A. et al. // *J. Asthma.* — 2002. — Vol. 39, №1. — P. 21-27.
11. Malacco E., Omboni S. // *Adv. Ther.* — 2007. — Vol. 24, №5. — P. 1006-1015.
12. Ofili E.O., Cable G., Neutel J.M. // *J. Womens Health.* — 2008. — Vol. 17, №6. — P. 931-938.
13. Shimosawa T., Gohchi K., Yatomi Y. // *J. Hypertens. Res.* — 2007. — Vol. 30, №9. — P. 831-837.
14. Tuomilehto J., Tykarski A., Baumgart P. // *Blood Press.* — 2008. — Vol. 24, №1. — P. 1-9.
15. Wong S.G., Card J.W., Racz W.J. // *Toxicol. Lett.* — 2000. — Vol. 116, №3. — P. 171-181.

УДК 615.011:547.857.4

ИССЛЕДОВАНИЕ ДИУРЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ
ПРОИЗВОДНЫХ 3-МЕТИЛ-7-АЛКИЛ-8-МОРФОЛИНО-
КСАНТИНОВ

И.В.Киреев

Проведено экспериментальное исследование влияния на функцию почек 14 впервые синтезированных соединений в ряду 3-метил-7-алкил-8-морфолиноксантинов. В экспериментах на крысах установлено, что исследуемые соединения увеличивали диурез за 4 часа наблюдения на 23,8-118,9% ($p < 0,05$). Наибольшую активность проявило соединение №8 — 3-метил-7-(γ -хлорбензтенил-2)-8-морфолиноксантина, которое по диуретическому эффекту превышало в 1,8 раза препарат сравнения гипотиазид. Механизм диуретического эффекта соединения №8 обусловлен снижением реабсорбции и увеличением экскреции ионов натрия.

UDC 615.011:547.857.4

THE RESEARCH OF THE DIURETIC ACTIVITY AMONG
7-SUBSTITUTED-3-METHYL-8-MORPHOLINOXANTHINES

I.V.Kireev

The experimental study of the influence of 14 compounds synthesized for the first time among 7-substituted-3-methyl-8-morpholinoxanthines on the functional activity of kidneys has been carried out. The introduction of studied substances resulted in the increase of diuresis in 23,8-118,9% ($p < 0,05$) for 4 hours of observation in albino rats. The most marked diuretic action was manifested by the compound №8 — 3-methyl-7-(γ -chlorbenzitenil-2) 8- morpholinoxanthine, which exceeds 1,8 times the reference medicine — hypothiazide. The mechanism of the diuretic effect of the compound 8 is stipulated by decrease of reabsorption and increase of sodium ions excretion.

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

УДК 616-092.9:615.262.1

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЖАРОЗНИЖУВАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ ТА ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ КОМБІНАЦІЙ ГЛЮКОЗАМІНУ ГІДРОХЛОРИДУ З ПАРАЦЕТАМОЛОМ

В.О.Туляков

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

Наведена інформація про результати порівняльного дослідження жарознижувальної активності глюкозаміну гідрохлориду, парацетамолу та їх комбінацій у співвідношеннях від 1:1 до 8:1. Комбінації глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом в експерименті на моделі дріжджової лихоманки у щурів продемонстрували значну жарознижувальну активність. Найбільшу жарознижувальну активність, як і терапевтичний індекс, продемонстрували комбінації із співвідношенням глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом в інтервалі 2:1 — 4:1. Вихід за межі вказаного інтервалу призводив до істотного зниження ефекту. Гостра токсичність досліджуваних комбінацій глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом значно знижена у порівнянні з такою у парацетамолу, що пояснюється детоксикуючою дією глюкозаміну. У досліджених умовах спостерігався ефект потенціювання глюкозаміну гідрохлоридом жарознижувальної активності парацетамолу.

Оскільки деструктивні захворювання опорно-рухової системи безперервно розповсюджуються [3], на часі питання створення нових протиартрозних препаратів із комплексом хондропротекторного, протизапального та протибольового ефектів для тривалого прийому хворими [8]. Перспективним є комбінування в одному препараті глюкозаміну гідрохлориду, відомого хондропротекторного агента, який є основою практично всіх сучасних хондропротекторних засобів [9], та парацетамолу, що за даними наших попередніх досліджень у невеликих дозах також виявляє слабкий хондропротекторний ефект.

Глюкозамін діє як мінімум у двох напрямках — стимулює розвиток хряща, активує розмноження хондроцитів [12], пригнічує їх апоптоз, збільшує вироблення кожним хондроцитом макромолекул матриксу хрящової тканини [10]; з іншого боку, він пасивує активність металопротеаз, які безпосередньо руйнують зазначені макромолекули [5, 6, 11]. Таким чином, у хрящовій тканині спостерігається переважання анаболічних процесів над катаболічними, що знаходить вираження в накопиченні макромолекул матриксу і покращенні власної функції [7].

Жарознижувальні властивості парацетамолу виявляються, починаючи з дози 2 мг/кг. Препарат ефективніший, ніж фенацетин, антипирин, амідопірин і хінін і має рівну активність з ацетилсаліциловою кислотою. Парацетамол здатен знижувати температуру тіла хворого аж до незначної гіпотермії. Гарячкові стани часто супроводжуються підвищенням вмісту простагландину E_2 у спинномозковій рідині, парацетамол же здатний знижувати такі прояви. Протизапальна активність парацетамолу виражена помірно. Не зафіксовано пригнічувальної дії парацетамолу відносно катепсину В і фосфоліпази A_2 [13].

Більшість дослідників вважає, що парацетамол знімає біль при всіх запальних захворюваннях, окрім ревматоїдного артрити [14].

У зв'язку з цим в рамках розробки нових ефективних комбінованих протиартрозних препаратів було визнано доцільним вивчити жарознижувальну дію композицій глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом в інтервалі співвідношень 1:1-8:1, які проявили найбільший хондропротекторний ефект у наших попередніх дослідженнях.

Матеріали та методи

Оскільки до складу досліджуваних комбінацій входив парацетамол, був вивчений вплив вказаних комбінацій на гіпертермічні реакції, а також проведено порівняння дії комбінацій і їх окремих діючих речовин. Дослідження проводили на моделі дріжджової лихоманки у щурів [1]. Суспензію пекарських дріжджів вводили підшкірно в дозі 0,5 г/кг. Досліджувані речовини вводили внутрішньошлунково, субстанції — в дозі 50 мг/кг, комбінації — в дозі 100 мг/кг, на максимумі підйому температури (на другу годину після введення суспензії пекарських дріжджів). Температуру вимірювали ректально електричним термометром ТПЕМ-1 через одну та дві години після введення досліджуваних речовин.

Гостру токсичність визначали експрес методом за Т.В.Пастушенко [4].

Статистичний аналіз даних був здійснений за допомогою програмних пакетів Microsoft Excel XP та Statsoft Statistica 6.0. Порівняння груп проводили за параметричним критерієм Стьюдента [2].

Результати та їх обговорення

Парацетамол, часто вживаний як жарознижувальний препарат, в описаних умовах експерименту показав високу специфічну активність на моделі дріж-

Таблиця 1

Динаміка жарознижувальної активності досліджуваних субстанцій і комбінацій на моделі дріжджової лихоманки у щурів

Умови досліджу	Доза мг/кг	n	Температура тіла тварин, °C				
			на піку лихоманки, M±m	через 1 год після введення речовини, M±m	зниження температури за 1 год*	через 2 год після введення складу, M±m	зниження температури за 2 год*
Контрольна група	—	6	39,3±0,27	39,6±0,22	—	39,0±0,21	0,3 P>0,05*
Парацетамол	50	6	39,2±0,20	38,3±0,12	0,9 P<0,01*	38,1±0,29	1,1 P<0,02*
Глюкозаміну гідрохлорид	50	6	40	±0,12	39,3±0,23	0,7 P<0,05*	39,4±0,18
Глюкозаміну гідрохлорид: парацетамол 1:1	100	6	38,4±0,18	38,4±0,09	0,0 P>0,05*	38,1±0,09	0,3 P>0,05*
Глюкозаміну гідрохлорид: парацетамол 2:1	100	6	39,5±0,11	39,1±0,18	0,4 P>0,05*	39,0±0,15	0,5 P<0,05*
Глюкозаміну гідрохлорид: парацетамол 4:1	100	6	39,2±0,20	38,3±0,12	0,9 P<0,01*	38,1±0,29	1,1 P<0,02*
Глюкозаміну гідрохлорид: парацетамол 8:1	100	6	39,2±0,20	38,3±0,12	0,9 P<0,01*	38,1±0,29	1,1 P<0,02*

* — по відношенню до температури тіла експериментальних тварин на піку лихоманки.

држової лихоманки у білих щурів. Його DE₅₀ склала 19,8 мг/кг при терапевтичному індексі 263,6 (табл. 1, 2).

Глюкозаміну гідрохлорид показав низьку жарознижувальну активність. При цьому його розрахункова DE₅₀ склала 797,0 мг/кг, а терапевтичний індекс ледве перевищував 12,5 (табл. 1, 2). Відносний терапевтичний індекс (ВТІ) по парацетамолу склав 0,05. Отже, на підставі даних проведеного досліджу можна вважати, що глюкозаміну гідрохлорид практично не має жарознижувальної властивості такого ступеня, який прийнято розуміти достатнім у жарознижувальних препаратів.

Комбінації глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом демонстрували прогресивне зниження жарознижувальної активності з пониженням частки

парацетамолу в комбінації. DE₅₀ комбінацій відповідно збільшувалася від 31,0 мг/кг до 64,6 мг/кг. Це пояснюється тим, що жарознижувальна активність глюкозаміну гідрохлориду істотно нижча, ніж у парацетамолу, і саме парацетамол робить основний внесок в сумарну жарознижувальну дію.

DE₅₀ комбінацій глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом при перерахунку на чистий парацетамол склала від 15,5 мг/кг при співвідношенні 1:1 до 7,2 мг/кг при співвідношенні 8:1. При слабкій активності самого глюкозаміну, яку можна не враховувати, це свідчить про потенціювання глюкозаміном жарознижувальної дії парацетамолу.

DL₅₀ парацетамолу в умовах нашого експерименту склала 5220 мг/кг, а у всіх досліджуваних

Таблиця 2

Жарознижувальна активність і широта терапевтичної дії композицій глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом на моделі дріжджової лихоманки у білих щурів (n=6)

Умови досліджу	n	DE ₅₀ з жарознижувальної активності, мг/кг	DL ₅₀ , мг/кг	Широта терапевтичної дії DL ₅₀ / DE ₅₀	DE ₅₀ з жарознижувальної активності, мг/кг в перерахунку на чистий парацетамол	Відносний терапевтичний індекс з парацетамолу
Парацетамол	6	19,8	5220	263,6	19,8	1,00
Глюкозаміну гідрохлорид	6	797,0	>10000	>12,5	—	>0,05
Глюкозаміну гідрохлорид: парацетамол 1:1	6	31,0	>10000	>322,6	15,5	>1,22
Глюкозаміну гідрохлорид: парацетамол 2:1	6	40,0	>10000	>250,0	13,3	>0,95
Глюкозаміну гідрохлорид: парацетамол 4:1	6	51,0	>10000	>196,1	10,2	>0,74
Глюкозаміну гідрохлорид: парацетамол 8:1	6	64,6	>10000	>154,8	7,2	>0,59

комбінацій глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом перевищувала 10000 мг/кг, тому широта терапевтичної дії досліджуваних комбінацій залежала, головним чином, від DE₅₀ з жарознижувальної активності. Гостра токсичність досліджуваних комбінацій глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом була значно знижена у порівнянні з такою у парацетамолу, що пояснюється детоксикуючою дією глюкозаміну. При цьому найбільша широта терапевтичної дії (>322,6) виявлена у комбінації глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом 1:1. Із падінням частки парацетамолу в комбінації і зростанням DE₅₀ знижувалася і широта терапевтичної активності до >154,8 у комбінації глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом у співвідношенні 8:1.

ВТІ подвійних комбінацій з падінням відносного вмісту парацетамолу також зменшувався з 322,6 у комбінації із співвідношенням глюкозаміну гідрохлориду до парацетамолу 1:1 до 154,8 у комбінації із співвідношенням глюкозаміну гідрохлориду до парацетамолу 8:1 (табл. 2). При цьому ВТІ тільки у комбінації з рівним співвідношенням компонентів по жарознижувальній активності зміг перевершити 1, тобто її терапевтичний індекс був більше, ніж такий у парацетамолу.

ВИСНОВКИ

1. В умовах експерименту парацетамол виявив значну жарознижувальну активність (DL₅₀=19,8 мг/кг).

2. Глюкозаміну гідрохлорид показав низьку жарознижувальну активність (DE₅₀=97,0 мг/кг).

3. Комбінації глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом у співвідношеннях від 1:1 до 8:1 виявили суттєву жарознижувальну активність. DE₅₀ комбінацій складало відповідно від 31,0 мг/кг до 64,6 мг/кг.

4. Найбільшу жарознижувальну активність, терапевтичний індекс, а також відносний терапевтичний індекс по парацетамолу продемонстрували комбінації з більшою часткою парацетамолу. Зменшення частки парацетамолу призводило до істотного зниження ефекту.

5. Гостра токсичність досліджуваних комбінацій глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом була значно знижена у порівнянні з такою у парацетамолу, що пояснюється детоксикуючою дією глюкозаміну.

6. У досліджених умовах спостерігався ефект потенціювання глюкозаміну гідрохлоридом жарознижувальної активності парацетамолу.

7. Основним жарознижувальним агентом у подвійних комбінаціях є парацетамол. Вплив глюкозаміну гідрохлориду був істотно нижчим.

ЛІТЕРАТУРА

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації. / За ред. чл. кор. АМН України О.В. Стефанова. — К.: Вид. дім "Авіценна", 2001. — 528 с.
2. Гланц С. Медико-биологическая статистика / Пер. с англ. — М.: Практика, 1998. — 459 с.
3. Остеоартроз. Консервативна терапія / Н.А. Корж, А.Н. Хвусюк, Н.В. Дедух і др.; под ред. Н.А. Коржа, Н.В. Дедух, І.А. Зупанца. — Х.: Золоті сторінки, 2007. — 424 с.
4. Пастушенко Т.В., Марущин Л.Б., Жуков А.А., Пилипенко Ю.А. // Гігієна і санітарія. — 1985. — №6. — С. 46-48.
5. Borkakoti N. // *Biochem. Soc. Trans.* — 2004. — Vol. 32, Part 1. — P. 17-20.
6. Clark I.M., Parker A.E. // *Expert Opin. Ther Targets.* — 2003. — Vol. 7(1). — P. 19-34.
7. Dodge G.R., Jimenez S.A. // *Osteoarthritis Cartilage* 2003. — Vol. 11, №6. — P. 424-432.
8. Hedbom E., Hauselmann H.J. // *Cell. Mol. Life Sci.* — 2002. — Vol. 59. — P. 45-53.
9. Lippiello L. // *Osteoarthritis Cartilage.* — 2003. — Vol. 11, №5. — P. 335-342.
10. Mroz P.J., Silbert J.E. // *Biochem. J.* — 2003. — Vol. 376. — P. 511-515.
11. Oblander S.A., Somerville R.P.T., Apte S.S. // *Curr. Opin. Orthop.* 2003. — Vol. 14. — P. 322-328.
12. Richy F., Bruyere O., Ethgen O. et al. // *Arch. Intern. Med.* — 2003. — Vol. 14, №163 (13). — P. 1514-1522.
13. Vane J.R., Botting R.M. // *Int. J. Tissue React.* — 1998. — Vol. 20, №1. — P. 3-15.
14. White S., Wong S.H. // *Clin. Chem.* — 1998. — Vol. 44, №5. — P. 1110-1123.

УДК 616-092.9:615.262.1

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЖАРОПОНИЖАЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ КОМБИНАЦИЙ ГЛЮКОЗАМИНА ГИДРОХЛОРИДА С ПАРАЦЕТАМОЛОМ
В.А.Туляков

Приведена информация о результатах сравнительного исследования жаропонижающей активности глюкозамина гидрохлорида, парацетамолу, а также их комбинаций в соотношениях 1:1 — 8:1. Комбинации глюкозамина гидрохлорида с парацетамолом в эксперименте на модели дрожжевой лихорадки у крыс продемонстрировали значительную жаропонижающую активность. Наибольшую жаропонижающую активность, равно как и терапевтический индекс продемонстрировали комбинации с соотношением глюкозамина гидрохлорида с парацетамолом в интервале 2:1 — 4:1. Выход за пределы указанного интервала приводил к существенному снижению эффекта. Острая токсичность исследуемых комбинаций глюкозамина гидрохлорида с парацетамолом значительно снижена по сравнению с таковой у парацетамолу, что объясняется детоксицирующим действием глюкозамина. В исследованных условиях наблюдался эффект потенцирования глюкозамина гидрохлоридом жаропонижающей активности парацетамолу.

UDC 616-092.9:615.262.1

THE COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE ANTI-PYRETIC ACTION OF COMBINATIONS OF GLUCOSAMINE HYDROCHLORIDE WITH PARACETAMOL
V.A.Tulyakov

The article gives the information about the results of the comparative research of the antipyretic action of glucosamine hydrochloride, paracetamol, as well as their combinations in the ratios of 1:1 — 8:1. Combinations of glucosamine hydrochloride with paracetamol in the experiment on the model of zymic fever in rats showed a significant antipyretic activity. The combinations of glucosamine hydrochloride with paracetamol in the ratio in the range of 2:1 — 4:1 were shown the highest antipyretic activity and the therapeutic index. There was a significant decrease of the effect above the given range. The acute toxicity of the given combinations of glucosamine hydrochloride with paracetamol is considerably lower comparing to that of paracetamol, and it is explained by the detoxication action of glucosamine. The potentiation effect of the antipyretic activity of glucosamine hydrochloride relating to paracetamol was observed in the experimental conditions.

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

УДК 615.454.2:616.65-002: 638.135:638.138.1

ЕФЕКТИВНІСТЬ ВПЛИВУ СУПОЗИТОРІЇВ “ЛІПРОПРОСТ” НА ПЕРЕБІГ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ХРОНІЧНОГО ПРОСТАТИТУ ТА ПРОКТИТУ, ВИКЛИКАНИХ РЕКТАЛЬНИМ ВВЕДЕННЯМ ФЕНОЛУ

О.І.Тихонов, О.В.Біліченко, Т.В.Аверіна

Вінницький національний медичний університет ім. І.І.Пирогова
Національний фармацевтичний університет

Представлені результати ефективності супозиторіїв “Ліпропрост” при експериментальному хронічному простатиті та феноловому проктиті. Показано, що супозиторії мають виражений лікувальний ефект при простатиті, викликаному кріодеструкцією передміхурової залози. Лікування також приводить до значного поліпшення загального стану тварин та стану слизової оболонки прямої кишки та не впливає на масу тіла і ректальну температуру шурів, показники клінічної крові; зменшується площа некрозу слизової оболонки прямої кишки, кількість точкових крововиливів, що активно сприяє регенерації слизової оболонки.

Одним із найбільш поширених неспецифічних захворювань передміхурової залози є хронічний простатит, який спостерігається у чоловіків віком від 22 до 70 років і старше. За даними епідеміологічних досліджень на хронічний простатит страждає 35-58% чоловіків. За даними літератури від 40 до 70% хворих з виразковим колітом спочатку страждають на проктит або проктосигмоїдит [1]. ВООЗ у 1998 р. опублікувала звіт про те, що на сто тисяч населення 80 чоловіків страждають на запальні захворювання прямої кишки. А за результатами дослідження De Dombal F.T. [11] хвороби прямої і товстої кишок зустрічаються в середньому у 300 з 1000 обстежуваних. Наприкінці 20 століття вони набули великого соціального значення, оскільки стали частою причиною тривалої непрацездатності та інвалідності людей як літнього, так і молодого віку [1, 8, 13-16]. Сьогодні спостерігається зростаючий інтерес клініцистів і фармакологів як до проблем захворювань передміхурової залози, так і до значного росту захворювань прямої кишки.

У зв'язку з цим актуальною проблемою сучасної фармакології є розробка нових методів ліку-

вання даних нозологічних груп хвороб. Важливість проблеми обумовлена також і тим, що лікування запальних захворювань одночасно є основним методом профілактики раку прямої і ободової кишок та аденоми простати, що згідно зі статистичними даними стали зустрічатися частіше, ніж рак шлунка [11].

У зв'язку з цим пошук та створення нових простатопротекторних препаратів, здатних впливати на різні ланки патологічного процесу і не проявляти негативного впливу при тривалому прийомі, є актуальною проблемою сучасної медицини.

Особливу увагу в останні 5 років приділяють консервативній терапії з додаванням комплексів природного походження та вітамінів [6]. У зв'язку з цим **метою даної роботи** стало вивчення ефективності нових супозиторіїв “Ліпропрост”, до складу яких входять субстанції на основі прополісу та пилку квіткового, при експериментальному феноловому проктиті та при хронічному простатиті. Фармакологічні дослідження супозиторіїв проводили відповідно до правил “Європейської конвенції захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях” (Страсбург, 1986 р.) [12].

Матеріали та методи

Експериментальний простатит викликали у білих нелінійних статевозрілих шурах самцях масою 200-220 г нанесенням на вентральні частки передміхурової залози з відкритої ампули сильного струму хлоретилу протягом 3-5 с. Кріогенний вплив хлоретилу на залозу викликає ураження її тканини з порушенням гемодинаміки, що відповідає одній з теорій розвитку простатиту.

Супозиторії “Ліпропрост” вводили ректально 1 раз на добу, починаючи з першого дня досліду, в дозі 100 мг/кг. Як референс-препарат використовували супозиторії з олією насіння гарбуза в дозі 60 мг/кг (ВАТ “Монофарм”, Україна).

Антипростатичну дію супозиторіїв оцінювали на 10-ту добу за результатами гематологічних та біохімічних показників.

Для характеристики вираженості запального процесу в передміхуровій залозі в крові досліджували швидкість осідання еритроцитів, загальну кількість лейкоцитів та лейкоцитарну формулу.

У сироватці крові визначали інтенсивність процесу перикисного окиснення ліпідів за рівнем ТБК-активних речовин та вмістом малонового діальдегіду (МДА), стан антиоксидантної системи — за рівнем відновленого глутатіону (ВГ) та кислоти фосфатази (КФ).

У гомогенаті простати досліджували ТБК-реактанти, МДА, ВГ, КФ і лужну фосфатазу (ЛФ) та розраховували фосфатазний індекс (ФІ) — відношення КФ/ЛФ, що свідчило про ступінь андрогенної насиченості організму щурів. Зважували залозу і розраховували її масовий коефіцієнт.

Феноловий проктит викликали за А.М.Ногаллером і Г.А.Трубніковим [7] та за удосконаленням нами методом у модифікації Л.В.Яковлевої і О.С.Євдокимової (1993) [9]. Експерименти проводили на нелінійних щурах масою 180 ± 20 г, яких утримували за стандартних умов віварію при сталій температурі та вологості повітря з вільним доступом до води та їжі. Усі маніпуляції, що спричиняють біль, проводили під гексеналовим наркозом (60 мг/кг підшкірно) згідно з міжнародними принципами Європейської конвенції про захист хребетних тварин [12]. Тварини були розподілені на 4 групи (по 10 тварин у кожній): перша — інтактний контроль; друга — контроль з проктитом без лікування; третя — дослідна група, яка отримувала супозиторії “Ліпропрост” у дозі 30 мг/кг (ЕД₅₀); четверта — дослідна група, де тварини отримували препарат порівняння — супозиторії з олією обліпиховою в дозі 30 мг/кг (ЕД₅₀).

Склад супозиторіїв “Ліпропрост”: фенольний гідрофобний препарат прополісу (0,1), ліпофільного екстракту пилку квіткового (0,05), фармацевтично прийнятні допоміжні речовини та гідрофобна основа до загальної маси (3,0).

У ранкові години натще щурам скляною паличкою подразнювали анус для рефлексорного вивільнення кишечника. Після чого через металевий зонд в пряму кишку (на глибину 1,5 см) вводили 5% розчин фенолу з розрахунку 0,2 мл на 100 г маси тварини. Затравку фенолом проводили протягом 5 діб 4 рази: першу і другу, а також третю і четверту проводили з інтервалом 24 год, між другим і третім введенням інтервал складав 48 год. Частота введення і концентрація розчину фенолу емпірично підібрані таким чином, щоб викликати запалення та звиразкування слизової оболонки прямої кишки і, за можливістю, довести до мінімуму загальнотоксичну дію хімічного агента. На 6 добу на поверхні слизової оболонки прямої

кишки у тварин розвинувся набряк, гіперемія, крововиливи, широкі ділянки некрозу. Лікування тварин проводили протягом 3 діб з дня останнього введення фенолу.

Критеріями виразності клінічного перебігу проктиту слугували: загальний стан тварин; ректальна температура; динаміка маси тіла; морфологічний склад периферичної крові; швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ); макроскопічні зміни слизової прямої кишки. На 4 добу лікування тварин декапітували і враховували ступінь ураження прямої кишки в порівнянні з контрольними, нелікованими тваринами: площа некрозу слизової оболонки прямої кишки (мм), стан оболонки прямої кишки в балах, довжина ураженої ділянки прямої кишки від довжини всієї прямої кишки (у %), кількість точкових крововиливів. Для оцінки інтенсивності патологічного процесу і впливу досліджуваних препаратів при описанні морфологічних змін проводили напівкількісну оцінку деяких ознак запалення у балах за трьома параметрами: набряк, гіперемія, крововиливи. Бали присуджували залежно від виразності ознак: 0 балів — ознака відсутня; 1 бал — ознака виражена незначно; 2 бали — ознака виражена помірно; 3 бали — ознака різко виражена. Потім визначали суму балів за трьома вказаними параметрами. Шматочки слизової прямої кишки фіксували у 10% розчині нейтрального формаліну, зрізи забарвлювали гематоксилін-еозином за методом ван Гізона [4]. Гематологічні показники вивчали загальноприйнятими методами [2]. Статистичну обробку даних проводили методами непараметричної статистики з використанням t-критерію Стьюдента [5].

Результати та їх обговорення

Результати експерименту показали, що хлоретиловий простатит у щурів супроводжувався запальною реакцією, що підтверджувалося зміною гематологічних показників: лейкоцитозом на фоні підвищеної кількості сегментоядерних нейтрофілів і збільшенням показника ШОЕ.

Відомо, що одним з механізмів розвитку простатиту є активація ПОЛ. У наших дослідах також спостерігалось підвищення рівня ТБК-реактивних, МДА, виснаження пулу ВГ у сироватці крові та гомогенаті простати в порівнянні з інтактним контролем (табл. 1). Про зменшення андрогенної насиченості організму експериментальних тварин свідчило зниження ФІ, який був у 3,4 рази меншим, ніж у інтактних тварин.

Вивчення простатопротекторних властивостей супозиторіїв “Ліпропрост” показало, що супозиторії зменшували прояви запального процесу: відмічено зниження кількості лейкоцитів і ШОЕ до рівня інтактного контролю.

Таким чином, під впливом супозиторіїв “Ліпропрост” спостерігалось відновлення гормонального фону в щурів, що підтверджувалося підви-

Таблиця 1
Вплив супозиторіїв “Ліпропрост” на біохімічні показники в гомогенаті простати та сироватці крові щурів на моделі хлоретилового простатиту, n = 10

Показники	Супозиторії “Ліпропрост”	Супозиторії з олією насіння гарбуза
Сироватка крові		
ТБК-реактанти	↓38	↓35
МДА, мкмоль/мл	↓56	↓41
ВГ, мг/мгНв	↑47	↑31
Гомогенат простати		
ФІ	↑3,4 рази	↑2,8 раз
ТБК-реактанти	↓76,0	↓71,0
ВГ, мг/мгНв	↑115,0	↑77,2
МДА, мкмоль/мл	↓115,0	↓89,0

Примітки: ↓ — зменшення (%) показника по відношенню до контролю; ↑ — збільшення (%) показника по відношенню до контролю.

щенням масового коефіцієнту сім’яних пухирців та ФІ.

Під впливом супозиторіїв “Ліпропрост” динаміка показників ПОЛ була спрямована на нормалізацію шляхів перикисного метаболізму ліпідів: вірогідно знижувався вміст ТБК-реактантів і МДА та підвищувався рівень ВГ.

Відмічено, що супозиторії “Ліпропрост” більш виражено впливають на вміст ВГ в гомогенаті простати, ніж у сироватці крові, що свідчить про виражену простатопротекторну дію препарату.

Таким чином, аналіз результатів гематологічних і біохімічних досліджень свідчить про виражений лікувальний ефект супозиторіїв “Ліпропрост” з олією насіння гарбуза при простатиті, викликаному кріодеструкцією передміхурової залози.

Результати дослідження тварин контрольної групи після відтворення проктиту показали, що у них зростали як місцеві, так і загальні ознаки запалення. Місцево реакція на введення фенолу проявилася сильним набряком, багатьма крововиливами, широким некрозом і гіперемією запальної ділянки прямої кишки. Проктит, викликаний фенолом, характеризувався різкою гіперемією періанальної ділянки, кров’яними виділеннями з анусу. Тварини були в’ялими зі зниженим апетитом. За час досліду спостерігалось зменшення маси тіла тварин і підвищення ректальної температури на 1-2°C порівняно з тваринами інтактної групи. Ці зміни супроводжувалися лейкоцитозом, що підтверджує тяжкість захворювання. Отримані нами результати узгоджуються з даними інших дослідників, які займалися лікуванням проктиту в експерименті та клініці [6, 9].

Застосування досліджуваних препаратів послабляло клінічні симптоми захворювання, що виявлялося вже на 2 добу спостереження. Це підтверджувалося насамперед показниками динаміки маси тіла: тварини, яких лікували обома препаратами, швидше відновлювали втрачену вагу, ніж контрольні тварини (табл. 2). Про покращення їх стану свідчили показники ректальної температури, нормалізація та позитивна динаміка гемато-

Таблиця 2
Вплив супозиторіїв “Ліпропрост” на масу тіла щурів на моделі фенолового проктиту, n = 10

Строки дослідження	Інтактний контроль	Контроль з патологією	Супозиторії “Ліпропрост”	Супозиторії з олією обліпиховою
Вихідні дані	210,22±9,13	215,21±11,57	214,39±14,17	215,61±9,41
1 доба	213,66±8,35	185,35±13,57*	187,86±17,34	183,57±11,86
2 доба	215,28±10,23	190,43±14,32*	198,42±18,42	195,00±18,45
3 доба	221,04±11,73	192,86±15,01*	201,64±12,36	198,86±13,23

Примітки: * p<0,05 — вірогідно по відношенню до інтактного контролю;
** p<0,05 — вірогідно по відношенню до проктиту без лікування.

Таблиця 3
Вплив супозиторіїв “Ліпропрост” на ректальну температуру щурів на моделі фенолового проктиту, n = 10

Строки дослідження	Інтактний контроль	Контроль з патологією	Супозиторії “Ліпропрост”	Супозиторії з олією обліпиховою
Вихідні дані	37,1±0,4	37,2±0,3	37,3±0,5	37,6±0,4
1 доба	37,3±0,5	38,2±0,3	38,1±0,2	38,4±0,3
2 доба	36,9±0,3	39,4±0,3*	38,2±0,3**	38,6±0,3*
3 доба	37,0±0,3	38,7±0,2*	37,7±0,4**	38,2±0,2*

Примітки: * p<0,05 — вірогідно по відношенню до інтактного контролю;
** p<0,05 — вірогідно по відношенню до проктиту без лікування.

Таблиця 4

Вплив супозиторіїв “Ліпропрост” на показники периферичної крові щурів на моделі фенолового проктиту, n = 10

Показники	Строки лікування	Інтактний контроль	Проктит, без лікування	Проктит, який лікували супозиторіями	
				“Ліпропрост”	з олією обліпиховою
Гемоглобін, г/л	1 доба	112,60±6,48	137,50±5,04	132,50±1,88	132,00±3,61
	3 доба	112,60±6,52	111,25±3,90	123,83±4,25**	100,20±4,37
Еритроцити, 10 ¹² /л	1 доба	5,01±0,20	4,76±0,23	4,85±0,15*	5,01±0,26
	3 доба	5,02±0,22	4,25±0,12	5,37±0,09**	5,18±0,16**
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	1 доба	9,52±0,80	21,18±3,73	20,47±1,80*	21,64±1,33
	3 доба	9,54±0,86	20,40±2,07	14,22±1,29**	15,46±0,87**
Лейкоцитарна формула, %					
Нейтрофіли: паличко-ядерні	1 доба	4,00±0,48	4,25±0,63	4,33±0,49	4,00±0,71
	3 доба	4,00±0,55	4,75±0,63	4,17±0,48	4,40±0,24
Сегментоядерні	1 доба	11,18±1,72	11,78±0,63	11,17±0,75	10,80±0,97
	3 доба	11,20±1,71	13,50±1,04	12,00±1,15	13,20±1,32
Еозинофіли	1 доба	1,60±0,70	1,25±0,48	1,33±0,33	1,00±0,63
	3 доба	1,60±0,75	3,25±0,48	0,83±0,31*	0,60±0,24*
Лімфоцити	1 доба	80,60±2,00	78,25±1,31	82,17±0,98*	83,20±1,11*
	3 доба	80,60±2,11	76,25±2,63	82,17±0,91	80,20±1,28
Моноцити	1 доба	2,20±0,95	4,25±0,63	0,67±0,33*	1,00±0,45*
	3 доба	2,20±0,97	1,25±0,63	0,83±0,40	1,40±0,40
ШОЕ, мм/год	1 доба	3,30±0,36	9,14±1,71	8,29±1,71	8,86±1,50
	3 доба	3,35±0,38	7,00±1,34**	4,29±0,64	4,57±1,30

Примітки: * p<0,05 — вірогідно по відношенню до інтактного контролю;

** p<0,05 — вірогідно по відношенню до проктиту без лікування.

логічних показників (табл. 3). Разом з цим за період спостереження повна нормалізація гематологічних показників не спостерігалася (табл. 4).

Лікування супозиторіями “Ліпропрост” привело до значного поліпшення загального стану тварин та стану слизової оболонки прямої кишки. Достовірно зменшувався набряк, гіперемія, зменшення площі некрозу в 3,8 рази, скорочення у 3,3 рази довжини ураженої ділянки у порівнянні з контролем.

У групі тварин, яких лікували ректальними супозиторіями з олією обліпиховою, спостерігалося лише деяке поліпшення стану слизової оболонки прямої кишки. За такими показниками як

площа некрозу та довжина ураженої ділянки, щурів цієї групи поступалися дослідній групі тварин, яких лікували супозиторіями “Ліпропрост”.

Отримані дані свідчили про виражену лікувальну дію супозиторіїв “Ліпропрост” на моделі фенолового проктиту та його перевагу над аналогом за фармакологічною дією — супозиторіями з олією обліпиховою.

Гостру токсичність супозиторіїв вивчали при ректальному введенні білим безпородним щурам обох статей вагою 180-200 г. Після введення супозиторіїв у дозі 4500 мг/кг ступінь токсичності оцінювали за зміною загального стану тварин (зовнішній вигляд, поведінкова реакція, актив-

Таблиця 5

Вплив супозиторіїв “Ліпропрост” на стан слизової оболонки щурів на моделі фенолового проктиту, n = 10

Умови дослідю	Площа некрозу, мм ²	Стан слизової оболонки в балах	Довжина ураженої ділянки, %	Тварини з виразковими ушкодженнями, %	Кількість точкових крововиливів
Контроль	19,2±1,0	8,7±0,2	63,5±3,2	100	9,3±0,8
Супозиторії “Ліпропрост”	5,0±0,4*	0,8±0,1*	19,2±1,0*	60	2,8±0,2*
Супозиторії з олією обліпиховою	10,5±0,6*	2,0±0,3*	29,8±1,4*	100	6,7±0,4*

Примітки: * p<0,05 — відхилення вірогідне по відношенню до проктиту без лікування.

ність, частота дихання, стан рефлекторної діяльності, вживання їжі, динаміка маси тіла) впродовж 14 днів. Результати експерименту показали, що при введенні препарату щурам в усіх досліджуваних дозах тварини залишилися живими, мали добрий апетит, шкірний покрив був гладким та пухнастим, рефлекторна активність без порушень. Дози 2500-4500 мг/кг вводили впродовж дня у 3-6 супозиторіях. Зважаючи на труднощі при введенні супозиторіїв, подальші дослідження з більш високими дозами не проводили. Таким чином, ЛД₅₀ супозиторіїв з ФГПП та ЛЕПК для щурів при ректальному введенні знаходиться за межами дози 4500 мг/кг.

Оскільки при ректальному шляху введення лікарські речовини всмоктуються з поверхні слизо-

вої оболонки прямої кишки та крізь нижні геморoidalні вени потрапляють у систему кровообігу, обминаючи воротну вену печінки; за швидкістю ректальний шлях введення наближається до внутрішньоочередовинного. Вивчення гострої токсичності препарату дозволяє віднести його до відносно нешкідливих, оскільки ЛД₅₀ більше 3000 мг/кг.

ВИСНОВКИ

1. Супозиторії "Ліпропрост" проявляють виражену протизапальну і регенераторну дію при експериментальному хлоретиловому простатиті та феноловому проктиті та можуть бути рекомендовані для клінічних випробувань.

2. Супозиторії "Ліпропрост" можна віднести до відносно нешкідливих препаратів, оскільки ЛД₅₀ більше 3000 мг/кг.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ашурков М.Г. // Доктор. — 1997. — №1. — С. 64-67.
2. Комаров Ф.И., Коровкин Б.Ф., Меньшиков В.В. Биохимические исследования в клинике. — Элиста: АПП "Джангар", 1998. — 250 с.
3. Ногаллер А.М., Трубников Г.А. // Пробл. гастроэнтерол. — 1966. — Вып. 1. — С. 39-51.
4. Пирс Э. Гистохимия. — М.: Иностранная литература, 1962. — 962 с.
5. Сернов Л.Н., Гацура В.В. Основные фармакологические эффекты и дозы. Элементы экспериментальной фармакологии. — М., 2000. — С. 192.
6. Тихонов А.И., Азаренко Ю.Н. // Провизор. — 1999. — №9. — С. 37-38.
7. Тихонов В.Н. // Гигиена и санитария. — 1981. — №37. — С. 58-59.
8. Хворостинка В.М., Фещенко І.О., Сокруто О.В. // Сучасна гастроентерол. — 2004. — №6. — С. 58-61.
9. Яковлева Л.В., Авдеева І.І. // Клінічна фармація. — 2000. — Т. 4, №2. — С. 46-50.
10. Benda L., Dittrich H., Ferenzi P. et al. // Wien Klin. Wschr. — 1996. — Vol. 3, №6. — P. 1678-1683.
11. De Dombal F.T. The epidemiology of inflammatory bowel disease. — IBD: Oxford Medical Publications, 1993. — P. 96-126.
12. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. — Council of Europe. Strasburg, 1986. — №123. — P. 52.
13. Orlay G. // Sydney: Australasian Medical Publishing Company, 1987. — P. 11-52.
14. Parente L., Mugridge K.G. // London: Academic Press, 1993. — P. 169-184.
15. Robinson R.J., Iqbal S.J., Wolfe R. // Alimentary Pharmacology & Therapeutics. — 1998. — Vol. 12, №3. — P. 213-217.
16. Sakagami M. // Clinical Pharmacokinetics. — 2004. — Vol. 43, №8. — P. 1254.
17. Spocner D.F. // Manufact. Chemist. — 1985. — Vol. 56, №5. — P. 71-75.
18. Thomson W.H. // Br. J. Surg. — 1975. — Vol. 62, №7. — P. 542-552.

УДК 615.454.2:616.65-002: 638.135:638.138.1

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВЛИЯНИЯ СУППОЗИТОРИЕВ "ЛИПРОПРОСТ" НА ТЕЧЕНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ХРОНИЧЕСКОГО ПРОСТАТИТА И ПРОКТИТА, ВЫЗВАННЫХ РЕКТАЛЬНЫМ ВВЕДЕНИЕМ ФЕНОЛА

А.И.Тихонов, Е.В.Биличенко, Т.В.Аверина

Представлены результаты эффективности суппозиторий "Липропрост" при экспериментальном хроническом простатите и феноловом проктите. Показано, что суппозитории имеют выраженный лечебный эффект при простатите, вызванном криодеструкцией предстательной железы. Лечение также приводит к значительному улучшению общего состояния животных и состояния слизистой оболочки прямой кишки и не влияет на массу тела и прямокишечную температуру крыс, показатели клинической крови, уменьшают площадь некроза слизистой оболочки прямой кишки, количество точечного кровоизлияния и активно способствуют регенерации слизистой оболочки.

UDC 615.454.2:616.65-002: 638.135:638.138.1

THE EFFICIENCY OF "LIPROPROST" SUPPOSITORIES ON STREAMING INFLUENCE ON THE EXPERIMENTAL CHRONIC PROSTATITIS AND PROCTITIS CAUSED BY RECTAL INTRODUCTION OF PHENOL

A.I.Tikhonov, O.V.Bilichenko, T.V.Averina

The results of the efficiency of "Liproprost" suppositories in the experimental chronic prostatitis and phenolic proctitis are presented. Suppositories have been shown to possess the expressed medicinal effect in treating prostatitis caused by prostate cryodestruction. The treatment also results in the considerable improvement of the general state of animals and the state of the rectum mucous membrane. It does not affect the body weight and the rectal temperature of rats, clinical blood indexes, decreases the area of the rectum mucous membrane necrosis, the amount of point hemorrhage and promotes the active regeneration of the mucous membrane.

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

УДК 615.273.5:615.322:615.451.16:582.734.4

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ СУХОГО ЕКСТРАКТУ З ПАГОНІВ ОЖИНИ СИЗОЇ НА ФІБРИНОЛІТИЧНУ СИСТЕМУ КРОВІ

Л.В.Лук'янова, В.А.Волковой

Національний фармацевтичний університет

Стаття представляє результати дослідження механізмів гемостатичної дії сухого екстракту з пагонів ожини сизої, а саме, вивчення його впливу на фібринолітичну систему крові. Було встановлено, що реалізація гемостатичного ефекту сухого екстракту з пагонів ожини сизої здійснюється переважно за рахунок інтенсивного пригнічення фібринолітичної активності крові тварин. Отримані результати узгоджуються з даними літератури та підтверджують можливість одержання нового гемостатичного засобу рослинного походження.

Широке розповсюдження захворювань, які характеризуються порушенням рівноваги систем зсідання та антизсідання крові (кровотечі шлунково-кишкового тракту, акушерсько-гінекологічна та хірургічна патологія), вимагає своєчасного застосування засобів, які регулюють процеси коагуляції та фібринолізу. Проте характерною особливістю препаратів, які використовуються при гострих та масивних кровотечах, є їх висока собівартість, що ускладнює і обмежує їх використання. Загальним недоліком рослинних гемостатичних засобів, які використовуються для зупинки і профілактики помірних та тривалих кровотеч, є низька комплаєнтність пацієнтів до них. І в більшості своїй галенові препарати містять етанол, що теж суттєво обмежує їх використання [6, 7]. У зв'язку з цим нашу увагу привернули рослинні біологічно активні речовини, які на відміну від синтетичних лікарських засобів добре переносяться і практично не викликають побічних ефектів. На кафедрі НФаУ під керівництвом проф. В.М.Ковальова було створено сухий екстракт з пагонів ожини сизої і вивчено його фітохімічний склад. Даний екстракт містить: дубильні речовини, флавоноїди, гідроксикоричні і гідроксибензойні кислоти, комплекс вітамінів (С, Р, Е, F) [2, 15, 17]. Це дало можливість обґрунтовано передбачити наявність гемостатичної активності у даного екстракту і провести поглиблене вивчення його впливу на процеси гемостазу.

Мета даної роботи — розкриття механізмів гемостатичної дії сухого екстракту з пагонів ожини сизої, а саме, вивчення його впливу на фібринолітичну систему крові.

Експериментальна частина

Фібринолітичну систему крові вивчали за методом Є.Бідвелл, що полягає у визначенні різниці концентрації фібрину в пробах до і після інкубації досліджуваної плазми, під час якої йде деградація фібрину ферментом плазміном, що міститься у плазмі [3, 12, 14, 16].

Концентрацію фібриногену визначали фотометрично. Розрахунок фібринолітичної активності проводили за формулою:

$$\text{Фібринолітична активність (\%)} = \frac{A - B}{A} \cdot 100,$$

де: А — кількість фібриногену через 60 хв інкубації; В — кількість фібриногену через 3 год (при дослідженні плазми щурів) і 24 год (при дослідженні плазми кролів) інкубації.

Про фібринолітичну активність крові можна судити також за вмістом у ній продуктів деградації фібриногену/фібрину (ПДФ), що визначали неімунологічним методом по С.З.Габітову і співавт. [1, 4, 13]. Після додавання до сироватки крові 1% розчину протаміну сульфату, який має здатність осаджувати ранні ПДФ, спостерігали за утворенням осаду. Підвищення рівня ПДФ розглядається як одна з основних лабораторних ознак гіперфібринолізу.

Фібринолітичну активність прийнято досліджувати в еуглобуліновій фракції плазми, в процесі отримання якої фібриновий згусток відокремлюють від інгібіторів фібринолізу [18]. В еуглобуліновій фракції залишаються плазміноген і його активатори, але відсутні (за умовами обробки плазми) інгібітори фібринолітичної системи антиплазміни [19, 23]. Час лізису еуглобулінових згустків досліджували уніфікованим методом Коваржика-Булука [4]. Принцип методу — вимірювання часу спонтанного лізису згустка, який отримують з еуглобулінової фракції безтромбоцитарної плазми, що містить фактори зсідання і фібринолізу,

Таблиця 1

Вплив сухого екстракту з пагонів ожини сизої і ϵ -амінокапронової кислоти на фібринолітичну активність крові щурів (n=6)

Показники	Контроль	Екстракт ожини, 7 мг/кг	ϵ -АКК, 6 мг/кг
Фібринолітична активність, %	21,77±0,68	11,07±0,03*/**	13,90±2,83*
Продукти деградації фібрину	0	0	0

Примітки: * — вірогідність результатів щодо контролю, $p < 0,05$;

** — вірогідність щодо препарату порівняння — ϵ -АКК, $p < 0,05$.

при додаванні до неї розчину хлориду кальцію. Головним компонентом еуглобулінової фракції є плазміноген, також у ній міститься близько 25% фібриногену, протромбін та інші фактори системи зсідання крові [20-22]. Отриманий осад еуглобулінів розчиняється, а фібриноген перетворюється на фібрин. Час від моменту утворення згустка фібрину до його розчинення виражає фібринолітичну активність крові. Еуглобуліновий лізис значно прискорюється активаторами фібринолізу. У пробірку наливали 8 мл дистильованої води, 0,15 мл 1% розчину оцтової кислоти і 0,5 мл досліджуваної плазми. Перемішували вміст і ставили у холодильник (4°C) на 30 хв. Суміш центрифугували протягом 5 хв при 1500 об/хв, зливали надосадову рідину і видаляли залишки рідини перекиданням пробірки на фільтрувальний папір. Вводили у пробірку 0,5 мл боратного буфера рН 9,0 і обережно помішуючи паличкою, розчиняли осад еуглобулінів. Дві проби по 0,2 мл перенесли в 2 інші пробірки, ставили їх на водяну баню і додавали у кожную пробірку по 0,2 мл 0,025 М розчину хлориду кальцію. Через кілька хвилин у пробірках утворювалися згустки, і з цього моменту починали відлік часу розчинення згустків.

Було проведено 3 серії дослідів, в яких тварин розділили на три групи (по 6 тварин у кожній): 1-а група — контрольна, коли тваринам вводили внутрішньошлунково еквівалентну їхній масі кількість води; 2-а група — тварини, яким вводили внутрішньошлунково сухий екстракт з пагонів ожини сизої у його ефективній дозі 7 мг/кг для щурів, для кролів — 6,52 мг/кг; 3-я група — тварини, яким вводили внутрішньошлунково препарат порівняння ϵ -амінокапронову кислоту ("Кислота амінокапронова", порошок рег ос 1 г, ФФ "Здоров'я" (Харків)) в умовно ефективних дозах, які були перераховані з добової дози для людини з використанням коефіцієнта видової стійкості по Ю.П.Ри-

боловлеву [8]: 6 мг/кг для щурів, для кролів — 5,6 мг/кг. Через 30 хв після введення речовин у тварин брали кров для дослідження.

Результати досліджень оброблені статистично з використанням пакету прикладних програм "STATISTICA" на комп'ютері з програмним забезпеченням "Excel", методів варіаційної статистики і кореляційного аналізу [5, 10, 11]. Вірогідність даних оцінювали, використовуючи критерій Стюдента t [9]. Аналіз результатів і оцінку їх вірогідності здійснювали шляхом порівняння з контрольними даними.

Результати та їх обговорення

Аналіз отриманих результатів при вивченні впливу сухого екстракту з пагонів ожини сизої на фібринолітичну систему крові щурів свідчить про те, що сухий екстракт з пагонів ожини сизої чинить виражений гальмівний вплив на фібринолітичну активність крові щурів, пригнічуючи фібриноліз в 1,97 рази у порівнянні з контрольними тваринами і в 1,26 рази перевищує дію ϵ -амінокапронової кислоти. Препарат порівняння також здійснює гальмівний вплив на фібринолітичну активність крові щурів, пригнічуючи фібриноліз в 1,57 рази у порівнянні з контрольною групою тварин. Проба на виявлення ПДФ була негативною у всіх експериментальних групах тварин (табл. 1).

Оскільки сухий екстракт з пагонів ожини сизої виявив виразну антифібринолітичну дію на систему крові щурів, було вивчено його вплив на природний лізис фібринового згустка у дослідах на кролях.

Час лізису еуглобулінових згустків вивчали уніфікованим методом Коваржика-Булука. Результати дослідження наведені у табл. 2.

Як показали досліди, під дією сухого екстракту з пагонів ожини сизої лізис еуглобулінового згустка відбувається у 2,59 рази повільніше порівняно з контролем, що відповідало дії ϵ -амінокапроно-

Таблиця 2

Визначення часу звичайного лізису фібринового згустка у кролів після внутрішньошлункового введення досліджуваних засобів (n=6)

Показник	Контроль	Екстракт ожини, 6,5 мг/кг	ϵ -АКК, 5,6 мг/кг
Фібринолітична активність, хв	64,56±3,77	167,14±3,91*	157,82±3,49*

Примітка. * — вірогідність результатів щодо контролю, $p < 0,05$.

вої кислоти, яка уповільнювала лізис еуглобулінового згустка у 2,44 рази порівняно з контрольними тваринами.

ВИСНОВКИ

1. Сухий екстракт з пагонів ожини сизої виявляє виражений гальмівний вплив на фібринолітичну активність крові щурів в 1,97 рази порівняно з контрольною групою і в 1,26 рази перевищує дію ϵ -амінокапронової кислоти, яка пригнічує фібриноліз в 1,57 рази.

2. Проба на виявлення ПДФ дала негативний результат у всіх експериментальних групах тварин. Лізис еуглобулінового згустка уповільнюється у 2,59 рази порівняно з контролем.

3. Результати проведених досліджень дозволили констатувати, що реалізація гемостатичного ефекту сухого екстракту з пагонів ожини сизої здійснюється переважно за рахунок інтенсивного пригнічення фібринолітичної активності крові тварин.

ЛІТЕРАТУРА

1. Габитов С.З., Воронина И.Е., Литвинов Р.И. // Лаб. дело. — 1982. — №6. — С. 354-356.
2. Гісцева О.А., Ковальов В.М., Краснікова Т.О. Якісний склад та кількісний вміст сухого екстракту з пагонів ожини сизої / Матер. VI Нац. з'їзду фармацевтів України "Досягнення та перспективи розвитку фармацевтичної галузі України". — Х., 2005. — С. 690.
3. Иванов Г.К., Градовский С.А., Оленин В.В. // Казанский мед. журн. — 1999. — Т. 80, №2. — С. 143-144.
4. Козинец Г.Н. Исследование системы крови в клинической практике. — М.: Триада, 1997. — 480 с.
5. Лапач С.М., Чубенко А.В., Бабіч П.М. Статистичні методи в медико-біологічних дослідженнях із застосуванням Excel. — К.: Моріон, 2001. — 408 с.
6. Мамчур Ф.І. Довідник з фітотерапії — К.: Здоров'я, 1986. — 280 с.
7. Пронченко Г.Е. Лекарственные растительные средства / Под ред. А.П.Арзамасцева, И.А.Самылиной. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. — С. 67.
8. Рыболовлев Ю.П., Сигляров Д.П., Афонин Н.И. Сборник: Токсикологические аспекты безопасности ГЛФ. — М., 1981. — С. 1715.
9. Сергиенко В.И., Бондаренко И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. — М.: ГЭОТАР Медицина, 2000. — 256 с.
10. Стентон Г. Медико-биологическая статистика. — М.: Практика, 2000. — 459 с.
11. Юрченко Л.Н., Мазуров А.Д., Терешин П.И. // Лабораторное дело. — 1991. — №7. — С. 19-21.
12. Bidwell E. // Biochem. — 1953. — Vol. 55. — P. 497-498.
13. Bowie E.J.W., Thompson J.H., Didisheim P. et al. Mayo clinical laboratory manual of hemostasis. — W.B. Saunders company, 1971. — P. 29-33.
14. Cho W. // Biochim. Biophys. Acta. — 2000. — Vol. 1488 (12). — P. 48-58.
15. Ferguson L.R. // Mutation Res. — 2001. — №475. — P. 89-111.
16. Fiumelli H., Jabaudon D., Magistretti P.J. et al. // Eur. J. Neurosci. — 1999. — Vol. 11 (5). — P. 163-166.
17. Hansteen B., Lebensmittel Z. // Untersuchung und Forschung. — 1980. — Vol. 170, №1. — P. 36-41.
18. Hocking D.C., Sottile J., Reho T. et al. // J. Biol. Chem. — 1999. — Vol. 274 (38). — P. 27257-27264.
19. Kang H.M., Choi K.S., Kassam G. et al. // Trends Cardiovasc. Med. — 1999. — Vol. 9 (34). — P. 92-102.
20. Krasnikova T.L., Parfyonova Y., Alexeeva I.A. et al. // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. — 1999. — Vol. 26 (4). — P. 354-357.
21. Kuhn D.B., Nelson E.L., Alvord W.G. et al. // J. Immunol. — 2001. — Vol. 167 (5). — P. 2869-2878.
22. Shimizu M., Hara A., Okuno M. et al. // Hepatol. — 2001. — Vol. 33 (3). — P. 569-576.
23. Syrovets T., Jendrach M., Rohwedder A. et al. // Blood. — 2001. — Vol. 97 (12). — P. 3941-3950.

УДК 615.273.5:615.322:615.451.16:582.734.4

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ СУХОГО ЭКСТРАКТА ИЗ ПОБЕГОВ ЕЖЕВИКИ СИЗОЙ НА ФИБРИНОЛИТИЧЕСКУЮ СИСТЕМУ КРОВИ

Л.В.Лукьянова, В.А.Волковой

Статья представляет результаты исследования механизмов гемостатического действия сухого экстракта из побегов ежевики сизої на систему гемостаза. Было установлено, что реализации гемостатического эффекта сухого экстракта из побегов ежевики сизої осуществляется преимущественно за счет интенсивного ингибирования фибринолитической активности крови животных. Полученные результаты согласуются с данными литературы и подтверждают возможность получения нового гемостатического средства растительного происхождения.

UDC 615.273.5:615.322:615.451.16:582.734.4

THE STUDY OF THE INFLUENCE OF A DRY EXTRACT FROM RUBUS CAESIUS SHOOTS ON THE BLOOD FIBRINOLYTIC SYSTEM

L.V.Lukyanova, V.A.Volkovoy

The article presents the research results of the haemostatic action mechanisms of a dry extract from Rubus Caesius shoots on the hemostasis system. It has been found that the haemostatic effect of a dry extract from the Rubus Caesius shoots is realised mainly due to the intensive inhibition of the blood fibrinolytic activity of animals. The results obtained conform to the literature data and confirm the possibility of obtaining a new haemostatic medicine of a plant origin.

Рекомендована д.м.н., професором В.І.Мамчуrom

УДК 616.858:615.214.2-092.9

ОЦІНКА ВПЛИВУ АНТАГОНІСТІВ NMDA-РЕЦЕПТОРІВ: РИЛУЗОЛУ ТА АМАНТАДИНУ НА ЕФЕКТИ ГАЛОПЕРИДОЛУ В ЩУРІВ

К.О.Кравченко

Дніпропетровська державна медична академія

Після однократного введення галоперидолу (1 мг/кг) у 100% тварин у групі контролю спостерігається виражена каталепсія. У груп щурів, яким вводили рилузол (5 мг/кг) і амантадин (50 мг/кг), каталепсія була менш вираженою у порівнянні з контролем, її інтенсивність не досягала максимуму або не проявлялась взагалі. У групі тварин, яким вводили амантадин, тільки 46,2% щурів мали каталепсію. У 76,9% тварин, які отримували рилузол, ефекти галоперидолу зберігаються.

Паркінсонічний синдром (ПС) є проявом ряду захворювань різної етіології — первинного паркінсонізму, що включає власне хворобу Паркінсона; вторинного (судинного, травматичного, токсичного, викликаного рядом лікарських засобів), а також різних форм мультисистемної дегенерації [10, 12]. Незважаючи на різну етіологію цих захворювань, патогенез клінічних симптомів подібний і пов'язаний зі зміною балансу медіаторних систем в екстрапірамідальній системі [11].

В останні роки вивчається роль глутаматергічної системи в генезі хвороби Паркінсона (ХП). Показано, що при ХП порушується не тільки баланс дофамін-ацетилхоліну, але і баланс дофамін-глутамату. В результаті відбувається відносна або абсолютна перевага дії збуджуючого нейротрансміттера глутамату. При цьому збільшується приток іонів Ca^{++} в нейрони, підвищується рівень ацетилхоліну в нейронах полосатого тіла, активуються холінергічні системи та з'являються або посилюються тремор, ригідність та акінезія. Підвищення концентрації іонів Ca^{++} в нігостриарних нейронах сприяє дегенерації цих нейронів. Збуджуюча дія глутамату опосередковується через рецептори N-methyl-D-aspartate (NMDA-рецептори) [7, 8]. Першими з антагоністів NMDA-рецепторів для лікування ХП стали з успіхом застосовувати амантадин і мемантин. Рилузол (антагоніст NMDA-рецепторів) зареєстрований в ряді країн Європи як препарат для лікування бокового аміотрофічного склерозу [6, 9]. В основі фармакологічної дії цього препарату лежить перш за все

порушення механізму глутаматної нейротрансмісії. Рилузол викликає інгібування вивільнення глутамату, інактивацію вольтажзалежних натрієвих каналів, неконкурентну блокаду рецепторів N-метил-D-аспарагінової кислоти та стимуляцію G-білково-залежних шляхів передачі імпульсу.

Однак в експериментальних дослідженнях так і не було підтверджено прямої взаємодії рилузолу та амантадину з дофаміновими рецепторами або дофаміновим метаболізмом [11]. Мета нашого дослідження — вивчення впливу цих лікарських засобів на нейрофармакологічні ефекти блокатора дофамінових рецепторів галоперидолу.

Матеріали та методи

У дослідженнях були використані 38 білих нелінійних щурів-самців масою 200-400 г. Догляд і утримання лабораторних тварин здійснювали відповідно вимогам [2, 4] у стандартних умовах віварію ДДМА, щури одержані з розплідника ІФТ АМН України. Під час проведення дослідів дотримувалися правил роботи з лабораторними тваринами [3]. Щурів розділили на 3 групи залежно від препарату, який вводили. Каталепсію викликали однократним внутрішньоочеревинним введенням галоперидолу в дозі 1 мг/кг [1]. Метод галоперидолової каталепсії дозволяє встановити наявність дофамінового ланцюжка в механізмі дії досліджуваної речовини і тому широко використовується для оцінки протипаркінсонічних засобів. Досліджувані препарати “Рилузол” у дозі 5 мг/кг і “Амантадин” у дозі 50 мг/кг вводили внутрішньошлунково та одночасно з галоперидолом. Нейропротекторну дію препаратів оцінювали за їх властивістю знижувати відсоток тварин з каталепсією в групі. На протязі двох годин кожні 30 хв проводили оцінку ступеня каталепсії в балах по критерію збереження “пози лектора” — передні лапи щура поміщали на горизонтальну рейку на висоті 7-10 см, визначаючи час утримування тварини в цій позі в секундах. Шкалу балів встановлювали таким чином: збереження пози 15-30 с — 1 бал; 31-60 с — 2 бали; понад 60 с — 3 бали [1]. Отриманий цифровий матеріал обробляли статистично за допомогою t-критерію Стьюдента [5].

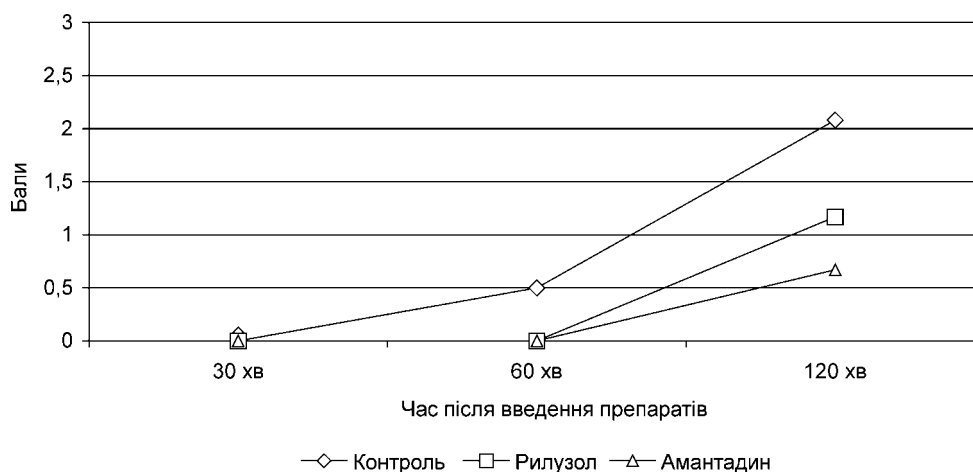


Рис. Динаміка розвитку каталептогенного ефекту галоперидолу в щурів.

Результати та їх обговорення

Результати дослідів з галоперидоловою каталепсією представлені на рисунку, з якого видно, що після введення галоперидолу у всіх тварин спостерігається виражена каталепсія, яка в окремих дослідних групах проявляється по-різному. У щурів, яким вводили рилузол та амантадин, каталепсія була менш вираженою в порівнянні з контролем. Різниця виявлялася у тому, що інтенсивність каталепсії у щурів, яким вводили препарати-антагоністи NMDA-рецепторів, не досягала максимуму, а також спостерігалася затримка розвитку цього ефекту.

Ступінь розвитку галоперидолової каталепсії оцінювали за критерієм збереження “пози лектора”. У контрольній групі всі 100% тварин зберігали “позу лектора”, більшість особин перебувала в позі до 60 с — на 2 бали, деякі — на 1 і 3 бали. Крім того, необхідно відмітити, що “застигання” та тимчасове знерухомлення щурів також є достатньо відомим феноменом. У групі рилузол 76,9% щурів застигали в незвичній позі, однак більшість із них перебувала в цьому стані до 30 с (на 1 бал). Тварини, яким одночасно з галоперидолом вводили амантадин, зберігали “позу лектора” в 46,2% випадків, ступінь виразності був такий же, як і в групі рилузол — більшість особин перебувала в цьому стані до 30 с (на 1 бал) (таблиця, рисунок). Також ми спостерігали тремор у тварин. Так, у контрольній групі в більшості тварин реєстрували

генералізований дрібно- або середньоамплітудний тремор усього тіла — на 3 бали. У групі рилузол у щурів був присутній тільки локальний мілкоамплітудний тремор голови — на 1 бал. У групі амантадин реєстрували локальний мілкоамплітудний тремор голови, передніх лап і хвоста, а також локальний середньоамплітудний тремор у деяких особин — на 1 і 2 бали.

Отримані результати збігаються також з даними літератури, що антагоністи NMDA-рецепторів діють не тільки за рахунок блокади глутамату — одного з нейротоксичних медіаторів ЦНС, вони стимулюють синтез дофаміну в пресинаптичних нейронах і його вивільнення в синаптичну щілину, гальмують зворотне захоплення дофаміну в пресинаптичну терміналь, виявляють холінолітичну і нейропротекторну дію [10, 12].

Амантадин рекомендують для застосування на ранніх стадіях паркінсонізму, а також у комбінації з L-DOPA, інгібіторами катехол-О-метилтрансферази та моноамінооксидази на пізніх стадіях, що супроводжуються вираженими руховими розладами [10]. Дані літератури, а також результати власних експериментальних досліджень вказують на те, що рилузол має перспективи для широкого застосування у неврологічній та психіатричній практиці. Цікавим напрямком наукових досліджень є використання рилузолу в комбінації з засобами традиційної терапії (опіоїдні аналгети-

Таблиця

Оцінка ступеня каталепсії за критерієм збереження “пози лектора” під впливом антагоністів NMDA-рецепторів ($M \pm m$)

Групи тварин	30 хв	60 хв	120 хв	Тварини у “позі лектора”, %
Контроль (галоперидолова каталепсія) (N=12)	0	0,50±0,15	2,08±0,25	100%
Рилузол (N=13)	0	0*	1,17±0,32	76,9%
Амантадин (N=13)	0	0*	0,67±0,25*	46,2%

Примітка: * — $P < 0,05$ — по відношенню до контролю.

ки, протиепілептичні, антипаркінсонічні засоби та ін.) для покращення ефективності та запобігання небажаних властивостей останніх.

ВИСНОВКИ

1. Після введення галоперидолу 1 мг/кг у всіх тварин спостерігається виражена каталепсія.

2. Інтенсивність каталепсії у щурів, яким вводили рилузол 5 мг/кг та амантадин 50 мг/кг, не досягає максимуму, відбувається затримка розвитку цього ефекту.

3. За ступенем нейропротекторної дії: амантадин > рилузол.

ЛІТЕРАТУРА

1. Воронина Т.А., Вальдман Е.А., Неробкова Л.Н. // *Ведомости НЦ ЭГКЛС.* — 1999. — №1. — С. 9-24.
2. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекоменд. / За ред. О.В. Стефанова. — К.: Авіценна, 2002. — 527 с.
3. Етика лікаря та права людини: положення про використання тварин у біомедицині дослідів // *Експерим. та клін. фізіол. і біохімія.* — 2003. — №2 (22). — С. 108-109.
4. Кожем'якін Ю.М., Хромов О.С., Філоненко М.А. та ін. *Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та робіт з ними.* — К., 2002. — 155 с.
5. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. *Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL.* — К.: Морион, 2001. — 408 с.
6. Bensimon G., Lacomblez L., Meininger V. // *Engl. J. Med.* — 1994. — Vol. 330. — P. 585-591.
7. Burn D. // *The Pharm. J.* — 2000. — Vol. 264, №7089. — P. 476-479.
8. Djaldetti R., Melamed E. // *J. of Neurol.* — 2002. — Vol. 249. — P. 1432-1459.
9. Doble S. // *Neurol.* — 1996. — Vol. 47, №4. — P. 233-241.
10. Korczyn A., Nussbaum M. // *Drugs.* — 2002. — №62. — P. 775-786.
11. Schapira A.H. // *J. Neurol., Neurosurg., Psychiatry.* — 2005. — №76. — P. 1472-1478.
12. Tuite P., Riss J. // *Exp. Opinion on Inv. Drugs.* — 2003. — Vol. 12, №8. — P. 1335-1352.

УДК 616.858:615.214.2-092.9

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ АНТАГОНИСТОВ NMDA-РЕЦЕПТОРОВ: РИЛУЗОЛА И АМАНТАДИНА НА ЭФФЕКТЫ ГАЛОПЕРИДОЛА У КРЫС

К.А.Кравченко

После однократного введения галоперидола (1 мг/кг) у 100% животных в группе контроля наблюдается выраженная каталепсия. У групп крыс, которым вводили рилузол (5 мг/кг) и амантадин (50 мг/кг), каталепсия была менее выраженной по сравнению с контролем, ее интенсивность не достигала максимума или не проявлялась вообще. В группе амантадина только 46,2% животных были с каталепсией. У 76,9% крыс, получавших рилузол, эффекты галоперидола сохраняются.

UDC 616.858:615.214.2-092.9

ASSESSMENT OF INFLUENCE OF NMDA-RECEPTORS ANTAGONISTS: RILUZOLE AND AMANTADIN ON EFFECTS OF HALOPERIDOL IN RATS

K.A.Kravchenko

The marked catalepsy is observed in 100% of animals in the control group after a single introduction of haloperidol (1 mg/kg). Groups of rats taken riluzole (5 mg/kg) and amantadin (50 mg/kg) have less marked catalepsy comparing to the control group, its intensity did not reach the maximum or did not reveal itself in general. The amantadin group has only 46,2% of animals with catalepsy. The effects of haloperidol remain in 76,9% of animals taken riluzole.



**До 80-річчя доктора фармацевтичних наук,
професора, заслуженого працівника охорони здоров'я
України, заслуженого професора Національного
фармацевтичного університету
Перцева Івана Матвійовича**

У травні 2009 року Івану Матвійовичу Перцеву — визнаному вченому, педагогу, доктору фармацевтичних наук, професору, заслуженому працівнику охорони здоров'я України (1986), заслуженому професору Національного фармацевтичного університету (2006) виповнилось 80 років.

Іван Матвійович народився 23 травня 1929 р. в с. Андріївка Балаклійського району Харківської області. Закінчив Харківський фармацевтичний інститут з відзнакою (1954), а потім аспірантуру. Відтоді вся його педагогічна та наукова діяльність пов'язана з alma mater, де він працював асистентом, доцентом, а з 1980 року — завідувачем кафедри аптечної технології ліків. Одночасно працює заступником декана (1961-1964 рр.), деканом заочного факультету (1964-1971 рр.). За дорученням ректорату брав участь у створенні факультету вдосконалення провізорів (на теперішній час — Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації) Національного фармацевтичного університету і став його першим деканом (1984-1992 рр.), а пізніше завідувачем кафедри фармацевтичної технології і фармакології. З 2002 року — професор цієї ж кафедри, а з 2003 року — професор кафедри заводської технології ліків.

Докторську дисертацію на тему: “Біофармацевтичне обґрунтування складу та технології мазей з антибактеріальними та анестезуючими речовинами” Іван Матвійович захистив у 1980 р. Наукові дослідження І.М.Перцева присвячені розробці комбінованих лікарських препаратів із заданими фармакокінетичними властивостями і вивченню проблем біофармації та тісно пов'язані з промисловою фармацією. Ним розроблено 19 лікарських препаратів, з яких “Левоміколь” та “Левосин” вже понад 25 років виробляються промисловістю України та Російської Федерації. Він є автором більше 450 друкованих робіт, авторських свідоцтв і патентів, зокрема таких як “Практикум з аптечної технології ліків” (1964, 1972, 1978 і 1995 рр.); автором підручника “Фармацевтические и медико-биологические аспекты лекарств” (1999), який у 2007 р. був перевиданий українською мовою для фахівців з базовою фармацевтичною освітою, де інформація подана на нових методичних засадах з урахуванням потреб фахівців. І.М.Перцев є співавтором та редактором найповнішого довідкового посібника “Взаимодействие лекарств и эффективность фармакотерапии” (2002) для лікарів і фармацевтів та 6 монографій, серед яких “Фармацевтические и биологические аспекты мазей” (2003). Він співавтор концепції післядипломної освіти, проекту закону України “Про лікарські засоби”, багатьох методичних розробок та навчальних планів. Підготував двох докторів і 22 кандидатів наук.

Професор І.М.Перцев здійснює велику громадську роботу: протягом майже 25 років він був членом, а згодом головою Харківського обласного науково-фармацевтичного товариства, членом ряду проблемних комісій з фармацевтичної науки та освіти, експертної ради ВАК, членом та заступником голови спецради із захисту докторських та кандидатських дисертацій; працював у складі державних регіональних комісій з атестації фармацевтичних працівників галузі. У теперішній час він є головою секції “Фармацевтична технологія і біофармація” Проблемної комісії “Фармація” МОЗ та АМН України, членом низки редколегій фахових журналів “Вісник фармації”, “Фармацевтичний журнал” та “Клінічна фармація”; лауреатом ВДНГ СРСР та України. Бере активну участь у підготовці з'їздів фармацевтів України та 1-го і 2-го видання Фармацевтичної енциклопедії (відповідальний секретар-координатор).

Внесок Івана Матвійовича Перцева у розвиток вітчизняної освіти, науки і практики фармацевтичної галузі був гідно відзначений державою: він нагороджений 5-ма медалями, а також Почесними грамотами МОЗ України (1999, 2002), Верховної Ради України (2005), Фармацевтичної асоціації України (2005), адміністрації регіону, НФаУ та численними дипломами.

Фармацевтична громадськість України щиро вітає ювіляра, зичить йому міцного здоров'я, щастя, сімейного благополуччя, достатку і творчої наснаги.

*Ректорат і колектив Національного фармацевтичного університету,
колектив Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації,
Харківська обласна асоціація фармацевтичних працівників,
учні та друзі,
редакція журналу “Вісник фармації”*

ЗМІСТ

СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН	3
СИНТЕЗ ТА ВИВЧЕННЯ АНТИОКСИДАНТНОЇ ДІЇ 8-R-TIO-7-п-ХЛОРОБЕНЗИЛТЕОФІЛІНІВ Л.В.Євсєєва, М.І.Романенко, Н.В.Крісанова, І.Ф.Беленічев.	3
СПРЯМОВАНИЙ ПОШУК НОВИХ ДІУРЕТИЧНИХ ЗАСОБІВ У РЯДУ 4-МЕТИЛ-7-ХЛОР-2-ОКСО-1,2-ДИГІДРОХІНОЛІН-6-СУЛЬФАМІДІВ Т.О.Цапко, І.С.Гриценко, В.О.Зубков, Л.М.Вороніна, Л.В.Галузінська	7
СТАНДАРТИЗАЦІЯ МАЗІ “ДЕРМАЛІК” О.А.Гаркавцева, Т.Г.Ярних, В.М.Чушенко.	11
КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ НАТРІУ АМПІЦИЛІНУ У ПОРОШКУ ДЛЯ ПРИГОТУВАННЯ РОЗЧИНУ ДЛЯ ІН’ЄКЦІЙ КІНЕТИЧНИМ МЕТОДОМ М.Є.Блажеєвський, С.П.Карпова	16
ВСТАНОВЛЕННЯ СКЛАДУ КРИСТАЛІЧНОГО ОСАДУ В ІН’ЄКЦІЙНОМУ ПРЕПАРАТІ З СЕЛЕЗИНКИ Л.А.Карпенко	20
ІЗОЛЮВАННЯ ФЛУОКСЕТИНУ З БІОЛОГІЧНОГО МАТЕРІАЛУ ПІДКИСЛЕНОЮ ВОДОЮ ТА ПІДКИСЛЕНИМ ЕТАНОЛОМ С.В.Баюрка, В.С.Бондар, С.А.Карпушина	23
АНАТОМІЧНЕ ВИВЧЕННЯ СТЕБЛА ТА ЛИСТЯ RUBUS IDAEUS L. С.О.Мамедова, О.І.Павлій, В.П.Руденко, О.В.Севрюков	27
ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ	30
ВИВЧЕННЯ ФАРМАКОКІНЕТИКИ СУПОЗИТОРІВ “ФЕМІПРОЛЕН” Ю.В.Левачкова, О.І.Тихонов	30
ВИЗНАЧЕННЯ ТЕХНОЛОГІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ ПОДРІБНЕНОГО ЛИСТЯ ВИНОГРАДУ КУЛЬТУРНОГО Д.П.Солдатов, В.І.Чуєшов	34
РОЗРОБКА СКЛАДУ МАГНІТНОГО ЗАСОБУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАПАЛЕНЬ ГЛОТКИ ТА МИГДАЛИКІВ І.О.Ведернікова, Д.І.Дмитрієвський, Є.Я.Левітін	38
ВИВЧЕННЯ ТЕХНОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ СУЦВІТЬ ЛИПИ СЕРЦЕЛИСТОЇ Д.В.Дем’яненко, С.В.Бреусова, В.Г.Дем’яненко	41
СТВОРЕННЯ ОПТИМАЛЬНИХ ГЕЛЕВИХ КОМПОЗИЦІЙ ЗА ДОПОМОГОЮ ГАЛАКТОМАНАНІВ І.І.Баранова	46
ОРГАНІЗАЦІЯ ТА ЕКОНОМІКА ФАРМАЦІЇ	49
ТЕОРЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ПОНЯТТЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ КОМПЕТЕНЦІЇ Л.В.Галій	49
АКТУАЛЬНІСТЬ ВПРОВАДЖЕННЯ ЛОГІСТИЧНОЇ ІНФОРМАЦІЙНОЇ СИСТЕМИ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ ПІДПРИЄМСТВІ А.О.Федосєєва, Р.В.Сагайдак-Нікітюк	52
РОЗРОБКА СИСТЕМИ ПОКАЗНИКІВ, ЩО ХАРАКТЕРИЗУЮТЬ СТРАХОВУ РЕЦЕПТУРУ АПТЕК Г.Л.Панфілова	56
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ФАРМАКОЛОГІЯ	60
ФАРМАКОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ СИРОПУ “ПРОПОЛІС-ЛМ” НА ОСНОВІ ПРОДУКТІВ БДЖІЛЬНИЦТВА Л.М.Унгурян, Л.В.Яковлева, О.І.Тихонов	60
ДОСЛІДЖЕННЯ ДІУРЕТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ПОХІДНИХ 3-МЕТИЛ-7-АЛКІЛ-8-МОРФОЛІНОКСАНТИНІВ І.В.Кіреєв	64
ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЖАРОЗНИЖУВАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ ТА ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ КОМБІНАЦІЙ ГЛЮКОЗАМІНУ ГІДРОХЛОРИДУ З ПАРАЦЕТАМОЛОМ В.О.Туляков	68
ЕФЕКТИВНІСТЬ ВПЛИВУ СУПОЗИТОРІВ “ЛІПРОПРОСТ” НА ПЕРЕБІГ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ХРОНІЧНОГО ПРОСТАТИТУ ТА ПРОКТИТУ, ВИКЛИКАНИХ РЕКТАЛЬНИМ ВВЕДЕННЯМ ФЕНОЛУ О.І.Тихонов, О.В.Біліченко, Т.В.Аверіна	71
ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ СУХОГО ЕКСТРАКТУ З ПАГОНІВ ОЖИНИ СИЗОЇ НА ФІБРИНОЛІТИЧНУ СИСТЕМУ КРОВІ Л.В.Лук’янова, В.А.Волковой.	76
ОЦІНКА ВПЛИВУ АНТАГОНІСТІВ NMDA-РЕЦЕПТОРІВ: РИЛУЗОЛУ ТА АМАНТАДИНУ НА ЕФЕКТИ ГАЛОПЕРИДОЛУ В ЩУРІВ К.О.Кравченко	79
ЮВІЛЕЙ І.М.ПЕРЦЕВА	82

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

Свідоцтво про державну реєстрацію серія КВ №14938-3910ПР від 04.02.2009 р.

Підписано до друку 11.09.2009 р. Формат 60x84 1/8. Папір офсетний. Друк ризографія.
Умовн. друк. арк. 10,23. Обліков.-вид.арк. 11,87. Тираж 160 прим.

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

СОДЕРЖАНИЕ

СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ АНТИОКСИДАНТНОГО ДЕЙСТВИЯ 8-R-ТННО-7-п-ХЛОРОБЕНЗИЛТЕОФИЛЛИНОВ Л.В.Евсеева, Н.И.Романенко, Н.В.Крисанова, И.Ф.Беленичев	3
НАПРАВЛЕННЫЙ ПОИСК НОВЫХ ДИУРЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ В РЯДУ 4-МЕТИЛ-7-ХЛОРО-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОКИНОЛИН-6-СУЛЬФАМИДОВ Т.А.Цапко, И.С.Гриценко, В.А.Зубков, Л.Н.Воронина, Л.В.Галузинская	7
СТАНДАРТИЗАЦИЯ МАЗИ "ДЕРМАЛИК" О.А.Гаркавцева, Т.Г.Ярных, В.Н.Чушенко	11
КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ НАТРИЯ АМПИЦИЛЛИНА В ПОРОШКЕ ДЛЯ ПРИГОТОВЛЕНИЯ РАСТВОРА ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ КИНЕТИЧЕСКИМ МЕТОДОМ М.Е.Блажеевский, С.П.Карпова	16
УСТАНОВЛЕНИЕ СОСТАВА КРИСТАЛЛИЧЕСКОГО ОСАДКА В ИНЪЕКЦИОННОМ ПРЕПАРАТЕ ИЗ СЕЛЕЗЕНКИ Л.А.Карпенко	20
ИЗОЛИРОВАНИЕ ФЛУОКСЕТИНА ИЗ БИОЛОГИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА ПОДКИСЛЕННОЙ ВОДОЙ И ПОДКИСЛЕННЫМ ЭТАНОЛОМ С.В.Баяурка, В.С.Бондар, С.А.Карпушина	23
АНАТОМИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ СТЕБЛЯ И ЛИСТА RUBUS IDAEUS L. С.А.Мамедова, А.И.Павлий, В.П.Руденко, А.В.Севрюков	27
ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИКИ СУППОЗИТОРИЕВ "ФЕМИПРОЛЕН" Ю.В.Левачкова, А.И.Тихонов	30
ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ИЗМЕЛЬЧЕННЫХ ЛИСТЬЕВ ВИНОГРАДА КУЛЬТУРНОГО Д.П.Солдатов, В.И.Чуешов	34
РАЗРАБОТКА СОСТАВА МАГНИТНОГО СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВОСПАЛЕНИЯ ГЛОТКИ И МИНДАЛИН И.А.Ведерникова, Д.И.Дмитриевский, Е.Я.Левитин	38
ИЗУЧЕНИЕ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ СОЦВЕТИЙ ЛИПЫ СЕРДЦЕВИДНОЙ Д.В.Демьяненко, С.В.Бреусова, В.Г.Демьяненко	41
СОЗДАНИЕ ОПТИМАЛЬНЫХ ГЕЛЕВЫХ КОМПОЗИЦИЙ С ПОМОЩЬЮ ГАЛАКТОМАННАНОВ И.И.Баранова	46
ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПОНЯТИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КОМПЕТЕНЦИИ Л.В.Галий	49
АКТУАЛЬНОСТЬ ВНЕДРЕНИЯ ЛОГИСТИЧЕСКОЙ ИНФОРМАЦИОННОЙ СИСТЕМЫ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ПРЕДПРИЯТИИ А.А.Федосеева, Р.В.Сагайдак-Никитюк	52
РАЗРАБОТКА СИСТЕМЫ ПОКАЗАТЕЛЕЙ, КОТОРЫЕ ХАРАКТЕРИЗИРУЮТ СТРАХОВУЮ РЕЦЕПТУРУ АПТЕК А.Л.Панфилова	56
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ СИРОПА "ПРОПОЛИС-ЛМ" НА ОСНОВЕ ПРОДУКТОВ ПЧЕЛОВОДСТВА Л.М.Унгуриян, Л.В.Яковлева, А.И.Тихонов	60
ИССЛЕДОВАНИЕ ДИУРЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ 3-МЕТИЛ-7-АКИЛ-8-МОРФЛИНОКСАНТИНОВ И.В.Киреев	64
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЖАРОПОНИЖАЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ КОМБИНАЦИЙ ГЛЮКОЗАМИНА ГИДРОХЛОРИДА С ПАРАЦЕТАМОЛОМ В.А.Туляков	68
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВЛИЯНИЯ СУППОЗИТОРИЕВ "ЛИПРОПРОСТ" НА ТЕЧЕНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ХРОНИЧЕСКОГО ПРОСТАТИТА И ПРОКТИТА, ВЫЗВАННЫХ РЕКТАЛЬНЫМ ВВЕДЕНИЕМ ФЕНОЛА А.И.Тихонов, Е.В.Биличенко, Т.В.Аверина	71
ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ СУХОГО ЭКСТРАКТА ИЗ ПОБЕГОВ ЕЖЕВИКИ СИЗОЙ НА ФИБРИНОЛИТИЧЕСКУЮ СИСТЕМУ КРОВИ Л.В.Лукьянова, В.А.Волковой	76
ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ АНТАГОНИСТОВ NMDA-РЕЦЕПТОРОВ: РИЛУЗОЛА И АМАНТАДИНА НА ЭФФЕКТЫ ГАЛОПЕРИДОЛА У КРЫС К.А.Кравченко	79

CONTENTS

THE SYNTHESIS AND RESEARCH OF THE ANTIOXIDANT ACTION OF 8-R-THIO-7-p-CHLOROBENZYLTHEOPHYLLINES L.V.Evseyeva, N.I.Romanenko, N.V.Krisanova, I.F.Belenichev	3
A DIRECTED SYNTHESIS OF NEW DIURETICS AMONG 4-METHYL-7-CHLORO-2-OXO-1,2-DIHYDROQUINOLINE-6-SULFONYLAMIDES T.A.Tsapko, I.S.Grytsenko, V.A.Zubkov, L.N.Voronina, L.V.Galuzinskaya	7
STANDARDIZATION OF "DERMALIK OINTMENT" O.A.Garkavtseva, T.G.Yarnykh, V.N.Chushenko	11
THE QUANTITATIVE DETERMINATION OF AMPICILLINE SODIUM SALT FOR PREPARING SOLUTIONS FOR INJECTIONS M.Ye.Blazheevskiy, S.P.Karpova	16
THE STRUCTURAL DETERMINATION OF THE CRYSTALLINE PRECIPITATE IN INJECTION MEDICINE FROM THE SPLEEN L.A.Karpenko	20
ISOLATION OF FLUOXETINE FROM THE BIOLOGICAL MATERIAL BY ACIDIFIED WATER AND ACIDIFIED ETHANOL S.V.Bayurka, V.S.Bondar, S.A.Karpushina	23
THE ANATOMICAL STUDY OF RUBUS IDAEUS L. LEAF AND STEM S.A.Mamedova, A.I.Pavliy, V.P.Rudenko, A.V.Sevryukov	27
THE STUDY OF PHARMACOKINETICS OF SUPPOSITORIES "FEMIPROLENUM" Yu.V.Levachkova, A.I.Tikhonov	30
DETERMINATION OF THE TECHNOLOGICAL PARAMETERS OF THE POWDERED VITIS VINIFERA LEAVES D.P.Soldatov, V.I.Chuyeshov	34
DEVELOPMENT OF THE MAGNETIC REMEDY COMPOSITION FOR TREATING INFLAMMATION OF PHARYNX AND TONSILS I.A.Vedernikova, D.I.Dmitriyevskiy, Ye.Ya.Levitin	38
THE STUDY OF TECHNOLOGICAL PROPERTIES OF LINDEN INFLORESCENCES D.V.Demyanenko, S.V.Breusova, V.G.Demyanenko	41
CREATION OF OPTIMAL GEL COMPOSITIONS WITH THE HELP OF GALACTOMANNANS I.I.Baranova	46
THE THEORETICAL GROUNDING OF THE PHARMACEUTICAL COMPETENCE CONCEPT L.V.Galiy	49
THE ACTUALITY OF INTRODUCING THE LOGISTIC INFORMATION SYSTEM AT THE PHARMACEUTICAL ENTERPRISE A.A.Fedoseeva, R.V.Sagaydak-Nikityuk	52
DEVELOPMENT OF THE SYSTEM OF INDEXES THAT CHARACTERIZE THE INSURANCE PRESCRIPTION OF PHARMACIES A.L.Panfilova	56
THE PHARMACOLOGICAL RESEARCH OF "PROPOLIS-LM" SYRUP ON THE BASIS OF APICULTURE PRODUCTS L.M.Unguryan, L.V.Yakovleva, A.I.Tikhonov	60
THE RESEARCH OF THE DIURETIC ACTIVITY AMONG 7-SUBSTITUTED-3-METHYL-8-MORPHLINOXANTHINES I.V.Kireev	64
THE COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE ANTIPIRETTIC ACTION OF COMBINATIONS OF GLUCOSAMINE HYDROCHLORIDE WITH PARACETAMOL V.A.Tulyakov	68
THE EFFICIENCY OF "LIPROPROST" SUPPOSITORIES ON STREAMING INFLUENCE ON THE EXPERIMENTAL CHRONIC PROSTATITIS AND PROCTITIS CAUSED BY RECTAL INTRODUCTION OF PHENOL A.I.Tikhonov, O.V.Bilichenko, T.V.Averina	71
THE STUDY OF THE INFLUENCE OF A DRY EXTRACT FROM RUBUS CAESIUS SHOOTS ON THE BLOOD FIBRINOLYTIC SYSTEM L.V.Lukyanova, V.A.Volkovoy	76
ASSESSMENT OF INFLUENCE OF NMDA-RECEPTORS ANTAGONISTS: RILUZOLE AND AMANTADIN ON EFFECTS OF HALOPERIDOL IN RATS K.A.Kravchenko	79