

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ВІСНИК 
ФАРМАЦІЇ

NEWS
OF PHARMACY

№2(58)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.Георгіянци,
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, а також фармакоекономіки, представлені роботи з експериментальної фармакології та літературний огляд в області хімічної модифікації генно-інженерних ліків, висвітлені питання технології лікарських препаратів, у тому числі і гомеопатичних.

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

Рекомендовано Вченою радою Національного фармацевтичного університету
(протокол №10 від 29.05.2009 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.ф.н., професором П.О.Безуглим

УДК 547.461.2:547.466.3

СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ КАЛІЄВИХ СОЛЕЙ γ -(R-БЕНЗОЛОКСАМІДО)-БУТАНОВИХ КИСЛОТ І 2-[γ -(R-БЕНЗОЛОКСАМІДО)-ПРОПІЛ]-БЕНЗІМІДАЗОЛІВ

В.А.Георгіянц, Н.І.Банна, В.М.Савченко, І.П.Банний

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

З метою пошуку речовин з діуретичною, проти-запальною та аналгетичною активністю здійснено синтез нових груп хімічних сполук калієвих солей γ -(R-бензоліоксамідо)-бутанових кислот і 2-[γ -(R-бензоліоксамідо)-пропіл]-бензімідазолів. Структуру синтезованих сполук доведено методами елементного аналізу, ІЧ- та ПМР-спектроскопії. Фармакологічні дослідження показали, що гостра токсичність нових сполук знаходиться в діапазоні 1010-1445 мг/кг. Встановлено, що більшість сполук проявляє діуретичну, протизапальну та аналгетичну активність при низькій токсичності.

Сучасні лікарські препарати не є досконалими тому, що всі вони проявляють небажані фармакологічні ефекти. Тому цілеспрямований пошук високоефективних та нешкідливих препаратів є актуальною проблемою сучасної медицини.

На сучасному етапі хіміками та фармакологами проводиться інтенсивний пошук біологічно активних речовин у ряді похідних амінокислот. У вказаних рядах сполук знайдено речовини з різноманітними видами фармакологічної активності [5, 7-15].

Метою даної роботи є синтез нових груп сполук — похідних оксамідобутанової кислоти, вивчення їх фармакологічної активності та її залежності від будови нових сполук.

В якості вихідних продуктів для синтезу калійних солей γ -(R-бензоліоксамідо)-бутанових кислот (II, схема) було використано етилові естери заміщених оксанілових кислот, одержаних за методикою [5] (I, схема). Амідуванням естерів I γ -амінобутановою кислотою у присутності еквімолекулярної кількості гідроксиду калію при кімнатній температурі з високими виходами утворюються калієві солі γ -(R-бензоліоксамідо)-бутанових кислот (спосіб А, II а-ж, табл. 1).

При підкисленні солей II а-ж були отримані γ -(R-бензоліоксамідо)-бутанові кислоти III а-ж. З метою підтвердження структури солей II а-ж здійснено їх зустрічний синтез. При взаємодії кислот III а-ж з розчином гідроксиду калію одержано калієві солі γ -(R-бензоліоксамідо)-бутанових кислот (спосіб Б, II а-ж, табл. 1).

Будову солей II а-ж підтверджено даними елементного аналізу, УФ- та ІЧ-спектрів (табл. 1).

УФ-спектри синтезованих сполук мають одну смугу поглинання, характерну для бензоліного кільця ($\lambda=254-306$ нм) [3].

В ІЧ-спектрах сполук II а-ж виявлено смуги поглинання, які відповідають усім основним структурним фрагментам молекул.

Використовуючи реакцію циклодегідратації взаємодією γ -(R-бензоліоксамідо)-бутанових кислот (III а-ж) з ортофенілендіаміном, у розплаві одержано 2-[γ -(R-бензоліоксамідо)-пропіл]-бензімідазолі (IV а-ж, табл. 2).

Будову сполук IV а-ж підтверджено даними елементного аналізу, УФ-, ІЧ- та ПМР-спектрів, а чистоту та індивідуальність — методом ТШХ (табл. 2, 3).

В УФ-спектрах присутні дві характеристичні смуги поглинання, які відповідають бензоліному та бензімідазоліному циклам [3].

ІЧ-спектри сполук IV а-ж підтверджують присутність основних структурних фрагментів молекул.

В ПМР спектрах 2-[γ -(R-бензоліоксамідо)-пропіл]-бензімідазолів (IV а-ж, табл. 3) присутня група сигналів при δ — 8,50-6,92 м.ч., яка відповідає протонам ароматичної системи. Квартет сигналів γ -метилової групи спостерігається при δ — 3,32-3,20 м.ч. Квінтетність сигналів при δ — 1,70 м.ч. обумовлена поглинанням протонів середньої метилової групи. Триплет сигналів α -метилової групи спостерігається при δ — 2,50-2,20 м.ч. У

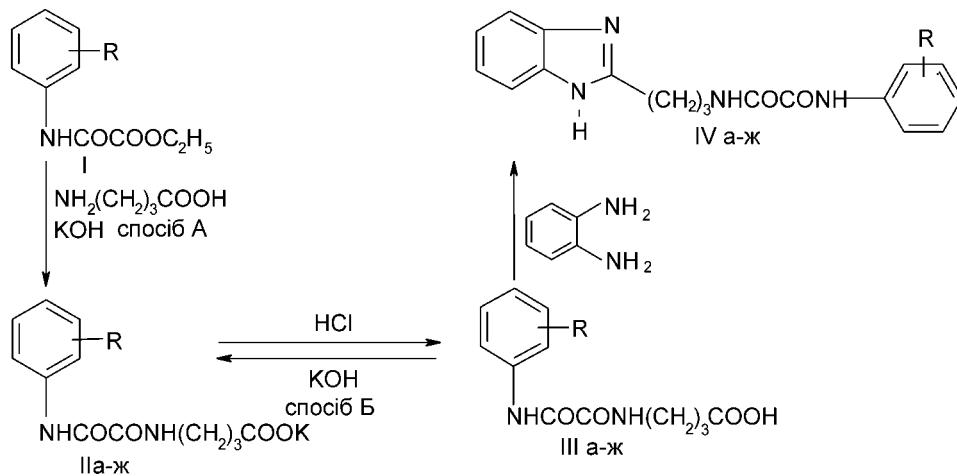


Схема
Значення R наведені в таблицях 1, 2

Таблиця 1

Характеристики калієвих солей γ -(R-бензолуксамідо)-бутанових кислот

Сполука	R	Вихід, %		Т. пл., °C	Знайдено, %			Брутто-формула	Вирахувано, %		
		Спосіб А	Спосіб Б		С	Н	N		С	Н	N
II а	H	79	79	263-5	50,22	5,07	9,98	C ₁₂ H ₁₃ N ₂ O ₄ K	49,99	4,54	9,71
б	3-CH ₃	85	87	308-10	51,75	5,18	9,44	C ₁₃ H ₁₅ N ₂ O ₄ K	51,64	5,00	9,26
в	2-OCH ₃	82	85	222-4	49,16	4,88	8,72	C ₁₃ H ₁₅ N ₂ O ₅ K	49,04	4,75	8,80
г	2-COOH	86	87	220-2	42,18	3,38	7,68	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₆ K ₂	42,15	3,26	7,56
д	2-NO ₂	81	83	204-6	43,42	3,58	12,52	C ₁₂ H ₁₂ N ₃ O ₆ K	43,24	3,63	12,60
е	4-COOC ₂ H ₅	90	88	292-4	50,16	4,82	7,88	C ₁₅ H ₁₇ N ₂ O ₆ K	49,99	4,75	7,77
ж	4-Cl	85	85	304-6	44,59	3,88	8,72	C ₁₂ H ₁₂ ClN ₂ O ₄ K	44,65	3,75	8,68

слабкому полі з хімічним зсувом 9,08-8,95 м.ч. знаходяться сигнали NH-груп.

Експериментальна хімічна частина

УФ-спектри синтезованих сполук зареєстровано на приладі SPECORD 200 (фірма "Analytik", Jena) в етанолі. ІЧ-спектри виміряно на спектрофотометрі TENSOR 27 (фірма "Bruker") у таблетках калію броміду (концентрація речовин 0,5%).

Спектри ПМР записані у ДМСО-*d*₆ на спектрометрі Varian Mercury VX-200, внутрішній стандарт — ТМС.

Калієва сіль γ -(бензолуксамідо)-бутанової кислоти (II а, табл. 1)

Спосіб А. До розчину 0,56 г (0,01 Моль) КОН в 5 мл метанолу додають 2,07 г (0,01 Моль) γ -амінобутанової кислоти. Отриманий розчин додають до

Таблиця 2

Характеристики 2-[γ -(R-бензолуксамідо)-пропіл]-бензімідазолів

Сполука	R	Вихід, %	Т.пл.*, °C	Знайдено, %			Брутто-формула	Вирахувано, %			R _f **
				С	Н	N		С	Н	N	
IV а	H	76,4	225-7	65,12	5,52	17,42	C ₁₈ H ₁₈ N ₄ O ₂	67,07	5,63	17,38	0,56
б	3-CH ₃	80,9	175-7	67,92	6,11	16,52	C ₁₉ H ₂₀ N ₄ O ₂	67,84	5,99	16,66	0,64
в	2-OCH ₃	69,9	168-70	64,92	5,86	15,78	C ₁₉ H ₂₀ N ₄ O ₃	64,76	5,72	15,90	0,60
г	2-COOH	77,0	296-8	62,35	5,08	15,36	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O ₄	62,29	4,95	15,29	0,71
д	2-NO ₂	75,2	270-2	58,97	4,55	19,21	C ₁₈ H ₁₇ N ₅ O ₄	58,85	4,66	19,06	0,68
е	4-COOC ₂ H ₅	72,6	188-90	64,12	5,68	14,34	C ₂₁ H ₂₂ N ₄ O ₄	63,95	5,62	14,21	0,48
ж	4-Cl	81,1	203-5	59,41	5,06	16,32	C ₁₇ H ₁₇ ClN ₄ O ₂	59,22	4,97	16,25	0,62

* — кристалізують з ДМФА водного; ** — константи R_f визначено методом ТШХ в системі розчинників хлороформ-метанол (9:1) на пластинах "Silufol UV-254", проявлення парами йоду.

Таблиця 3

ПМР-спектри, δ , м. ч. 2-[γ -(R-бензолуксамідо)-пропіл]-бензімідазолів

Сполука	Ароматичні протони	—NH—	γ -CH ₂ —	—CH ₂ —	α -CH ₂ —	Протони замісників
IV а	7,10 (2H, т) 7,30 (3H, т) 7,80 (4H, д)	8,98 (1H, т)	3,30 (2H, к)	1,70 (2H, кв)	2,20 (2H, т)	
б	6,92 (1H, д) 7,20 (3H, м) 7,60 (4H, т)	8,95 (1H, т)	3,20 (2H, к)	1,70 (2H, кв)	2,25 (2H, т)	2,46 (3H, с, CH ₃)
в	6,97 (1H, т) 7,06 (3H, с) 8,07 (4H, д)	9,05 (1H, т)	3,20 (2H, к)	1,70 (2H, кв)	2,20 (2H, т)	2,50 (3H, с, OCH ₃)
г	7,08 (2H, с) 7,30 (2H, к) 7,70 (4H, м)	8,80 (1H, т)	3,32 (2H, к)	1,70 (2H, кв)	2,50 (2H, т)	12,80 (1H, с, COOH)
д	7,35 (2H, м) 7,70 (2H, м) 8,50 (4H, т)	9,08 (1H, т)	3,32 (2H, к)	1,70 (2H, кв)	2,20 (2H, т)	
е	6,98 (2H, т) 7,32 (2H, м) 7,98 (4H, т)	9,08 (1H, т)	3,20 (2H, к)	1,70 (2H, кв)	2,20 (2H, т)	1,30 (3H, т, COOCH ₂ CH ₃) 4,30 (2H, т, COOCH ₂ CH ₃)
ж	7,04 (2H, т) 7,50 (2H, д) 7,80 (4H, д)	9,08 (1H, т)	3,20 (2H, к)	1,70 (2H, кв)	2,20 (2H, т)	

розчину 1,93 г (0,01 Моль) етилового естеру оксанилової кислоти у 10 мл діоксану та залишають стояти до зникнення лужного середовища. Осад, що випав, відфільтровують, промивають метанолом, сушать. Т.пл. — 263-265°C. Вихід — 2,27 г.

Спосіб Б. До розчину 2,50 г (0,01 Моль) γ -(бензолуксамідо)-бутанової кислоти у 10 мл метанолу додають розчин 0,56 г (0,01 Моль) КОН у 5 мл метанолу та залишають стояти до зникнення лужного середовища. Осад, що випав, відфільтровують, промивають метанолом, сушать. Т.пл. — 263-265°C. Вихід — 2,28 г.

Аналогічно отримують сполуки II б-ж.

2-[γ -(Бензолуксамідо)-пропіл]-бензімідазол (IV а, табл. 2)

2,50 г (0,01 Моль) γ -(бензолуксамідо)-бутанової кислоти та 1,08 г (0,01 Моль) ортофенілендіаміну нагрівають при 80-100°C до утворення однорідного розплаву. При подальшому підвищенні температури до 150-180°C реакційна маса твердне в усьому об'ємі. Реакція закінчується за 10-15 хв. Плав охолоджують і осад кристалізують з ДМФА водного. Т.пл. — 225-7°C. Вихід — 2,46 г.

Аналогічно отримують сполуки IV б-ж.

Експериментальна біологічна частина

Вивчення гострої токсичності нових сполук проведено на інтактних безпородних білих мишах різної статі масою 18-24 г. Середні смертельні дози (ЛД₅₀) визначали за методом Кьорбера [4].

Результати отриманих даних наведено у табл. 4.

Діуретичну активність вивчено на білих щурах-самцях лінії Вістар масою 120-160 г за методом Є.Б.Берхіна [2]. Аналіз отриманих експеримен-

тальних даних проводили у порівнянні з еталонними діуретиками гіпотіазидом та фуросемідом. Результати досліджень наведені у табл. 4.

Протизапальну активність нових сполук вивчали на моделі гістамінового набряку [6]. Досліди проводили на білих безпородних щурах обох статей масою 210-260 г.

Отримані результати наведено в табл. 4.

Аналгетичну активність отриманих сполук досліджували на моделі "оцтових корчів" у дослідах на білих щурах масою 180-220 г [6].

Результати отриманих експериментальних даних наведено в табл. 4.

Увесь експериментальний матеріал було оброблено методом варіаційної статистики з урахуванням критерію Стьюдента [1].

Результати та їх обговорення

Результати досліджень показали, що гостра токсичність групи сполук, які вивчались, знаходиться у діапазоні 1010-1445 мг/кг. З даних табл. 4 видно, що з вивчених рядів сполук II а-ж та IV а-ж найменш токсичною виявилась калієва сіль γ -(4-етоксикарбонільбензолуксамідо)-бутанової кислоти (сполука II е, табл. 4), ЛД₅₀ якої складала 1445 мг/кг. Заміна у бензоліному ядрі сполуки II е 4-етоксикарбонільного радикалу на 2-карбоксі (сполука II г), 4-хлор (сполука II ж), 2-нітро (сполука II д), 3-метил (сполука II б) підвищує токсичні властивості сполук (ЛД₅₀ — 1340, 1225, 1220, 1210 мг/кг відповідно). У ряду 2-[γ -(R-бензолуксамідо)-пропіл]-бензімідазолів (IV а-ж) найменш токсичним виявився 2-[γ -(2-карбоксібензолуксамідо)-пропіл]-бензімідазол (сполука IV г),

Таблиця 4

Діуретична, протизапальна, анальгетична активність та гостра токсичність калієвих солей γ -(R-бензолуксамідо)-бутанових кислот і 2-[γ -(R-бензолуксамідо)-пропіл]-бензімідазолів

Сполука	Активність				LD ₅₀ (мг/кг)
	діуретична, %		протизапальна, %	анальгетична, %	
	через 2 год	через 4 год			
II а	79,3	92,2. 2,3	11,0	1155	
б	135,5	124,2	9,2	14,6	1210
в	120,7	120,3	21,5	19,9	1190
г	240,5	235,5	15,4	40,4	1340
д	263,6	245,9	38,5	28,6	1220
е	112,4	122,5	21,5	21,8	1445
ж	175,2	155,0	20,0	22,9	1225
IV а	71,2	82,4	14,8	1,4	1120
б	78,0	94,7	12,0	—	1185
в	86,4	92,5	—	—	1020
г	111,9	104,8	—	1,7	1200
д	134,9	113,6	17,0	3,1	1010
е	101,7	104,0	27,4	8,4	1030
ж	93,2	101,3	14,1	18,2	1180
Гіпотіазид	160,0	230,6		,	
Фуросемід	360,0	458,3		,	
Адіурекрин	77,6	56,2		,	
Анальгін			49,2	48,7,	
Диклофенак			54,6	44,8	

LD₅₀ якого складала 1200 мг/кг. Подальша заміна радикалів у бензолному ядрі обох груп сполук призводить до підвищення токсичності сполук.

Аналіз результатів вивчення діуретичної активності показав, що більшість вивчених сполук в умовах водного навантаження викликає збільшення видільної функції нирок в середньому на 13,6-145,9% (табл. 4). Виражену діуретичну активність, яка перевищує дію гіпотіазиду, проявляють сполуки, що містять у бензолному кільці молекули 2-карбокси- та 4-нітро-радикали (сполуки II г та II д). Ці сполуки у дозах 26,8 та 24,4 мг/кг за дві години збільшували діурез у середньому на 140,5 та 163,6%, а за 4 години — на 135,5 та 145,9% відповідно. Заміна вказаних радикалів у бензолному кільці молекул на інші радикали значно знижує діуретичний ефект. Сполуки II а, IV а-в проявляють зворотній фармакологічний ефект.

Експериментальні дані (табл. 4) свідчать про те, що більшість досліджених сполук зменшувала розвиток експериментального набряку в середньому на 2,3-38,5%. Найбільший антиексудативний ефект виявлено у сполуки II д, яка містить у другому положенні бензолного кільця нітрогрупу. Ця сполука пригнічувала розвиток набряку на

38,5%, що не перевищує протизапальну дію препаратів порівняння. Заміна нітрогрупи у сполуці II д на 2-метокси та 4-етоксикарбоніл радикали (сполуки II в та II е) призводить до зменшення протизапальної активності (21,5%). Подальша заміна радикалів веде до ще більшого зниження активності. Сполуки IV в та IV г виявилися неактивними.

З даних табл. 4 видно, що більшість сполук проявляє помірну анальгетичну активність. Найбільшу анальгетичну активність показала сполука II г, яка містить карбоксильну групу. Ця сполука зменшувала больову чутливість в середньому на 40,4%. Заміна карбоксильної групи на інші радикали призводить до значного зниження анальгетичної активності.

ВИСНОВКИ

1. Здійснено синтез калієвих солей γ -(R-бензолуксамідо)-бутанових кислот та 2-[γ -(R-бензолуксамідо)-пропіл]-бензімідазолів, структуру яких підтверджено даними елементного аналізу, УФ-, ІЧ- та ПМР-спектрів.

2. У результаті фармакологічних досліджень знайдено речовини з вираженою фармакологічною активністю та низькою токсичністю.

ЛІТЕРАТУРА

1. Беленький М.Л. *Элементы количественной оценки фармакологического эффекта.* — 2-е изд. — Л.: Медицина, 1963. — 148 с.
2. Берхин Е.Б. // *Хім.-фарм. журн.* — 1977. — Т. 11, №5. — С. 3-11.
3. Бранд Дж., Энглингтон Г. *Применение спектроскопии в органической химии.* — М.: Мир, 1976. — 276 с.
4. Гацура В.В. *Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ.* — М.: Медицина, 1977. — 131 с.
5. Георгіянци В.А., Банна Н.І., Савченко В.М. // *Вісник фармації.* — 2007. — №3 (51). — С. 7-11.
6. Доклінічні дослідження лікарських засобів: *Метод. рекомендації.* / За ред. О.В. Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — 528 с.
7. Awouters F., Megens A.A.H.P., Niemegeers C.J.E. et al. // *Jap. Pharmacol. Therapy.* — 1991. — Vol. 19. — P. 73-89.
8. Chena M., Betz W.J. // *Biophys. J.* — 1991. — Vol. 59. №6. — P. 1251-1260.
9. Collins K.S., Franzblau S.G. // *Antimicrob. Agents and Chemotherapy.* — 1997. — Vol. 41. — P. 1004-1009.
10. Gentry C., Melarange R., Durie M. et al. // *Clin. Drug. Invest.* — 1996. — Vol. 11, №1. — P. 49-59.
11. Geerts W.H., Sayr M. // *N. Engl. J. Med.* — 1996. — №36. — P. 701-707.
12. Haykawa J., Ando S.H. // *J. Jap. Dent. Mater.* — 1997. — Vol. 7, №7. — P. 79-82.
13. Janyian M. // *J. of Pharmac. Care in Pain and Symptom Control.* — 1999. — Vol. 7, №4. — P. 37-46.
14. Morgenstern O. // *Ibid.* — 2000. — Vol. 50, №12. — P. 871-891.
15. Negwer M. *Organic-chemical drugs and their synonyms (an international survey).* — Berlin: Academie Verlag, 1994. — Vol. 1. — 2855 p.

УДК 547.461.2:547.466.3

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КАЛИЕВИХ СОЛЕЙ γ -(R-БЕНЗОЛОКСАМИДО)-БУТАНОВЫХ КИСЛОТ И 2-[γ -(R-БЕНЗОЛОКСАМИДО)-ПРОПИЛ]-БЕНЗИМИДАЗОЛОВ

В.А.Георгіянци, Н.І.Банная, В.Н.Савченко, И.П.Банний
С целью поиска веществ с диуретической, противовоспалительной и анальгетической активностью осуществлен синтез новых групп химических соединений калиевых солей γ -(R-бензолуксамидо)-бутановых кислот и 2-[γ -(R-бензолуксамидо)-пропил]-бензимидазолов. Структура синтезированных соединений доказана методами элементного анализа, ИК- и ПМР-спектроскопии. Фармакологические исследования показали, что острая токсичность новых соединений находится в диапазоне 1010-1445 мг/кг. Установлено, что большинство соединений проявляет диуретическую, противовоспалительную и анальгетическую активность при низкой токсичности.

UDC 547.461.2:547.466.3

THE SYNTHESIS AND BIOLOGICAL PROPERTIES OF POTASSIUM SALTS OF γ -(R-PHENYLOXAMIDO)-BUTANOIC ACIDS AND 2-[γ -(R-PHENYLOXAMIDO)-PROPYL]-PHENIMIDAZOLES

V.A.Georgiyants, N.I.Bannaya, V.N.Savchenko, I.P.Banniy
With the purpose searching substances with the diuretic, anti-inflammatory and analgesic activity the synthesis of new groups of chemical compounds of potassium salts of γ -(R-benzenoxamido)-butanoic acids and 2-[γ -(R-benzenoxamido)-propyl]-benzimidazoles has been carried out. The structure of the compounds synthesized has been proven by the methods of the ultimate analysis, IR- and NMR-spectroscopy. The pharmacological research has shown that acute toxicity of new compounds is in range of 1010-1445 mg/kg. The majority of compounds synthesized reveal the diuretic, anti-inflammatory and analgesic activity with a low toxicity.

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

УДК 547.792.6:543.42.6

УЛЬТРАФІОЛЕТОВІ СПЕКТРИ ПОГЛИНАННЯ ПОХІДНИХ 5-(ФУРАН-2-ІЛ)-4-R-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОНУ. ОСНОВНІ ОПТИЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЕЛЕКТРОННИХ СМУГ ПОГЛИНАННЯ 4-АЛКІЛ- ТА АРИЛПОХІДНИХ 5-(ФУРАН-2-ІЛ)-4-R-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОНУ

В.П.Буряк, В.В.Парченко, О.І.Панасенко, Є.Г.Книш, Т.О.Панасенко

Запорізький державний медичний університет

Розраховані основні оптичні характеристики електронних спектрів поглинання похідних 5-(фуран-2-іл)-4-R-1,2,4-триазол-3-тіону, які можуть бути використані для їх ідентифікації та встановлення зв'язку між спектрами і будовою молекул синтезованих сполук.

Значні досягнення органічного синтезу та розвиток фармацевтичної хімії ставлять перед молекулярною спектроскопією завдання по вичисленню електронного стану, передбаченню та поясненню різних властивостей складних органічних сполук. Для цих цілей найчастіше використовують напівемпіричний метод Парізера-Парра-Попла, застосування якого скорочується зі збільшенням складності сполук, що пояснюється недоліками самого методу [10].

Основними оптичними характеристиками електронних смуг поглинання (ОХЕСП), включеними до Державної фармакопеї України, є довжина хвилі поглинання $\lambda_{\text{макс}}$ (в нм) та питомий показник поглинання — $E_{1\%}^{1\text{см}}$. У той же час для більшості хімічних сполук в останні роки почали широко застосовувати інші ОХЕСП: хвильове число у максимумі поглинання — $\nu_{\text{макс}}$ (в см^{-1}); напівширина смуги поглинання — $\Delta\nu_{1/2}$ (в см^{-1}); інтегральна інтенсивність смуги поглинання — A (в л-моль \cdot см^2); сила осцилятора електронного переходу — f ; матричний елемент переходу електронів — M_{ik} [8, 9, 11, 12, 14, 15, 18].

Введення зазначених ОХЕСП в наукові дослідження та до Державної фармакопеї є доцільним, так як вказані константи можуть бути використані для ідентифікації препаратів, близьких за своєю структурою, для поглибленого дослідження електронної структури молекул, а також можуть служити у якості важливих параметрів для встановлення зв'язків між структурою та фармакологічною дією [1-5, 7].

Метою даної роботи є виявлення ОХЕСП 5-(фуран-2-іл)-4-метил-1,2,4-триазол-3-тіону (I), 5-(фуран-2-іл)-4-(2-метилфеніл)-1,2,4-триазол-3-тіону (II), 5-(фуран-2-іл)-4-(3-метилфеніл)-1,2,4-триазол-3-тіону (III), 5-(фуран-2-іл)-4-(4-метилфеніл)-1,2,4-триазол-3-тіону (IV) та 5-(фуран-2-іл)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-тіону (V) для поглибленого вивчення їх електронної будови, можливого виявлення фармакофорів та центрів активності досліджуваних сполук.

В ультрафіолетовій спектроскопії положення максимумів смуг поглинання характеризується довжиною хвилі в нм ($\lambda_{\text{макс}}$, нм) або хвильовим числом, яке показує кількість хвиль в 1 см і розраховується за наступним рівнянням:

$$\nu_{\text{макс}} = 1 / \lambda \quad (1)$$

У зв'язку з тим, що $\lambda_{\text{макс}}$ за загальними умовами позначається у нм, рівняння (1) набуває вигляду:

$$\nu_{\text{макс}} = 1 / \lambda_{\text{нм}} = 1 / \lambda \cdot 10^{-9} \text{ м} = 1 / \lambda \cdot 10^{-7} \text{ см} = 10 / \lambda \text{ см}^{-1} \quad (2)$$

Для визначення енергії зміщення максимумів поглинання ($\lambda_1 - \lambda_2$) використовується наступне рівняння [16]:

$$\Delta E = hc / \lambda_1 - hc / \lambda_2, \quad (3)$$

де: h — постійна Планка; c — швидкість світла; λ_1 та λ_2 — довжина хвилі, нм.

Після внесення кількісних значень h та c одержуємо рівняння:

$$\Delta E = 28635 / \lambda_1 - 28635 / \lambda_2 \quad (4)$$

Рівняння (4) дозволяє розрахувати енергію, необхідну для переходу молекул до збудженого електронного стану. Ми визначили зниження ΔE для кожної смуги поглинання як різницю енергій, які відповідають максимуму смуги поглинання досліджуваної сполуки, розчиненої в воді по відношенню до цього ж максимуму у н-гексані.

Форма смуги поглинання характеризується її напівшириною $\Delta\nu_{1/2} = \nu_1 - \nu_2$, яка показує відстань, виражену у зворотних см між точками кривої ν_1 та ν_2 , при яких інтенсивність смуг дорівнює половині максимальної $\epsilon_{\text{макс}}/2$. Інтенсивність смуг у максимумі поглинання $\epsilon_{\text{макс}}$ (молярний коефіцієнт екстинкції) розраховується із значення абсорбції (D) за рівнянням:

$$\epsilon_{\text{макс}} = M \cdot D \cdot 100/a, \quad (5)$$

де: M — молярна маса досліджуваної речовини; a — наважка досліджуваної речовини, мг%.

Теоретична характеристика інтенсивності електронного переходу визначається інтегральною інтенсивністю смуги (A), під якою мають на увазі суму коефіцієнтів екстинкції у межах всього контуру, і розраховується за рівнянням:

$$A = \int \epsilon/\nu d\nu \quad (6)$$

У випадку, якщо відома аналітична функція, що означає даний контур смуги, інтегральна інтенсивність розраховується як інтеграл визначуваної функції. Часто при експериментальних дослідженнях форма електронних спектрів поглинання близька до контуру Гаусса, аналітичний вираз якого має такий вигляд:

$$\epsilon\nu = \epsilon_{\text{макс}} \cdot e^{-\frac{4 \ln 2 (\nu - \nu_{\text{макс}})^2}{(\Delta\nu_{1/2})^2}}. \quad (7)$$

У даному випадку рівняння (6) набуває наступного вигляду:

$$A = \int_0^{\infty} \epsilon(\nu) d\nu = \epsilon_{\text{макс}} \cdot \Delta\nu_{1/2} \sqrt{\frac{\pi}{4 \lg 2}} = 1,064 \cdot \epsilon_{\text{макс}} \cdot \Delta\nu_{1/2}, \quad (8)$$

за яким визначення інтегральної інтенсивності зводиться до надходження молярного коефіцієнту екстинкції, напівширини смуги поглинання та простого математичного розрахунку. Сила осцилятора електронного переходу розраховується за формулою:

$$f = \frac{3mc^2}{\pi J^2 NA} 10^3 \ln 10 \int_{\nu_1}^{\nu_2} \epsilon/\nu \Theta/n d\nu = 1,3 \cdot 10^{-8} \int_{\nu_1}^{\nu_2} \epsilon/\nu \Theta/n d\nu. \quad (9)$$

А оскільки $A = \int \epsilon/\nu d\nu$, то рівняння (9) набуває вигляду:

$$f = 1,3 \cdot 10^{-8} \cdot \theta_{(n)} \cdot A, \quad (10)$$

де $\theta_{(n)}$ — поправка на вплив розчинника для розведених розчинів. Для води ця поправка становить:

$$\Theta_{(n)} = \frac{9n}{(n^2 + 2)^2}, \quad (11)$$

де n — показник заломлення води при 20°C (1,3330).

Матричний елемент переходу M_{ik} , який характеризує його дипольний момент, розглядається як міра зміщення електронної хмари молекули під дією поля світлової хвилі і визначається за рівнянням:

$$M_{ik} = \int \psi_i : \hat{M} \psi_k d\nu = \sqrt{\frac{f \cdot 10^{-30}}{1,41 \cdot \nu_{\text{макс}}}}, \quad (12)$$

де: M_{ik} — оператор моменту переходу; ψ_k та ψ_i — хвильові функції початкового та кінцевого стану переходу.

Нами визначені ООХЕСП водних розчинів п'яти сполук, похідних 1,2,4-триазол-3-тіону. Смуги поглинання всіх досліджуваних нами сполук з неконденсованим 1,2,4-триазоловим циклом є інтенсивними або високоінтенсивними, на що вказує молярний коефіцієнт поглинання (табл. 1), величини якого складають від $1,23 \cdot 10^4$ до $3,35 \cdot 10^4$ (перші смуги поглинання 5-(фуран-2-іл)-4-метил-1,2,4-триазол-3-тіону та 5-(фуран-2-іл)-4-(2-метилфеніл)-1,2,4-триазол-3-тіону відповідно). Слід відзначити, що для вивчаємих метилфенільних похідних 5-(фуран-2-іл)-1,2,4-триазол-3-тіону ці величини $\epsilon_{\text{макс}}$ знаходяться в більш вузьких межах, а саме від $1,41 \cdot 10^4$ (третя смуга поглинання 5-(фуран-2-іл)-4-(3-метилфеніл)-1,2,4-триазол-3-тіону) до $3,35 \cdot 10^4$ (перша смуга поглинання 5-(фуран-2-іл)-4-(4-метилфеніл)-1,2,4-триазол-3-тіону). Все це вказує на те, що всі смуги поглинання не можуть відповідати тільки $n \rightarrow \pi^*$ -переходам, які, як відомо, характеризуються низько інтенсивними смугами [17].

Напівширина смуг поглинання є широкою (від 5160 до 14592 см^{-1}) відповідно для першої смуги поглинання 5-(фуран-2-іл)-4-(3-метилфеніл)-1,2,4-триазол-3-тіону та першої смуги поглинання 5-(фуран-2-іл)-4-(2-метилфеніл)-1,2,4-триазол-3-тіону для п'ятнадцяти спостерегаємих нами смуг (табл. 1). Дуже широкими, тобто з $\Delta\nu_{1/2}$ 10000 см^{-1} і вище, є перші смуги поглинання 5-(фуран-2-іл)-4-метил-1,2,4-триазол-3-тіону та 5-(фуран-2-іл)-4-(2-метилфеніл)-1,2,4-триазол-3-тіону відповідно (табл.). Синтезовані нами похідні 1,2,4-триазолу являють собою, відповідно, однорідну групу за величинами інтегральної інтенсивності смуг поглинання A (табл.). Всі зазначені величини є високими і знаходяться в межах від $0,96 \cdot 10^8$ до $3,26 \cdot 10^8$, що вказує на високу вірогідність переходу електронів, які обумовлюють виникнення смуг поглинання вивчаємих сполук. Слід однак відзначити, що для смуг поглинання аналізуємих сполук з $\lambda_{\text{макс}}$ в межах 260-285 нм величина A мало відрізняється одна від одної по своєму значенню ($1,02$ - $1,90 \cdot 10^8$). Саме ця смуга, яку ми згадували раніше [6], виникає в результаті p- π — супряження в хромофорах, які вміщують у своєму складі ланцюг супряження у всій молекулі досліджуваних сполук.

Оптичні характеристики електронних спектрів поглинання
 5-(фуран-2-іл)-4-метил-1,2,4-триазол-3-тіону,
 5-(фуран-2-іл)-4-(2-метилфеніл)-1,2,4-триазол-3-тіону,
 5-(фуран-2-іл)-4-(3-метилфеніл)-1,2,4-триазол-3-тіону,
 5-(фуран-2-іл)-4-(4-метилфеніл)-1,2,4-триазол-3-тіону,
 5-(фуран-2-іл)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-тіону

Досліджувана речовина	Концентрація моль/л, розчинник	λ , нм	ν , cm^{-1}	$\epsilon \cdot 10^4$	$\lg \epsilon$	$\Delta\nu_{1/2}$, cm^{-1}	$A \cdot 10^8$	f	$M_{\text{ik}} \cdot 10^{-18}$
5-(фуран-2-іл)-4-метил-1,2,4-триазол-3-тіон	5,12 моль/л вода	205	48780	1,23	4,09	11085	1,45	1,59	4,80
		254	39370	3,02	4,48	6870	2,21	2,42	6,60
		276	36230	2,3	4,36	5810	1,42	1,56	5,52
5-(фуран-2-іл)-4-(2-метилфеніл)-1,2,4-триазол-3-тіон	3,09 моль/л вода	205	48780	1,94	4,29	14592	3,01	3,3	6,93
		257	38910	1,68	4,23	7640	1,37	1,5	4,67
		285	95090	1,68	4,23	5700	1,02	1,19	4,75
5-(фуран-2-іл)-4-(3-метилфеніл)-1,2,4-триазол-3-тіон	4,11 моль/л вода	216	46300	1,75	4,24	5160	0,96	1,05	4,01+
		257	38910	1,46	4,16	7330	1,14	1,25	4,70
		280	35710	1,41	4,15	6960	1,04	1,14	4,76
5-(фуран-2-іл)-4-(4-метилфеніл)-1,2,4-триазол-3-тіон	3,88 моль/л вода	217	46080	3,35	4,53	9163	3,26	3,576	7,42+
		243	41150	3,02	4,48	7860	2,53	2,77	6,91
		260	38460	2,72	4,43	6560	1,9	2,08	6,20
5-(фуран-2-іл)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-тіон	4,09 моль/л вода	215	46510	2,44	4,39	6520	1,69	4,85	5,31
		257	38910	2,48	4,39	7030	1,85	2,03	6,08
		275	36360	2,17	4,34	6670	1,54	1,68	5,73

Наявність цих хромофорів і обумовлює біологічну активність похідних 5-(фуран-2-іл)-1,2,4-триазол-3-тіонів, у зв'язку з чим їх можна вважати фармакофорами (або частиною фармакофорів). Величини сили осцилятора f для всіх смуг поглинання вивчаємих сполук коливаються в межах від 1,05 до 3,57 (табл.). Десяткові логарифми цих величин $\lg f$ складають від +0,16 до +0,54 при величинах $\lg \epsilon_{\text{макс}}$, що коливається в межах від 4,09 до 4,53. Таким чином, згідно зі шкалою сили осциляторів молекулярних електронних переходів, складеною Kasha, Rawls [13], переходи електронів, які обумовлюють виникнення спостережуваних смуг поглинання, є дозволеними [3]. Знайдені нами величини матричного елемента переходу M_{ik} є високими і складають від $4,01 \cdot 10^{-18}$ (перша смуга поглинання 5-(фуран-2-іл)-4-(3-метилфеніл)-1,2,4-триазол-3-тіону) до $7,42 \cdot 10^{-18}$ (перша смуга поглинання 5-(фуран-2-іл)-4-(4-метилфеніл)-1,2,4-триазол-3-тіону). Ці величини не є прямо пропорційними до реакційної здатності, а відповідають хромофору або фармакофору, але всі вони вказують на те, що зазначені угруповання атомів є висококорекційноздатними.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що величини на півширини $\Delta\nu_{1/2}$ та інтегральної інтенсивності A смуг погли-

нання, сили осцилятора f і матричного елемента M_{ik} переходу можуть бути використані у якості важливих констант синтезованих нами сполук для їх ідентифікації та встановлення більш поглибленого зв'язку між спектрами і будовою молекули. Для 4-алкіл- та арилпохідних 5-(фуран-2-іл)-4-R-1,2,4-триазол-3-тіону найбільш характерною є третя смуга поглинання з дуже високими значеннями A та f ; для зазначених сполук хромофори та фармакофори, мабуть, співпадають.

2. Усі переходи електронів, які обумовлюють виникнення смуг поглинання синтезованих нами сполук похідних 5-(фуран-2-іл)-1,2,4-триазол-3-тіону, виявляються дозволеними і у більшості випадків відрізняються високою вірогідністю.

3. На підставі виявлення ООХЕСП аналізованих сполук можна з високою вірогідністю стверджувати, що фармакофорами в їх молекулі є єдина делокалізована електронна хмара, яка виникає в результаті р- π — супряження всієї молекули досліджуваних сполук.

4. Величини A , f та M_{ik} можуть служити характерними константами для ідентифікації синтезованих сполук, оскільки вони відрізняються для окремих речовин на ~65%.

ЛІТЕРАТУРА

1. Буряк В.П. // *Фармац. журн.* — 1980. — №3. — С. 46-48.
2. Буряк В.П. // *Экспресс-информ / ИБНТИ мед. пром-сти. Сер. Передовой опыт в хим.-фармац. пром-сти.* — 1980. — №10. — С. 23-28.
3. Буряк В.П. // *Фармація.* — 1981. — Т. 30. — С. 19-23.
4. Буряк В.П., Моряк З.Б. // *Экспресс-информ / ИБНТИ мед. пром-сти. Сер. Передовой опыт в хим.-фармац. пром-сти.* — 1980. — №10. — С. 18-23.
5. Буряк В.П., Моряк З.Б. // *Фармац. журн.* — 1980. — №4. — С. 66-68.
6. Парченко В.В., Буряк В.П., Панасенко О.І., Книш Є.Г. // *Запорізький мед. журн.* — 2006. — №2. — С. 149-152.
7. Туркевич Н.М., Буряк В.П. // *Журн. прикл. спектроскопии.* — 1977. — Т. 26, вып. 2. — С. 363-367.
8. Bannet R. In: *The chemistry of carbon-nitrogen double bond / Ed. S.Patai.* — L. — N.Y.- Intersci. Publ., 1970. — 794 p.
9. Brand I.C.D. *Applications of Spectroscopy to Organic Chemistry.* - London: Oldbourne Press, 1965. — 280 p.
10. Caldwell D.I., Eyring H. *The Theory of Optical Activity.* — N.Y.: Wiley, 1974. — 244 p.
11. Chapman I.R. *Computers in Ultraviolet Spectroscopy.* — L. Acad. Press, 1978. — 256 p.
12. Iatze H.H., Orchin M. *Theory and Application of Ultraviolet Spectroscopy.* — N.Y., 1962. — 624 p.
13. Kasha M., Rawls H.P. // *Photochem. and Photobiol.* — 1968. — Vol. 7, №6. — P. 561-569.
14. Korte F., Zohmer K.-H. // *Chem. Ber.* — 1958. — B. 91, №7. — S. 1397-1403.
15. Mataga N., Kubota T. In: *Molecular Interactions and Electronic Spectra / Ed. M.Dekker.* — N.Y.-L, 1970. — 520 p.
16. Nachod F.C., Phillips W.D. *Determination of Organic Structures by Physical Methods.* — N.Y.-L., Acad. Press, 1982. — 772 p.
17. Phillips I.P. *Spectra-Structure Correlation.* — N.Y.-L., 1964. — 172 p.
18. Robin M.B. *Higher Excited States of Polyatomic Molecules.* — N.Y., 1974. — Vol. 1. — 374 p.

УДК 547.792.6:543.42.6

УЛЬТРАФИОЛЕТОВЫЕ СПЕКТРЫ ПОГЛОЩЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ 5-(ФУРАН-2-ИЛ)-4-R-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТИОНА. ОСНОВНЫЕ ОПТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЭЛЕКТРОННЫХ ПОЛОС ПОГЛОЩЕНИЯ 4-АЛКИЛ- И АРИЛПРОИЗВОДНЫХ 5-(ФУРАН-2-ИЛ)-4-R-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТИОНА

В.П.Буряк, В.В.Парченко, А.И.Панасенко, Е.Г.Кныш, Т.А.Панасенко

Рассчитаны основные оптические характеристики электронных спектров поглощения производных 5-(фуран-2-ил)-1,2,4-триазол-3-тиона, которые могут быть использованы для их идентификации и установления связи между спектрами и строением молекул синтезированных соединений.

UDC 547.792.6:543.42.6

THE ULTRA-VIOLET ABSORPTION SPECTRA OF 5-(FURAN-2-YL)-4-R-1,2,4-TRIAZOL-3-THIONE DERIVATIVES. THE BASIC OPTIC CHARACTERISTICS OF THE ELECTRON ABSORPTION STRIPS OF 4-ALKYL- AND ARYL DERIVATIVES OF 5-(FURAN-2-YL)-4-R-1,2,4-TRIAZOL-3-THIONE

V.P.Buryak, V.V.Parchenko, A.I.Panasenko, Ye.G.Knysh, T.A.Panasenko

The basic optic characteristics of the electron absorption spectra of 5-(furan-2-yl)-1,2,4-triazol-3-thione derivatives have been calculated, they can be used for the identification and determination of the relationship between the spectra and the molecular structure of the compounds synthesised.

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

УДК 54.057:547.831.9:547.551.4:616-002.5

СИНТЕЗ ТА ВИВЧЕННЯ АНТИМІКОБАКТЕРІАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ МОНОФТОРБЕНЗИЛАМІДІВ 1-R-4-ГІДРОКСИ-2-ОКСО-1,2-ДИГІДРОХІНОЛІН-3-КАРБОНОВИХ КИСЛОТ

Л.В.Сидоренко, І.В.Українець, Т.В.Алексєєва

Національний фармацевтичний університет

Здійснено синтез 2'-, 3'- і 4'-фторбензиламідів 1-R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот, будова яких підтверджена даними елементного аналізу і спектроскопією ЯМР. Наведені результати вивчення протитуберкульозної активності синтезованих сполук.

При вивченні біологічних властивостей монофторзаміщених анілідів 1-R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот нами були виявлені перспективні сполуки з високою антимікробною активністю відносно *Mycobacterium tuberculosis H37Rv*, а також комплексу *Mycobacterium avium* [4-6]. Продовжуючи пошук структурно-біологічних закономірностей у ряду фторовмісних амідованих похідних 1-R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот, наступний етап наших досліджень присвячений монофторзаміщеним бензиламидам.

Синтез таких сполук у принципі можливий за методикою, аналогічною одержанню анілідів [15], тобто амідуванням етилових ефірів 1-R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот (1) відповідними бензиламидами в умовах термолізу (схема). Однак, враховуючи високу схильність усіх бензиламінів, у тому числі і фторовмісних, легко утворювати солі з вуглекислою повітря, реакцію, що розглядається, зручніше проводити у спиртовому середовищі, недивлячись на те, що такий варіант значно триваліший за часом.

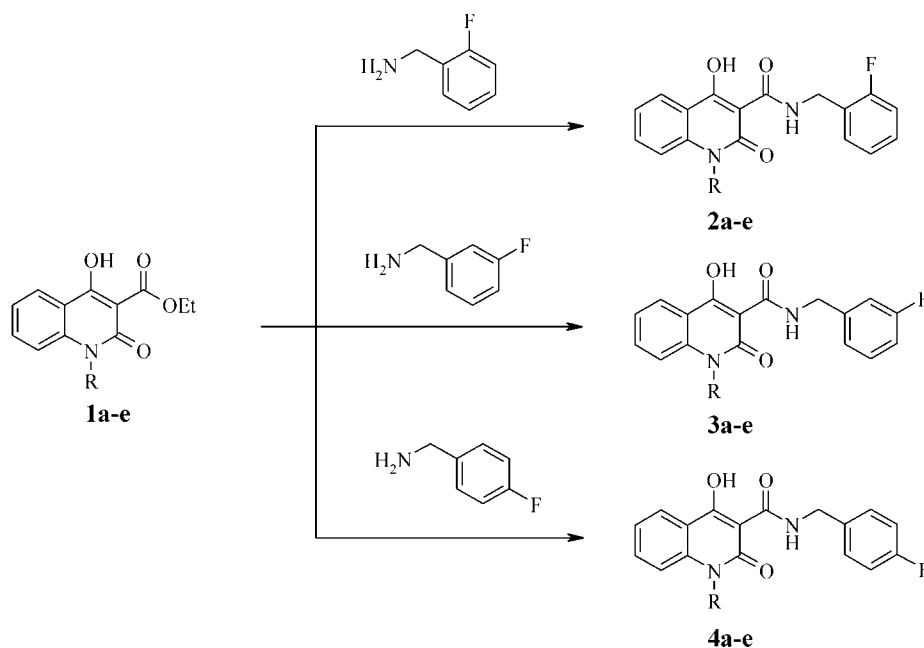
Одержані сполуки (табл. 1) представляють собою безбарвні кристалічні речовини з чіткими температурами плавлення, практично нерозчинні у воді, добре розчинні у ДМФА і ДМСО, мало розчинні у спирті.

У спектрах ЯМР ^1H монофторбензиламідів 1-R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот (табл. 2) сигнали протонів більшості функціональних груп інтерпретуються досить легко. Труднощі виникають лише з віднесенням сигналів деяких ароматичних протонів, зок-

рема Н-6, Н-8 хінолону і протонів бензильного замісника, які у спектрах ЯМР ^1H проявляються у вигляді складного мультиплету загальною інтенсивністю 6Н на ділянці 7,0-7,5 м.д. При необхідності однозначне вирішення цієї задачі можливе лише з використанням спеціальних прийомів в експериментах з ядерного магнітного резонансу, наприклад, таких як подвійний резонанс [1]. На окреме обговорення заслуговують сигнали протонів метиленової групи бензильного фрагмента. У більшості спектрів монофторбензиламідів 1-R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот вони представляють собою теоретичні дублети, однак у деяких випадках (аміди **2a**, **3a**) розщеплюються у триплет з константою спінової взаємодії 3,0 Гц. Іншими словами, протони метиленової групи стають магнітно нееквівалентними, що і викликає відповідні зміни у спектрі. Зазвичай взаємодія між гемінальними (тобто зв'язаними з одним і тим же атомом вуглецю) протонами спостерігається у тому випадку, якщо метиленова група є частиною циклічної системи [1]. У нашому випадку це виключено, тому ефект, що спостерігається, вочевидь викликаний міцними внутрішньомолекулярними водневими зв'язками, наявність яких підтверджена рентгеноструктурним аналізом дуже близьких за будовою речовин — 1-фенілетиламідів 1-R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот [13, 14].

Вивчення протитуберкульозних властивостей усіх синтезованих сполук здійснено в Національному інституті алергічних та інфекційних захворювань США в рамках програми ТААСФ (Tuberculosis Antimicrobial Acquisition & Coordinating Facility). Випробовування проведені *in vitro* на штаммах *Mycobacterium tuberculosis H37Rv* ATCC 27294 з використанням радіометричної системи ВАС-ТЕС 460 та поживного середовища ВАСТЕС 12В [7-11] за детально описаною раніше методикою [3].

Мікробіологічні дослідження монофторбензиламідів 1-R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-



1-4: а R = H; б R = CH₃; в R = C₂H₅; г R = CH₂CH=CH₂; д R = C₃H₇; е R = C₄H₉

Схема

3-карбонових кислот (**2-4**) показали, що введення метиленової групи між карбамідною групою і монофторзаміщеним ароматичним кільцем приводить до повної втрати протитуберкульозних влас-

тивостей незалежно від положення атома фтору. Цікаво, що аналогічний ефект метиленова група викликає, коли вона знаходиться між хіноліновим ядром і карбанілідним угрупованням: фтораніліди

Таблиця 1

Характеристики монофторбензиламідів
1-R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот (2-4а-е)

Сполука	Емпірична формула	Т.пл., °С (ДМФА — етанол)	Вирахувано, %			Знайдено, %			Вихід, %
			С	Н	N	С	Н	N	
2а	C ₁₇ H ₁₃ FN ₂ O ₃	252-254	65,38	4,19	8,97	65,20	4,07	8,86	93
2б	C ₁₈ H ₁₅ FN ₂ O ₃	165-167	66,25	4,63	8,58	66,28	4,51	8,77	90
2в	C ₁₉ H ₁₇ FN ₂ O ₃	110-112	67,05	5,03	8,23	67,20	5,18	8,36	84
2г	C ₂₀ H ₁₇ FN ₂ O ₃	99-101	68,17	4,86	7,95	68,33	4,72	7,83	80
2д	C ₂₀ H ₁₉ FN ₂ O ₃	115-117	67,79	5,40	7,90	67,90	5,51	7,80	92
2е	C ₂₁ H ₂₁ FN ₂ O ₃	111-113	68,46	5,75	7,60	68,65	5,83	7,54	88
3а	C ₁₇ H ₁₃ FN ₂ O ₃	248-250	65,38	4,19	8,97	65,44	4,30	8,91	96
3б	C ₁₈ H ₁₅ FN ₂ O ₃	167-169	66,25	4,63	8,58	66,12	4,72	8,48	92
3в	C ₁₉ H ₁₇ FN ₂ O ₃	106-108	67,05	5,03	8,23	67,19	5,09	8,09	86
3г	C ₂₀ H ₁₇ FN ₂ O ₃	93-95	68,17	4,86	7,95	68,03	4,95	7,92	84
3д	C ₂₀ H ₁₉ FN ₂ O ₃	120-122	67,79	5,40	7,90	67,62	5,38	7,97	93
3е	C ₂₁ H ₂₁ FN ₂ O ₃	84-86	68,46	5,75	7,60	68,50	5,66	7,71	90
4а	C ₁₇ H ₁₃ FN ₂ O ₃	258-260	65,38	4,19	8,97	65,49	4,23	8,85	95
4б	C ₁₈ H ₁₅ FN ₂ O ₃	144-146	66,25	4,63	8,58	66,34	4,57	8,64	90
4в	C ₁₉ H ₁₇ FN ₂ O ₃	117-119	67,05	5,03	8,23	67,26	5,15	8,31	84
4г	C ₂₀ H ₁₇ FN ₂ O ₃	109-111	68,17	4,86	7,95	68,22	4,77	7,88	88
4д	C ₂₀ H ₁₉ FN ₂ O ₃	150-152	67,79	5,40	7,90	67,70	5,46	7,96	92
4е	C ₂₁ H ₂₁ FN ₂ O ₃	103-105	68,46	5,75	7,60	68,40	5,68	7,68	86

Сpektри ЯМР ^1H монофторбензиламідів
1-R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот (2-4а-е)

Сполука	ОН (1H, с)	NHCH ₂ (1H, т)	Наром. хінолону		8,6-H + Наром. Bzl (6H, м)	NCH ₂ (2H)	R
			5-H (1H, д)	7-H (1H, т)			
2a	16,92	10,67	7,97	7,67	7,53-7,09	4,64 т	11,88 (1H, с, NH)
2б	16,90	10,63	7,99	7,68	7,55-7,11	4,60 д	3,66 (3H, с, Me)
2в	16,85	10,60	7,96	7,65	7,52-7,08	4,65 д	4,42 (2H, к, NCH ₂); 1,33 (3H, т, Me)
2г	16,91	10,64	7,97	7,69	7,50-7,07	4,62 д	5,98 (1H, м, CH=); 5,12 (2H, м, =CH ₂); 4,96 (2H, д, NCH ₂)
2д	16,88	10,59	7,98	7,69	7,52-7,10	4,60 д	4,35 (2H, т, NCH ₂); 1,67 (2H, м, NCH ₂ CH ₂); 1,00 (3H, т, Me)
2е	16,89	10,62	7,99	7,67	7,51-7,11	4,61 д	4,32 (2H, т, NCH ₂); 1,61 (4H, м, (CH ₂) ₂ Me); 1,02 (3H, т, Me)
3a	16,96	10,69	7,96	7,69	7,54-7,05	4,61 т	11,85 (1H, с, NH)
3б	16,93	10,65	7,97	7,70	7,55-7,13	4,62 д	3,69 (3H, с, Me)
3в	16,90	10,61	7,98	7,68	7,53-7,10	4,60 д	4,43 (2H, к, NCH ₂); 1,31 (3H, т, Me)
3г	16,94	10,63	7,99	7,70	7,54-7,08	4,61 д	6,00 (1H, м, CH=); 5,15 (2H, м, =CH ₂); 4,97 (2H, д, NCH ₂)
3д	16,90	10,64	7,97	7,67	7,53-7,12	4,62 д	4,33 (2H, т, NCH ₂); 1,66 (2H, м, NCH ₂ CH ₂); 1,01 (3H, т, Me)
3е	16,94	10,60	7,98	7,69	7,51-7,08	4,60 д	4,31 (2H, т, NCH ₂); 1,63 (4H, м, (CH ₂) ₂ Me); 1,00 (3H, т, Me)
4a	17,03	10,65	7,94	7,68	7,53-7,04	4,56 д	11,84 (1H, с, NH)
4б	16,98	10,67	7,96	7,70	7,56-7,07	4,58 д	3,69 (3H, с, Me)
4в	16,94	10,64	7,95	7,69	7,55-7,09	4,59 д	4,43 (2H, к, NCH ₂); 1,32 (3H, т, Me)
4г	16,99	10,68	7,97	7,71	7,56-7,09	4,60 д	5,95 (1H, м, CH=); 5,10 (2H, м, =CH ₂); 4,94 (2H, д, NCH ₂)
4д	17,01	10,65	7,96	7,70	7,54-7,11	4,58 д	4,34 (2H, т, NCH ₂); 1,65 (2H, м, NCH ₂ CH ₂); 1,01 (3H, т, Me)
4е	16,96	10,67	7,98	7,69	7,53-7,07	4,59 д	4,33 (2H, т, NCH ₂); 1,64 (4H, м, (CH ₂) ₂ Me); 1,03 (3H, т, Me)

1H-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-хінолін-3-оцтової кислоти також інертні по відношенню до *Mycobacterium tuberculosis H37Rv* ATCC 27294 [2].

Експериментальна частина

Сpektри ЯМР ^1H синтезованих сполук записані на приборі Bruker WP-100 SY (100 МГц) в розчині ДМСО- D_6 , внутрішній стандарт — ТМС. Етилові ефіри 1-R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот (**1**) одержані за методикою роботи [12].

Загальна методика одержання монофторбензиламідів 1-R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот (2-4 а-е). До розчину 0,01 Моль етилового ефіру відповідної 1-R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти (**1**) у 30 мл етанолу додають 0,011 Моль відповідного фторбензиламіну і кип'яють із зворотним холодильником протягом 4 год. Охолоджують, розбавляють

реакційну суміш водою і підкислюють HCl до pH 4. Осад, що виділяється, відфільтровують, промивають водою, сушать. Одержані монофторбензиламиди **2-4** кристалізують із суміші ДМФА — етанол.

ВИСНОВКИ

1. Здійснено синтез монофторбензиламідів 1-R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот взаємодією етилових ефірів відповідних хінолін-3-карбонових кислот і фторбензиламінів у спиртовому середовищі. Хімічна будова синтезованих сполук підтверджена даними елементного аналізу і спектроскопією ЯМР.

2. За результатами проведених мікробіологічних досліджень виявлено, що введення метилової групи між карбамідним угрупованням і монофторзаміщеним ароматичним ядром приводить до повної втрати протитуберкульозних властивостей незалежно від положення атома фтору.

ЛІТЕРАТУРА

1. Кларидж Т.Д.В. *Сучасні методики ЯМР високого розділення в хімії* / Пер. з англ. під ред. О.В.Турова і Д.О.Пенського. — К., 2006. — 350 с.
2. Таран С.Г., Українець І.В., Каменецька О.Л. та ін. // *Вісник фармації*. — 2000. — №4 (24). — С. 3-6.
3. Українець І.В., Джарадат Нідаль Амін, Безуглий П.О. та ін. // *Вісник фармації*. — 2000. — №1 (21). — С. 13-15.
4. Українець І.В., Абдель Насер Х.Н. Дакках, Таран С.Г. и др. // *Фізіологічно активні речовини*. — 2000. — №1(29). — С. 18-21.
5. Українець І.В., Абдель Насер Х.Н. Дакках, Безуглий П.О. та ін. // *Вісник фармації*. — 2001. — №1 (25). — С. 9-12.
6. Українець І.В., Абдель Насер Х.Н. Дакках, Безуглий П.А. и др. // *Фармаком*. — 2002. — №2. — С. 71-74.
7. Collins K.S., Franzblau S.G. // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. — 1997. — Vol. 41. — P. 1004-1009.
8. Heifets L.B. *Drug Susceptibility in the Chemotherapy of Mycobacterial Infections* / Ed. L.B.Heifets. — Boca Raton: CRC Press, 1991. — P. 89-122.
9. Inderleid C.B., Nash K.A. *Antibiotics in Laboratory Medicine*. — 4-th ed. / Ed. V.Lorian. — Baltimore: Williams and Wilkins, 1996. — P. 127-175.
10. Inderleid C.B., Salfinger M. *Manual of Clinical Microbiology* / Ed. P.R.Murray, E.J.Baron, M.A.Pfaller et al. — Washington D.C.: ASM Press, 1995. — P. 1385-1404.
11. Siddiqui S.H. *Clinical Microbiology Procedures Handbook* / Ed. H.D.Isenberg. — Washington D.C.: American Society for Microbiology, 1992. — Vol. 1. — P. 5.14.2-5.14.25.
12. Ukrainets I.V., Gorokhova O.V., Taran S.G. et al. // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. — 1994. — Vol. 30, №7. — P. 829-836.
13. Ukrainets I.V., Taran S.G., Likhanova N.V. et al. // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. — 2000. — Vol. 36, №1. — P. 49-56.
14. Ukrainets I.V., Taran S.G., Likhanova N.V. et al. // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. — 2000. — Vol. 36, №1. — P. 57-61.
15. Ukrainets I.V., Taran S.G., Gorokhova O.V. et al. // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. — 2000. — Vol. 36, №2. — P. 166-169.

УДК 54.057:547.831.9:547.551.4:616-002.5

СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ АНТИМИКОБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ МОНОФТОРБЕНЗИЛАМИДОВ 1-R-4-ГИДРОКСИ-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-3-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Л.В.Сидоренко, И.В.Украинец, Т.В.Алексеева

Осуществлен синтез 2'-, 3'- и 4'-фторбензилами́дов 1-R-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот, строение которых подтверждено данными элементного анализа и спектроскопией ЯМР. Приведены результаты изучения противотуберкулезной активности синтезированных соединений.

UDC 54.057:547.831.9:547.551.4:616-002.5

THE SYNTHESIS AND STUDY OF THE ANTIMYCOBACTERIAL ACTIVITY OF MONOFLUOROBENZYLAMIDES OF 1-R-4-HYDROXY-2-OXO-1,2-DIHYDROQUINOLINE-3-CARBOXYLIC ACIDS

L.V.Sidorenko, I.V.Ukrainets, T.V.Alexeeva

The synthesis of monofluorobenzylamides of 1-R-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-carboxylic acids has been carried out. Their structure is confirmed by the elemental analysis and NMR ¹H spectra. The results of the study of the antituberculous activity of the compounds synthesized have been given.

Рекомендована д.х.н., професором О.І.Гризодубом

УДК 615.07:54.062:543.422

ВАЛІДАЦІЯ АРГЕНТОМЕТРИЧНОЇ МЕТОДИКИ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ПРОКАЇНУ ГІДРОХЛОРИДУ В АПТЕЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМАХ

В.А.Георгіянц, Є.І.Бисага, О.А.Євтіфєєва

Національний фармацевтичний університет
Ужгородський державний університет

Наведена статистично обґрунтована процедура валідації аргентометричної методики кількісного визначення прокаїну гідрохлориду в аптечній лікарській формі (розчин прокаїну гідрохлориду 0,5%). Валідацію аналітичної методики проводили за схемою, яка зазначена в ДФУ; були розглянуті такі параметри як діапазон застосування, специфічність, лінійність, збіжність, правильність, що дозволило визначити придатність методики для вирішення поставлених завдань в умовах аптеки.

Проблема контролю якості екстемпоральних лікарських препаратів та гармонізація аналітичного забезпечення (методики контролю якості) до вимог сучасної національної системи стандартизації фармацевтичної продукції [2, 3] у відповідності з міжнародним досвідом [7-9] актуальна для України [6].

Метою нашої роботи є валідація аналітичної методики кількісного визначення пропису — розчин прокаїну гідрохлориду 0,5%. Ця лікарська форма відноситься до напівфабрикатів, які виготовляються в аптеці про запас та найбільш часто використовуються в різних індивідуальних прописах.

Враховуючи матеріально-технічне забезпечення аптек, одним з найбільш доступних і простих у виконанні в умовах аптек аналітичних методів є об'ємний аналіз лікарських форм. До того ж представляє інтерес вивчення метрологічних характеристик методик кількісного вивчення лікарських речовин у лікарських формах аптечного виготовлення для аргентометричного методу [5].

Експериментальна частина

При проведенні дослідження використовувалась субстанція прокаїну гідрохлориду фірми "Viestersfeld Siemsgluss International GmbH" Hamburg, Німеччина, серія №040220, яка задовольняє вимогам ВР 98/USP 24/ДФУ. Для роботи використовувався мірний посуд класу А, реактиви, які відповідають вимогам ДФУ, аналітичні ваги АВ

204 S/A METTLER TOLEDO, рН-метр РВ-11, фірми "Sartorius AG" (Німеччина).

Випробуваний препарат (а також і модельні розчини) був виготовлений за правилами аптечної технології в умовах аптеки та представляє собою 0,5% розчин прокаїну гідрохлориду, стабілізований 0,1 М розчином хлористоводневої кислоти — 0,4 мл на 100,0 мл лікарської форми (рН 3,8-4,5 контролюють потенціометрично ДФУ 2.2.3.)

Методика визначення К: 0,100 г натрію хлориду розчиняють у 30,0 мл води і титрують 0,1 М розчином срібла нітрату (індикатор калію хромат).

1 мл 0,1 М розчину срібла нітрату відповідає 5,844 мг NaCl.

Визначення проводили п'ять разів.

Методика визначення кислоти хлористоводневої: 5,0 мл лікарської форми титрують 0,02 М розчином натрію гідроксиду (індикатор — метиловий червоний, інтервал рН від 4,2 до 6,2) (V_1); рН розчину прокаїну гідрохлориду 0,5% без стабілізатора складає від 6,2 до 6,5.

Методика кількісного визначення прокаїну гідрохлориду: до 5,0 мл лікарської форми додають 2-3 краплі розчину бромфенолового синього (інтервал рН переходу кольору від 3,0 до 4,6) та по краплях розведenu кислоту ацетатну до отримання зеленувато-жовтого забарвлення, після чого титрують 0,02 М розчином срібла нітрату до синьо-фіолетового забарвлення (V_2).

1 мл 0,02 М розчину срібла нітрату відповідає 0,005456 г прокаїну гідрохлориду.

Випробуваний та модельні розчини готували в умовах аптеки за правилами аптечної технології, використовуючи однаково віддалений розкид концентрації прокаїну гідрохлориду (точна наважка, м, г) на всьому діапазоні застосування методики $\pm 20\%$ (відповідно 0,40 г; 0,45 г; 0,50 г; 0,55 г; 0,60 г). Кількість стабілізатора в усіх модельних розчинах однакова та відповідає пропису. Кожну лікарську форму титрували тричі (три аліквоти).

Контрольний дослід готували таким же чином, але без додавання наважки прокаїну гідрохлориду.

Таблиця 1
Визначення поправкового коефіцієнта до титру 0,1 М розчину срібла нітрату

Наважка натрію хлориду, м, г	Об'єм 0,1 М розчину срібла нітрату, Ю, мл	К
0,1001	17,00	1,0075 ₆
0,0991	16,80	1,0093 ₇
0,1004	17,00	1,0105 ₈
0,1002	17,00	1,0085 ₇
0,1015	17,20	1,0097 ₈
Середнє значення К		1,0091 ₇
Стандартне відхилення SD _к		0,0011 ₅
Відносне стандартне відхилення RSD _к , % = SD _к /K _{ср.} *100		0,11
Відносний довірчий інтервал середнього значення $\Delta st = (t(95\%,4) \cdot RSD_k) = 2,1318 \cdot RSD_k$		0,23
Відповідність вимогам ДФУ $\Delta st \leq 0,2\%$		0,23 \leq 0,2%

Статистичну обробку експериментальних даних проводили відповідно до статті ДФУ “Статистичний аналіз результатів хімічного експерименту”^N [3].

Результати та їх обговорення

Відповідно до вмісту прокаїну гідрохлориду в лікарській формі і враховуючи вимоги АНД [наказ МОЗ України від 15.12.2004 р. №626] нами було обрано діапазон застосування методики від 80 до 120% (мінімальний діапазон за ДФУ [2]).

Валідацію методики кількісного визначення проводили за стандартизованою процедурою, яка детально описана в роботі [4].

Поправковий коефіцієнт до титру 0,1 М розчину срібла нітрату дорівнює K=1,0092. Відносне стандартне відхилення складає RSD_к=0,23% (n=5), що відповідає вимогам ДФУ $\Delta st \leq 0,2\%$. Необхідний титрований розчин срібла нітрату 0,02 М було одержано розведенням стандартизованого 0,1 М розчину. Для розрахунків використовували поправковий коефіцієнт K=1,0092.

Таблиця 2

Результати вивчення лінійності модельних розчинів та отримані параметри лінійної залежності

Модельний розчин, №	Введено x _i (%)	Об'єм титранту V ₂ , мл	Знайдено y _i (%), K = 1,0092	Значення	Y _i = bx _i + a
1	80,02	3,80	81,49		80,17
2	80,02	3,75	80,39		80,17
3	80,02	3,75	80,39		80,17
4	90,00	4,15	89,20		90,40
5	90,00	4,20	90,30		90,40
6	90,00	4,15	89,20		90,40
7	100,06	4,65	100,21		100,71
8	100,06	4,65	100,21		100,71
9	100,06	4,70	101,31		100,71
10	109,96	5,10	110,12		110,85
11	109,96	5,20	112,33		110,85
12	109,96	5,15	111,23		110,85
13	120,00	5,60	121,14		121,14
14	120,00	5,60	121,14		121,14
15	120,00	5,60	121,14		121,14
Кутовий коефіцієнт лінійної залежності b				1,02	
S _b				0,01	
Вільний член лінійної залежності a				-1,85	
Критичне значення для вільного члена лінійної залежності				3,25	
S _a				1,49	
Залишкове стандартне відхилення S _{res}				0,80	
Критичне значення для остаточного стандартного відхилення RSD _o				1,27	
Коефіцієнт кореляції методики r				0,9987	
Критерій лінійного коефіцієнта кореляції R _o				0,9963	

Таблиця 3

Результати аналізу модельних розчинів і їх статистична обробка

Модельний розчин, №	Наважки прокаїну г/х, г	Введено X_i факт (%) до концентрації випробуваного розчину	Об'єм титранту, мл	Знайдено y_i (%) до концентрації випробуваного розчину $K=1,0092$	Знайдено y_i (%) до введеного $Z_i=100(Y_i/X_i)$
1	0,4001	80,02	3,80	81,49	101,84
2			3,75	80,39	100,46
3			3,75	80,39	100,46
4	0,4500	90,00	4,15	89,20	99,11
5			4,20	90,30	100,34
6			4,15	89,20	99,11
7	0,5003	100,06	4,65	100,21	100,15
8			4,65	100,21	100,15
9			4,70	101,31	101,25
10	0,5498	109,96	5,10	110,12	100,15
11			5,20	112,33	102,15
12			5,15	111,23	101,15
13	0,6000	120,00	5,60	121,14	100,95
14			5,60	121,14	100,95
15			5,60	121,14	100,95
Середнє \bar{x} %					100,61
Відносне стандартне відхилення, RSD%					0,85
Відносний довірчий інтервал $\Delta_{as}\% = t(95\%, 14) \cdot RSD$					1,50
Критичне значення для збіжності результатів $\Delta_{as}\%$					2,04
Систематична погрішність δ %					0,61
Критерій невизначеності систематичної погрішності 1) статистична невизначеність, 2) якщо не виконується 1), то практична невизначеність $\delta \leq 0,65$					0,17
Загальний висновок про методику					коректна

Далі було проведено теоретичний розрахунок критеріїв прийнятності метрологічних характеристик методики аналізу [3, 4]: максимально припустимої повної невизначеності — $\max \Delta_{As} = 2,24\%$, яка пов'язана з симетричними допусками вмісту $\pm 7\%$ [наказ МОЗ України від 15.12.2004 №626], максимальної систематичної похибки — $\max \delta = 0,72$, критичного значення остаточного стандартного відхилення $RSD_0\% = 1,27$, індексу кореляції — $0,9963$, критичного значення практичної невизначеності вільного члену лінійної залежності — $a = 3,58$.

У випадку неспецифічних методик аналізу (об'ємні методи) підтвердженням специфічності для вирішення поставленої задачі є доказ того, що відносна систематична похибка δ_{exc} , яка вноситься допоміжними речовинами, є незначимою в порівнянні з максимально припустимою невизначеністю аналізу $\max \Delta_{As} = 2,24\%$.

Контрольний дослід виконували з метою порівняння забарвлення досліджуваного розчину з забарвленням контрольного розчину та визначен-

ня впливу плацебо (V_0 (три аліквоти)). Середнє значення $V_0 = 0,02$ мл, що дорівнює одному діленню мірної бюретки. На титрування аліквоти $5,00$ мл лікарської форми за методикою пішло $V_{AgNO_3} = 4,65$ мл. Вклад плацебо в сумарний об'єм титранту складає

$$\delta_{exc} = \frac{100 \cdot 0,02}{4,65} = 0,43\%.$$

Критерієм незначимості впливу плацебо є виконання нерівності $\delta_{exc} \leq 0,32 \times \max \delta = 0,32 \times 0,32 \times \max \Delta_{As} = 0,033 \times B \rightarrow \delta_{exc} \leq 0,033 \times 7 = 0,23\%$. Тобто, в даному випадку вклад плацебо перевищує критерій невизначеності $0,43 \geq 0,23$ на величину $0,2\%$, що свідчить про значущість цієї похибки в порівнянні з максимально припустимою невизначеністю аналізу $\max \Delta_{As} = 2,24\%$. Врахувати дану похибку можна зменшивши максимально припустиму невизначеність: $\max \Delta_{As} = 2,24 - 0,2 = 2,04\%$, що водночас висуває більш жорсткі вимоги до результатів експерименту: $\max \Delta_{As} = 2,04\%$, $\max \delta = 0,65\%$, $RSD_0\% = 1,27$, $R_0 = 0,9963$, $a = 3,25$.

Оцінку лінійної залежності проводили на всьому діапазоні застосування методики для кожного (i) з п'яти розчинів лікарської форми і розраховували значення для кожного розчину зразка (y_i) у відсотках до номінальної концентрації прокаїну гідрохлориду за прописом. Отримані результати обробляли методом найменших квадратів для прямої $Y_i = b \cdot x_i + a$. Одержані результати — величини b , S_b , a , S_a , S_{rest} (остаточне стандартне відхилення) та r (коефіцієнт кореляції) — наведено в табл. 2.

Одержані результати свідчать, що у нашому випадку виконуються вимоги до параметрів лінійної залежності, тобто лінійність методики підтверджується на всьому діапазоні концентрацій (80-120%).

Одержані результати збіжності даної методики характеризуються малим розкиданням відносно середнього та відповідно низьким відносним стандартним відхиленням $S_{zest}(\%) = 0,8525 \leq 2,04$ на всьому діапазоні концентрацій (80-120%), що свідчить про якість роботи аналітика та якість методики, яка застосовувалась.

Систематична похибка, яка характеризує правильність методики, складає $\delta\% = 0,61$, що не перевищує критерії прийнятності ($0,61 \leq \max\delta = 0,65$) та свідчить про відсутність значущої систематичної похибки методики аналізу.

Для кількісних випробувань характеристикою якості методики є невизначеність результату аналізу [1,4]. Невизначеність — це довірчий інтервал, у межах якого з заданою ймовірністю знаходиться справжнє значення. Без оцінки невизначеності результату аналізу неможливо оцінити, наскільки

коректні отримані результати, тобто без оцінки невизначеності лабораторія не може гарантувати необхідну високу ймовірність того, що при аналізі в другій лабораторії про якість лікарського засобу буде зроблено такий же самий висновок. Рекомендації до максимально допустимої невизначеності результатів кількісного визначення введени в ДФУ [3]. Прогнозована невизначеність результатів аналізу не повинна перевищувати максимально припустиму невизначеність аналізу для допусків вмісту $\pm 7\%$ ($\max\Delta A_s = 2,04\%$). Розрахунок граничних значень довірчого інтервалу при відомому відносному стандартному відхиленні RSD для невеликих за об'ємом вибірок проводять з використанням критерію Стюдента за рівнянням: $(100 \pm \Delta x\%) = 100 \pm t(P_1, v) \cdot RSD$.

Таким чином, невизначеність аналітичної методики, валідацію якої було проведено в умовах лабораторії з контролю якості лікарських засобів, характеризується величиною $100 \pm 1,50\%$ з довірчою ймовірністю 95%, що не перевищує встановлений критерій.

ВИСНОВКИ

1. Здійснено валідацію аналітичної методики кількісного визначення розчину прокаїну гідрохлориду 0,5% за валідаційними характеристиками: специфічність, лінійність, правильність та збіжність. Отримані метрологічні характеристики методики не перевищують критерії прийнятності відповідно до ДФУ.

2. Виходячи з отриманих результатів, методика може бути використана при аналізі розчину прокаїну гідрохлориду 0,5% в аптечних закладах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гризодуб А.И., Леонтьев Д.А., Денисенко Н.В., Подпрудников Ю.В. // Фармаком. — 2004. — №3. — С. 3-17.
2. Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". — 1-е вид. — Х.: РИРЕГ, 2001. — С. 556 с.
3. Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". — Доп. 1. — Х.: РИРЕГ, 2004. — 520 с.
4. Евтифеева О.А., Георгиянц В.А. // Фармаком. — 2007. — №1. — С. 69-81.
5. Максютин Н.П., Каган Ф.Е., Кириченко Л.А., Митченко Ф.А. Методы анализа лекарств. — К.: Здоров'я, 1984. — 224 с.
6. Черных В.П., Тихонов А.И., Ярных Т.Г. и др. // Фармаком. — 2007. — №3. — С. 1-8.
7. British Pharmacopoeia. — 2005. — Electronic version. — 6935 p.
8. European Pharmacopoeia. — 5-th ed. — Electronic version. — 2779 p.
9. The United States Pharmacopoeia, XXX. — 2007. — Electronic version. — 3503 p.

УДК 615.07:54.062:543.422

ВАЛИДАЦИЯ АРГЕНТОМЕТРИЧЕСКОЙ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРОКАИНА ГИДРОХЛОРИДА В АПТЕЧНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМАХ
В.А.Георгиянц, Е.И.Бисага, О.А.Евтифеева
В статье приведена статистически обоснованная процедура валидации аргентометрической методики количественного определения прокаина гидрохлорида в аптечной лекарственной форме (раствор прокаина гидрохлорида 0,5%). Валидацию аналитической методики проводили по схеме, которая указана в ГФУ; были рассмотрены следующие параметры: диапазон применения, специфичность, линейность, сходимость, правильность, что позволило определить способность методики решать поставленные перед ней задачи в условиях аптек.

UDC 615.07:54.062:543.422

VALIDATION OF THE ARGENTOMETRIC QUANTITATIVE DETERMINATION METHOD FOR PROCAINE HYDROCHLORIDE IN THE DRUGSTORE MEDICINAL FORMS
V.A.Georgiyants, Ye.I.Bisaga, O.A.Yevtifeeva
The article presents the statistically motivated procedure of validation of the argentometric quantitative determination method of procaine hydrochloride in the drugstore medicinal form (0,5% procaine hydrochloride solution). The validation of the analytical method has been performed by the scheme specified in the State Pharmacopoeia of Ukraine; the following parameters have been considered: the range of application, specificity, linearity, precision, accuracy, convergence of the results. It allowed to determine the ability of the method to solve the tasks in the conditions of drugstores.

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

УДК 577.112.3:577.118:582.272.42

МАКРО-, МІКРОЕЛЕМЕНТНИЙ ТА АМІНОКИСЛОТНИЙ СКЛАД БУРОЇ ВОДРОСТІ *PADINA RAVONICA*

Х.М.Канаан, О.В.Криворучко, С.Авада, А.Яссін

Ліванський університет, фармацевтичний факультет
Національний фармацевтичний університет

Методом атомно-емісійної спектрометрії визначено кількісний вміст 19 макро- і мікроелементів у сланях *Padina ravonica*, полісахаридному комплексі та ліпофільному екстракті сировини. За допомогою амінокислотного аналізатора LKB 4151 "Альфа Плюс" (Швеція) у сланях *Padina ravonica* і полісахаридному комплексі сировини встановлено кількісний вміст 15 амінокислот, з яких 9 — незамінні.

Водорості в таксономічному відношенні є унікальною групою рослин, оскільки мають деяку схожість із бактеріями, вищими рослинами, грибами і тваринами. Це позначається на їхній хімічній структурі, дії та в термінології (наприклад, морські біополімери, морські полісахариди, морські ліпіди і тому подібне) [7]. Відома здатність водоростей накопичувати деякі метали в 1000-10000 разів більше в порівнянні з їх вмістом у воді [12, 13]. Поглинання важких металів водоростями з води відбувається безпосередньо всією поверхнею талому. Передбачається, що цей процес відбувається пасивно, тобто з водної фази, що граничить із поверхнею талому, а розчинені метали сорбуються на поверхні клітин, потім шляхом дифузії опиняються в клітинах і вже звідти переміщуються по всьому сланю рослини. Можливий також енергетично залежний процес накопичування [1]. Багато дослідників вважає, що механізми сорбції елементів (таких як Zn, Cu, Mn, Fe) на поверхню клітин пов'язані з фотосинтезуючою і дихальною активністю. В результаті виділення і поглинання кисню середовище навколо клітин піддужується, утворюються гідроокиси металів. Таким чином, при локальному підвищенні рН метали фіксуються на поверхні клітин [8]. Частка металів може знаходитися в рослинах в іонному стані, не будучи пов'язаною з внутрішньоклітинними поєднаннями, а частка утворює порівняно стійкі комплексні сполуки з білками, порфіринами, фосфатами, хінонами, ліпідами і полісахаридами, які беруть участь в обмінних процесах. Одні й ті ж метали можуть утворювати комплекси з

білками (Fe, Zn, Cr, Mo), флавінами (Fe, Mo, Mn), порфіринами (Fe, Ni, Ti, Cu, Mn). І.В.Тропін прийшов до висновку, що всі досліджувані метали зв'язуються полісахаридами, а білками — переважно Cu та рідше Cd, Mn, Ni і Zn [10]. Водорості є гетерогенними організмами, тому вміст металів навіть у одного виду, що походить із різних місць, сильно змінюється, оскільки залежить від багатьох екологічних чинників і фізіологічного стану рослини під час її збору [9, 12, 16, 19-21].

Авторами проводиться фітохімічне вивчення сланей падини павиної (*Padina ravonica* (L.) Gaill.) — морської водорості родини диктіотових (Dictyotaceae) [4, 21]. Раніше було досліджено ліпофільний екстракт сировини, визначено в ньому кількісний вміст жирних кислот, каротиноїдів та хлорофілів. Метою даної роботи є вивчення макро-, мікроелементного та амінокислотного складу сланей *Padina ravonica*. Із літературних джерел відомо, що водорості роду *Padina* містять різні групи біологічно активних сполук: полісахариди (альгінову кислоту, фукоїдан, ламінаран та ін.), ліпіди, білки, поліфеноли, пігменти, макро- і мікроелементи, ферменти; мають антимікробну, антикоагулянтну, антиоксидантну, цитотоксичну активність, широко застосовуються в косметології, оскільки перешкоджають процесу старіння шкіри [4, 11, 14, 15, 17, 18, 22-27].

Матеріали та методи

Для проведення досліджень нами у липні 2007 р. в прибережній смузі Середземного моря біля с. Тир (Ліван) були заготовлені слані падини павиної. Кількісний вміст макро- і мікроелементів визначали як у сировині, так і в отриманих із неї полісахаридному комплексі (ПСК) і ліпофільному екстракті. Полісахаридний комплекс із сланей падини отримували загальновідомим методом (екстракцією водою і подальшим осадженням полісахаридів 96% етанолом) [3], ліпофільний екстракт — методом вичерпної екстракції хлороформом в апараті Сокслета [4].

Для вивчення елементного складу використовували атомно-емісійний спектральний аналіз, заснований на повному випарюванні попередньо

Таблиця 1

Кількісний вміст макро- і мікроелементів у сланях падини павиної, полісахаридному комплексі та ліпофільному екстракті сировини

Елемент	Вміст елемента, мг/100 г			Елемент	Вміст елемента, мг/100 г		
	№1	№2	№3		№1	№2	№3
Ca	3030	6430	820	Zn	7	20	5
Mg	1430	2140	270	Cu	1	0,7	3
Si	1430	3810	240	Ni	0,5	1	0,5
K	1070	21420	<10	Pb	0,4	1	0,5
Na	530	2140	60	Mo	0,2	0,35	0,04
Sr	160	40	7	Co	<0,03	<0,03	<0,03
P	70	70	200	Cd	<0,01	<0,01	<0,01
Fe	40	110	90	As	<0,01	<0,01	<0,01
Al	40	407	50	Hg	<0,01	<0,01	<0,01
Mn	20	20	5				

Примітка: №1 — слані падини павиної; №2 — полісахаридний комплекс, отриманий зі сланей падини павиної; №3 — ліпофільний екстракт, отриманий зі сланей падини павиної.

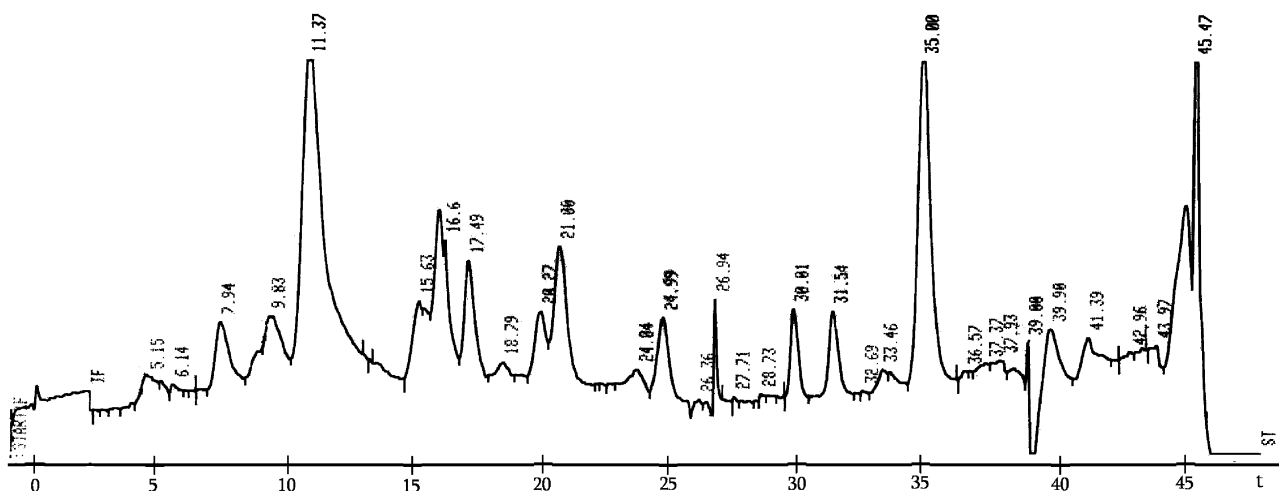


Рис. 1. Хроматограма амінокислотного складу білків сланей падини павиної.

сконцентрованої проби зразка з кратерів графітових електродів в дугу, що горить при силі струму 16 А, напрузі — 220 В, експозиції — 60 с (джерело збудження — ИВС-28), і реєстрації випромінювання спектрографом ДФС-8 (область спектра — 250-350 нм). Для переходу від значень аналітичних сигналів (почорнінь ліній визначуваних елементів) до концентрацій використовували комплект градуированих зразків [6].

Амінокислотний склад білків у сланях падини павиної і в ПСК визначали за допомогою амінокислотного аналізатора LKB 4151 “Альфа Плюс” (Швеція) на колонці, заповненій катіонообмінною смолою “Ultropac-8” відповідно до інструкції [5]. Вміст загального білка в досліджуваних зразках визначали методом Кельдаля [2].

Результати та їх обговорення

У результаті проведених досліджень (табл. 1) встановлено, що в усіх зразках спостерігається високий вміст життєво необхідних елементів: Ca, Mg, K, Na, P, Fe і Zn. У сланях падини павиної в порядку зменшення вмісту визначені: Ca>Mg=Si>K>Na>Sr>P>Fe=Al>Mn>Zn>Cu>Ni>Pb>Mo>Co>Cd=As=Hg; у полісахаридному комплексі: K>Ca>Si>Mg=NaAl>Fe>P>Sr>Mn=ZnNi=Pb>Cu>Mo>Co>Cd=As=Hg; у ліпофільному екстракті: Ca>Mg>Si>P>Fe>Na>Al>K>Sr>Mn=Zn>Cu>Ni=PbMo>Co>Cd=As=Hg.

Слід звернути увагу на те, що в полісахаридному комплексі падини павиної вміст Pb знаходиться на межі міжнародних норм ГДК, вміст інших важких металів — в межах норми. Ретельне очи-

Таблиця 2

Кількісний вміст амінокислот у сланях падини павиної
і полісахаридному комплексі (ПСК) сировини

Назва амінокислоти	Загальна формула	Вміст % на суху вагу	
		Слані падини павиної	ПСК
Аспарагінова кислота	$C_4H_7O_4N$	0,604	0,298
Треонін	$C_4H_9O_3N$	0,273	0,048
Серин	$C_3H_7O_3N$	0,446	0,054
Глутамінова кислота	$C_5H_9O_4N$	1,598	0,426
Гліцин	$C_2H_5O_2N$	0,273	0,095
Аланін	$C_3H_7O_2N$	0,688	0,167
Валін	$C_5H_{11}O_2N$	0,452	0,174
Метіонін	$C_5H_{11}O_2NS$	0,288	0,016
Ізолейцин	$C_6H_{13}O_2N$	0,167	0,080
Лейцин	$C_6H_{13}O_2N$	0,796	0,192
Тирозин	$C_9H_{11}O_3N$	0,280	0,078
Фенілаланін	$C_9H_{11}O_2N$	0,399	0,096
Гістидин	$C_6H_9O_2N_3$	0,151	0,099
Лізін	$C_6H_{14}O_2N_2$	0,364	0,125
Аргінін	$C_6H_{14}O_2N_4$	0,471	0,189

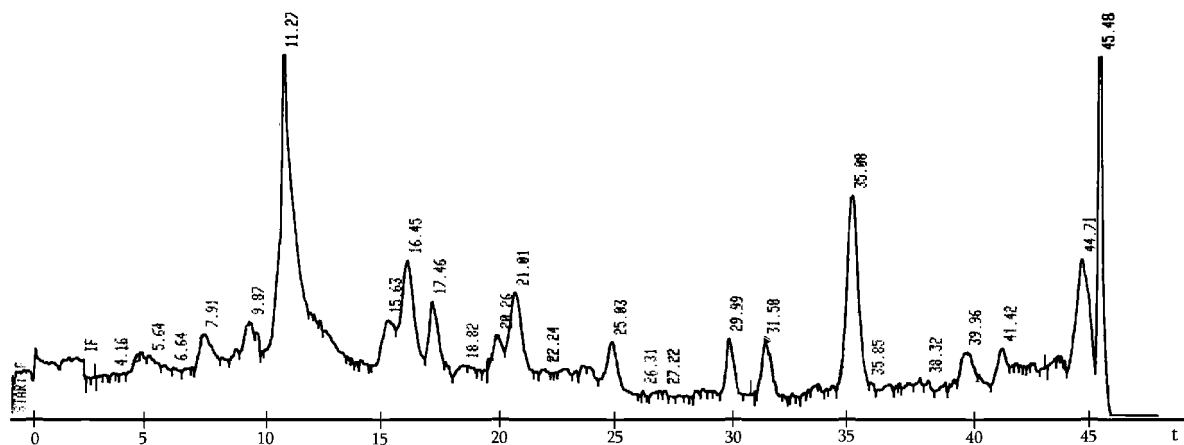


Рис. 2. Хроматограма амінокислотного складу білків полісахаридного комплексу падини павиної.

шення водоростей перед використанням і збір у певний час (навесні) дозволять знизити в них вміст деяких важких металів. Відомо, наприклад, що у фукусових водоростях відмічався високий вміст металів взимку (період спокою), зменшення його навесні (період інтенсивного зростання) і знову збільшення влітку (період уповільнення зростання і старіння талому) [10].

Вміст білка в сланях падини павиної складає 8,59% (на суху вагу), у ПСК — 2,46%. Амінокислотний склад білків досліджуваних зразків представлений на рис. 1, 2 і в табл. 2. Як видно з результатів дослідження, в усіх зразках виявлено 15 амінокислот (аспарагінову кислоту, треонін,

серин, глутамінову кислоту, гліцин, аланін, валін, метіонін, ізолейцин, лейцин, тирозин, фенілаланін, гістидин, лізин, аргінін), у тому числі 9 незамінних (треонін, валін, метіонін, ізолейцин, лейцин, фенілаланін, гістидин, лізин і аргінін), причому переважають глутамінова та аспарагінова кислоти, лейцин, аланін, аргінін і валін.

ВИСНОВКИ

1. Зі сланей падини павиної загальновідомими методами отримані полісахаридний комплекс і ліпофільний екстракт.

2. Методом атомно-емісійної спектроскопії визначено кількісний вміст 19 макро- і мікроелементів у сланях падини павиної, полісахаридному

комплексі та ліпофільному екстракті, отриманих із цього виду сировини.

3. Встановлено вміст білка в сланях падини і ПСК, який складає 8,59% (на суху вагу) і 2,46% відповідно.

4. Вивчено амінокислотний склад білків досліджуваної бурой водорості і ПСК. У зразках визначено кількісний вміст 15 амінокислот, у тому

числі 9 незамінних, причому переважають глутамінова та аспарагінова кислоти, лейцин, аланін, аргінін і валін.

5. Слані падини павиної є перспективною сировиною для подальшого вивчення і створення на їх основі різних біологічно активних харчових добавок, фармакологічних і косметичних засобів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бурдин К.С., Крупина М.В., Савельев И.Б. // *Вестник МГУ*. — 1990. — Сер. 16. Биология. — №2. — С. 139-149.
2. Василенко И.И., Комаров В.И. *Оценка качества зерна: Справочник*. — М.: Агропромиздат, 1987. — 208 с.
3. *Государственная фармакопея СССР: Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР*. — 11-е изд., доп. — М.: Медицина, 1989. — 400 с.
4. Канаан Х.М., Криворучко Е.В., Халаф Г. и др. // *ЖОФХ*. — 2008. — Т. 6, №2 (22). — С. 71-75.
5. Канаан Х.М., Криворучко О.В., Маклауф Х.Я. // *Вісник фармації*. — 2003. — №4 (36). — С. 60-63.
6. Криворучко О.В. // *Медицина хімія*. — 2008. — Т. 10, №4. — С. 73-76.
7. Лоенко Ю.Н., Лямкин Г.П., Артюков А.А. и др. // *Растит. ресурсы*. — 1991. — Т. 27, Вып. 1. — С. 150-160.
8. Патин С.А., Морозов Н.П. *Микроэлементы в морских организмах и экосистемах*. — М.: Легкая и пищевая пром-сть, 1981. — 153 с.
9. Саенко Г.Н. *Металлы и галогены в морских организмах*. — М.: Наука, 1992. — 200 с.
10. Тропин И.В. *Экологические и биохимические аспекты аккумуляции некоторых тяжелых металлов морскими макроводорослями: Автореф. дис. ... канд. биол. наук*. — М., 1992. — 20 с.
11. Andrade L.R., Salgado L.T., Farina M. et al. // *J. Struct. Biol.* — 2004. — Vol. 145. — P. 216-225.
12. Bailey R.C., Stokes P.M. // *Aquat. Toxicol. and Hazard Assesment. 7-th Symp.* - Philadelphia, 1985. — P. 117.
13. Bando R. // *Mem. Isy. Ital. Hydrobiol. Doff. M. Marchi*. — 1985. — Vol. 43. — P. 281-289.
14. Campanella L., Conti M.E., Cubadda F., Sucapane C. // *Environ. Pollut.* — 2001. — Vol. 111, №1. — P. 117-126.
15. Chandini S.K., Ganesan P., Bhaskar N. // *Food Chemistry*. — 2008. — Vol. 107. — P. 707-713.
16. Eide I., Myklestad S., Melsom S. // *Environ. Pollut.* — 1980. — Vol. 23. — P. 19-28.
17. Hegazi M.M., Perez-Ruzafa A., Almela L., Candela M.-E. // *J. Chromatogr.* — 1998. — Vol. 829. — P. 153-159.
18. Hussein M.M., Abdell-Aziz A., Salem H.M. // *Phytochemistry*. — 1980. — Vol. 19, №10. — P. 2131-2132.
19. Kanaan H., Krivoruchko O.V., Makhlof H. et al. // *Arab J. of Pharmac. Sci.* — 2004. — Vol. 2, №9. — P. 85-92.
20. Kanaan H., Krivoruchko O.V., Makhlof H. et al. // *Arab J. of Pharmac. Sci.* — 2004. — Vol. 2, №8. — P. 15-21.
21. Kanaan H., Krivoruchko O.V., Makhlof H. et al. // *Arab J. of Pharmac. Sci.* — 2005. — Vol. 2, №10. — P. 21-28.
22. Ktari L., Guyot M. // *J. Appl. Phycol.* — 1999. — Vol. 11, №6. — P. 511-513.
23. Parveen A., Viqar S. // *Rec. Zool. Surv. Pakistan*. — 2002. — Vol. 14. — P. 1-4.
24. Ping Xin Sheng, Yen-Peng Ting, J. Paul Chen et al. // *J. of Colloid and Interface Sci.* — 2004. — Vol. 275, №1. — P. 131-141.
25. Shanmugam M., Mody K.H. // *Current Sci.* — 2000. — Vol. 79, №12. — P. 1672-1683.
26. Tuney I., Cadirci B.H., Unal D. et al. // *Turk. J. Biol.* — 2006. — Vol. 30. — P. 171-175.
27. Wahbeh M.I. // *Aquaculture*. — 1997. — Vol. 159, №1-2. — P. 101-109.

УДК 577.112.3:577.118:582.272.42

МАКРО-, МИКРОЭЛЕМЕНТНЫЙ И АМИНОКИСЛОТНЫЙ СОСТАВ БУРОЙ ВОДРОСЛИ PADINA PAVONICA

Х.М.Канаан, Е.В.Криворучко, С.Авада, А.Яссин

Методом атомно-эмиссионной спектрометрии определено количественное содержание 19 макро- и микроэлементов в слоевищах Padina pavonica, полисахаридном комплексе и липофильном экстракте сырья. С помощью аминокислотного анализатора LKB 4151 "Альфа Плюс" (Швеция) в слоевищах Padina pavonica и полисахаридном комплексе сырья установлено количественное содержание 15 аминокислот, из которых 9 — незаменимые.

UDC 577.112.3:577.118:582.272.42

THE STUDY OF MACRO-, MICROELEMENTS AND AMINO ACIDS COMPOSITION FROM BROWN ALGAE OF PADINA PAVONICA

H.M.Kanaan, Ye.V.Krivoruchko, S.Awada, A.Yassin

The quantitative determination of 19 macro- and microelements in the raw material, the polysaccharide complex and the lipophilic extract from Padina pavonia has been performed by the method of atomic-emission spectrometry. The quantitative content of 15 amino acids including 9 essential ones have been found in the raw material and the polysaccharide complex from Padina pavonia by amino acid analyzer LKB 4151 "Alpha-Plus" (Sweden).

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

УДК 54.06:547.98:582.739

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ФЕНОЛЬНИХ СПОЛУК LENS CULINARIS

С.В.Романова, С.В.Ковальов

Національний фармацевтичний університет

Проведено фітохімічне дослідження трави сочевиці харчової. Встановлено кількісний вміст гідроксикоричних кислот ($2,16 \pm 0,03$)%, флавоноїдів ($2,32 \pm 0,04$)%, поліфенольних сполук ($2,42 \pm 0,04$)%. Експериментальні дані вказують на перспективність використання сировини для одержання фармакологічних засобів.

Увагу дослідників фенольні сполуки привертають як біологічно активні речовини, які зумовлюють фармакологічну активність великої кількості лікарських форм на основі рослинної сировини [1].

Сочевиця харчова (*Lens culinaris* Moench.) належить до родини бобових (Fabaceae), представники якої традиційно широко використовувались як лікарські засоби в неофіційній фітотерапії. Це однорічна трав'яниста рослина заввишки 15-75 см, у якої корінь стрижневий, тонкий з великою кількістю корінців. Стебло пряmostояче або ледь полегле, галузисте, вкрите волосинками. Листки супротивні, короткочерешкові, парноперисті з 2-8 парами листочків, які закінчуються простим або галузистим вусиком. Квітки дрібні завдовжки 5-7 мм зібрані білі, рожеві або фіолетово-сині. Боби повислі, двостворчасті, 1-3 насінневі завдовжки до 1,5 см, голі або ледь опушені. Насіння сплюснуте або майже шароподібне, жовте, зелене, коричневе, чорне або з малюнком [3, 9].

Батьківщиною сочевиці вважається Південна Європа і Західна Азія, на теперішній час ця рослина широко культивується в Україні. Вирощують її заради насіння, яке містить велику кількість білка, а зелену масу використовують у якості корму для сільськогосподарських тварин [11, 12].

Сочевиця харчова з давнього часу використовується у народній медицині: водний настій із лушпиння бобів має протизапальну та антимікробну дію, застосовується зовнішньо при виразках і екземах. Мазь із насіння має ранозагоювальні властивості. Завдяки великому вмісту солей калію сочевиця сприяє виведенню з організму рідини і чинить розвантажувальну дію на серцево-судинну систему. Відвар бобів застосовують при діабеті, захворюваннях нирок і сечового міхура, гіпертонії. Сочевиця посилює секрецію шлункового

соку, тому страви з неї рекомендують для дієтичного харчування при гастритах зі зниженою кислотністю [3, 6].

Хімічний склад сочевиці вивчався більше стосовно білків, вуглеводів, амінокислот, вітамінів насіння, що пояснюється традиційним використанням цієї рослини як кормової і харчової культури [5, 7, 8, 10]. Згідно з літературними даними трава сочевиці харчової практично не вивчалась. Тому метою нашої роботи стало вивчення вмісту фенольних сполук у траві *Lens culinaris*.

Експериментальна частина

Об'єктом дослідження стала трава сочевиці харчової, зібрана у 2007 році в Харківській області.

Для досліджень використовували середню пробу сировини, вологість визначали за загальноприйнятою методикою [2, 4]. Для проведення якісного аналізу біологічно активних речовин готували водні та спирто-водні витяжки з сировини. Для одержання водних екстрактів біля 2 г подрібненої повітряно-сухої сировини просіювали крізь сито з діаметром отворів 2 мм, вміщували у колбу зі шліфом на 100 мл, заливали 30 мл води та нагрівали на кип'ячому водяному нагрівнику із зворотним холодильником протягом 30 хв. Витяжку фільтрували крізь паперовий фільтр і ще двічі аналогічно екстрагували. Спирто-водні витяжки одержували екстракцією 20 та 70% етанолом за методикою, наведеною вище.

Для попередньої оцінки якісного складу витяжок проводили загальноприйняті якісні реакції [2, 4], застосовували методи одномірної і двомірної паперової хроматографії (ПХ) на папері "Filtrak" (FN №4,12) у системі розчинників: н-бутиловий спирт — оцтова кислота — вода (4:1:2), 15% розчин оцтової кислоти, 2% розчин оцтової кислоти, етилацетат — мурашина кислота — вода (10:2:3).

Кількісне визначення груп БАР у траві сочевиці харчової

Кількісне визначення гідроксикоричних кислот і флавоноїдів проводили спектрофотометричним методом. Оптичну густину вимірювали у кюветі з товщиною шару 10 мм на спектрофотометрі СФ-46 за відповідної довжини хвилі.

Гідроксикоричні кислоти. Вміст гідроксикоричних кислот визначали спектрофотометричним методом у перерахунку на кислоту хлорогенову, яка міститься у найбільшій кількості. Вимірювання проводили за довжини хвилі 327 нм.

2,5 г (точна наважка) подрібненої сировини, яка проходить крізь сито з діаметром отворів 1 мм, поміщали в колбу місткістю 200 мл, додавали 60 мл води. Колбу приєднували до зворотного холодильника та нагрівали на водяній бані протягом 15 хв. Екстрагування проводили двічі. Екстракти поєднували і після охолодження фільтрували крізь паперовий фільтр на лійці Бюхнера. Фільтрат кількісно переносили в мірну колбу місткістю 200 мл і доводили об'єм розчину водою до позначки (розчин А).

У мірну колбу місткістю 25 мл вносили 1 мл розчину А і розчиняли у 20% спирті, доводили об'єм розчину тим самим розчинником до позначки. Оптичну густину одержаного розчину вимірювали на спектрофотометрі СФ-46 за довжини хвилі 327 нм. Як розчин порівняння використовували 20% спирт.

Вміст суми гідроксикоричних кислот у перерахунку на кислоту хлорогенову у відсотках обчислювали за формулою:

$$X = \frac{A \cdot 200 \cdot 25 \cdot 100}{E_{1cm}^{1\%} \cdot m \cdot 1 \cdot (100 - W)},$$

де: А — оптична густина досліджуваного розчину; m — наважка сировини, г;

W — втрата в масі при висушуванні, %;

$E_{1cm}^{1\%}$ — питомий показник поглинання кислоти хлорогенової, що дорівнює 531.

Флавоноїди. 1,0 г (точна наважка) подрібненої сухої трави поміщали в колбу зі шліфом місткістю 150 мл, додавали 30 мл 70% спирту. Колбу зважували (із похибкою $\pm 0,01$), приєднували до зворотного холодильника і нагрівали на киплячій водяній бані протягом 2 год, періодично струшуючи для змивання часток сировини зі стінок. Після охолодження колбу знову закривали пробкою, зважували, різницю у масі компенсували 70% спиртом і настоювали при періодичному збовтуванні протягом 1 год.

У мірну колбу місткістю 50 мл поміщали 1 мл екстракту з трави сочевиці, додавали 2 мл розчину алюмінію хлориду в 96% спирті та доводили об'єм розчину 96% спиртом до позначки (випробуваний розчин). Через 40 хв вимірювали оптичну густину розчину на спектрофотометрі СФ-46 за довжини хвилі 405 нм у кюветі з товщиною шару 10 мм. Як розчин порівняння використовували розчин, що містив 1 мл витяжки, 2 краплі кислоти оцтової розведеної та доведений 96% спиртом до позначки в мірній колбі місткістю 25 мл.

Паралельно вимірювали оптичну густину розчину ФСЗ ДФУ рутину, обробленого аналогічно досліджуваному розчину і приготованого таким

чином: близько 0,05 г ФСЗ ДФУ рутину, попередньо висушеного при температурі 130-135°C протягом 3 год, розчиняли у 85 мл 96% спирту в мірній колбі місткістю 100 мл при нагріванні на водяній бані, охолоджували, кількісно переносили у мірну колбу місткістю 100 мл, доводили об'єм розчину 96% спиртом до позначки та перемішували.

Вміст суми флавоноїдів у перерахунку на рутин і абсолютно суху сировину у відсотках обчислювали за формулою:

$$X = \frac{A \cdot m_0 \cdot 50 \cdot 100 \cdot 100}{A_0 \cdot m \cdot 100 \cdot (100 - W)},$$

де: А — оптична густина випробуваного розчину; A_0 — оптична густина комплексу розчину ФСЗ ДФУ рутину з алюмінію хлоридом;

m — наважка сировини, г;

m_0 — наважка ФСЗ ДФУ рутину, г;

W — втрата в масі при висушуванні, %.

Поліфенольні сполуки. Вміст поліфенольних сполук визначали фармакопейним методом [2] та обчислювали за формулою:

$$X = \frac{(V - V_1) \cdot 0,004157 \cdot 250 \cdot 100 \cdot 100}{m \cdot 25 \cdot (100 - W)},$$

де: V — об'єм розчину калію перманганату (0,02 Моль/л), витраченого на титрування витяжки, мл;

V_1 — об'єм розчину калію перманганату (0,02 Моль/л), витраченого на титрування в контрольному досліді, мл;

0,004157 — кількість дубильних речовин, яка відповідає 1 мл розчину калію перманганату (0,02 Моль/л) у перерахунку на танін, г;

m — маса сировини, г;

W — втрата в масі при висушуванні, %.

Результати та їх обговорення

На підставі проведених реакцій та хроматографічного аналізу за характерною флуоресценцією у фільтрованому УФ-світлі до та після обробки хромогенними реактивами і величинами Rf у досліджуваній сировині встановлено наявність

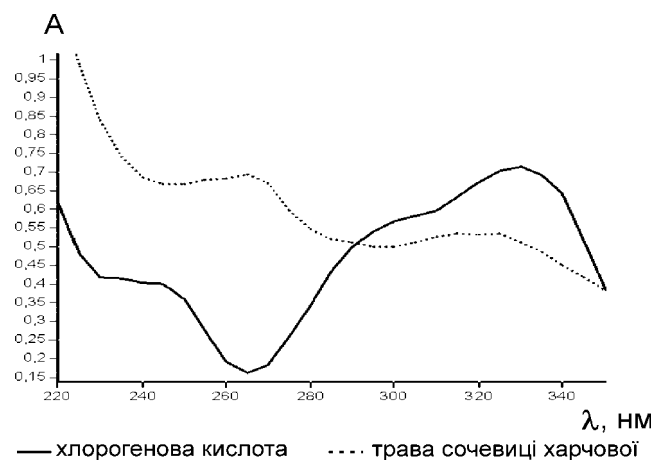


Рис. УФ-спектри: трави сочевиці харчової; хлорогенової кислоти.

Таблиця

Метрологічні характеристики кількісного вмісту фенольних сполук у траві *Lens culinaris* (m=5, n=4)

Група БАР	X _i	X _{сер}	S ²	S _{сер}	P	t (P, n)	Кількісний вміст	±ε, %
Флавоноїди	2,34; 2,30; 2,32; 2,34; 2,30	2,32	0,00108	0,014673	0,95	2,78	2,32±0,04	1,756
Гідроксикоричні кислоти	2,18; 2,14; 2,14; 2,16; 2,18	2,16	0,00093	0,013661	0,95	2,78	2,16±0,03	1,756
Поліфенольні сполуки	2,44; 2,40; 2,44; 2,42; 2,40	2,42	0,00117	0,015306	0,95	2,78	2,42±0,04	1,756

таких груп БАР: флавоноїдів, фенологікозидів, кумаринів, сапонінів, дубильних речовин та гідроксикоричних кислот.

Найкращого поділу речовин 70% спиртових витяжок вдалося досягти шляхом використання методу двомірної паперової хроматографії у системах розчинників 1, 2. За даними хроматографічного аналізу у спирто-водних витяжках з трави виявлено не менше 12 речовин фенольної природи.

Методом прямої спектрофотометрії був отриманий спектр розчину 70% спиртової витяжки з досліджуваної сировини. Спектр представлений на рис. Як видно з рисунка, в УФ-спектрі випробуваного розчину відмічається максимум поглинання в межах 317-327 нм, що дозволило при встановленні кількісного вмісту гідроксикоричних кислот вести перерахунок на хлорогенову кислоту.

На основі якісних реакцій та хроматографічного аналізу було визначено, що трава сочевиці містить конденсовані дубильні речовини. Це до-

зволило провести кількісний аналіз суми дубильних речовин у перерахунку на танін фармакопейним методом.

Вміст суми флавоноїдів визначали спектрофотометричним методом у перерахунку на рутин, тому що попередні хроматографічні дослідження показали наявність у траві сочевиці переважно біозидів.

Метрологічні характеристики кількісного визначення гідроксикоричних кислот, флавоноїдів та суми окиснювальних поліфенолів наведені у таблиці.

ВИСНОВКИ

1. Фітохімічний аналіз трави сочевиці харчової показав наявність таких груп БАР: гідроксикоричних кислот, кумаринів, фенологікозидів, флавоноїдів, дубильних речовин, сапонінів.

2. Вперше проведено визначення кількісного вмісту фенольних сполук у траві сочевиці харчової: гідроксикоричних кислот (2,16±0,03)%, флавоноїдів (2,32±0,04)%, поліфенольних сполук (2,42±0,04)%.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бородіна Н.В., Ковальов В.М. // *Фармаком.* — 2004. — №1. — С. 75-78.
2. *Государственная фармакопея СССР: Вып. 2. — 11-е изд., доп.* — М.: Медицина, 1989. — С. 257.
3. Леонтьев В.М. *Чечевица.* — Ленинград: Колос, 1966. — 175 с.
4. *Практикум по фармакогнозии: Учеб. пособ. для студ. вузов / Под ред. В.Н.Ковалева.* — Х.: Изд-во НФаУ; Золотые страницы, 2003. — 512 с.
5. *Химия и биохимия бобовых растений / Пер. с англ. К.С.Спектрова; Под ред. М.Н.Запрометова.* — М.: Агропромиздат, 1986. — С. 115-121.
6. Bhatti Rattan S. // *J. Agr. and Food Chem.* — 1990. — Vol. 38, №2. — P. 376-383.
7. Bhatti R.S. // *Can. Inst. Food Sci and Technol. J.* — 1988. — Vol. 21, №2. — P. 144-160.
8. Dalgetty David D., Baik Byung-Kee // *Cereal Chem.* — 2003. — Vol. 80, №3. — P. 310-315.
9. Ferguson Morag E., Maxted Nigel, Robertson Larry D. // *Bot. J. Linn. Soc.* — 2000. — Vol. 133, №1. — P. 41-59.
10. Frais J., Doblado R. // *Eur. Food Res. and Technol.* — 2003. — Vol. 216, №3. — P. 199-203.
11. Kuo Yu-Haey, Rosan Pascale // *Food Chem.* — 2004. — Vol. 86, №4. — P. 537-545.
12. Peace R.W., Keith M.O., Sarwar G., Botting H.G. // *J. Food. Sci.* — 1988. — Vol. 53, №2. — P. 439-441.

УДК 54.06:547.98:582.739

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ LENS CULINARIS

С.В.Романова, С.В.Ковалев

Проведено фітохімічне дослідження трави чечевиці харчової. Установлено кількісне вміст гідроксикоричних кислот (2,16±0,03)%, флавоноїдів (2,32±0,04)%, поліфенольних сполук (2,42±0,04)%. Експериментальні дані вказують на перспективність використання сировини для отримання фармакологічних засобів.

UDC 54.06:547.98:582.739

THE QUANTITATIVE DETERMINATION OF LENS CULINARIS PHENOLIC COMPOUNDS

S.V.Romanova, S.V.Kovalyov

The phytochemical investigation of lens culinaris herb has been carried out. The quantitative content of hydroxycinnamic acids (2,16±0,03)%, flavonoids (2,32±0,04)%, polyphenol compounds (2,42±0,04)%, has been determined. The experimental data indicate the perspective of using the raw material for obtaining pharmacological remedies.

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

УДК 615.322:615.277.3:635.356:547.491.4

ДОСЛІДЖЕННЯ СІРКОВМІСНИХ СПОЛУК *BRASSICA OLERACEA L. VAR. ITALICA PLENCK*

І.М.Владимирова, В.С.Кисличенко, С.М.Губарь

Національний фармацевтичний університет

Висвітлена актуальність вивчення сірковмісних сполук капусти брокколі (*Brassica oleracea var. italica Plenck*) родини капустяних *Brassicaceae*, які мають протипухлинні властивості, перешкоджають розвитку ракових клітин, викликають індукцію апоптозу численних пухлинних клітин, навіть стійких до хіміотерапевтичних препаратів. Встановлено кількісний вміст сірковмісних сполук, а саме — ізотіоціанатів, тіоціанатів та сірковмісних глікозидів у суцвіттях та листі капусти брокколі сортів Тонус, Калабрайзе, Вітамінна, Романеска та Лінда.

Для рослин представників роду капуста (*Brassica*) родини капустяних (*Brassicaceae*) характерна наявність у тканинах значного вмісту сірковмісних речовин — глюкозинолатів, складовою частиною яких є різноманітні сполуки, в тому числі ізотіоціанати — гірчичні олії, що обумовлюють специфічний смак капусти. До складу глюкозинолатів входять також прогойтрин та гойтрин; останній при недостатці йоду підвищує секреторну активність щитоподібної залози, тим самим перешкоджаючи розвитку зубної хвороби. Однак зобогенна речовина в капусті знаходиться переважно в неактивній формі (прогойтрин) і перетворюється на активну — гойтрин під дією ферментів глюкозидази та міросульфатази, які при тепловій обробці повністю інактивуються [1, 3, 11].

Найбільш поширеними глюкозинолатами є: синігрин, глюконапін, глюкорафанін, глюкобрасицин. При ферментативному гідролізі під дією ферменту тіоглюкозидази глюкозинолати розщеплюються на різні сполуки: ізотіоціанати (гірчичні олії), тіоціанати або органічні нітрили, глюкозу та бісульфат калію. Утворення цих речовин залежить від умов гідролізу цих речовин. Ізотіоціанати як і органічні нітрили є леткими сполуками, тому їх часто об'єднують під назвою "летких сполук капустяних". До їх складу входять різні групи речовин: спирти (метанол, етанол), ціаніди (аліліціанід, 4-метилтіобутил-ціанід), альдегіди та кетони (ацетальдегід, пропанал, гексанал, бутанон), сульфіді, ароматичні сполуки та ін. [5, 6, 7, 8].

Глюкозинолати (β -тіоглюкозид-N-гідроксисульфати) — хімічно стабільні молекули зі спільною структурою, яка містить молекули глюкози, сірковмісні групи та аглікони (рис. 1). Ці речовини є вторинними метаболітами багатьох представників родини капустяних (*Brassicaceae*) [5, 7, 12].

У водних розчинах глюкозинолатів фермент мірозіназа каталізує гідролітичне розщеплення тіоглюкозидного зв'язку, утворюючи D-глюкозу та тіогідроксимат-О-сульфонат (аглікон). Потім сполука перегрупується неферментативно з відщепленням сульфату та утворенням одного з декількох можливих продуктів. Домінуючий продукт залежить від структури бічного ланцюга глюкозинолату та можливості ко-фактора протеїну впливати на активність ферменту [7, 8, 10].

У представників родини *Brassicaceae* ідентифіковано понад 120 різноманітних глюкозинолатів, які відрізняються агліконом: алкіл-, алкеніл-, арил- або індолструктура. Аглікон у молекулі глюкозинолатів є вирішальним для сенсорної та фізіологічної дії. Так, наприклад, гострота хрому і гірчиці обумовлена алілізотіоціанатом, а синігрин та прогойтрин обумовлюють гіркий смак у брюсельській капусті та інших її видах [12].

Ізотіоціанати — група хімічних речовин, які представляють собою продукт заміщення атома кисню на сірку в молекулі ізоціанату з електрофільним центром — атомом вуглецю (рис. 2). Алілізоціанат є складовою частиною гірчичної олії, яка відповідає за специфічний запах та смак [7, 8, 11].

Ізотіоціанати, як наприклад, фенетил ізотіоціанат та сульфорафан (рис. 3) мають протипухлинні властивості, перешкоджають розвитку ракових клітин. Їх активність спостерігається на різних рівнях. Найбільший їх вплив на розвиток

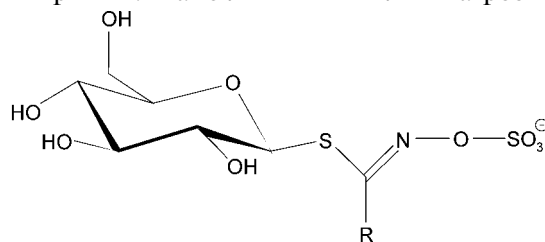


Рис. 1. Загальна структура глюкозинолатів.

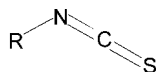


Рис. 2. Загальна структура ізотіоціанатів.

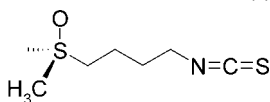


Рис. 3. Структурна формула сульфорафану.

ракового процесу в клітинах направлений на пригнічення цитохрому P450, який окиснює такі речовини як бензо- α -піран та інші поліциклічні ароматичні вуглеводні, які можуть викликати мутацію та розвиток ракового процесу. Фенетил ізотіоціанат та сульфорафан викликають індукцію апоптозу численних пухлинних клітин, навіть стійких до хіміотерапевтичних препаратів [4, 5, 6, 7].

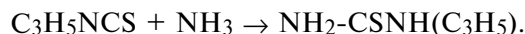
У зв'язку з цим ми вважали за доцільне провести вивчення сірковмісних сполук суцвіття та листя капусти брокколі сортів Тонус, Калабрайзе, Вітамінна, Романеска та Лінда з метою встановлення їх кількісного вмісту в різних частинах рослини, а також порівняльного аналізу щодо накопичення вказаних сполук у досліджуваних сортах капусти брокколі.

Матеріали та методи

Об'єктами дослідження були суцвіття та листя капусти брокколі сортів Тонус, Калабрайзе, Вітамінна, Романеска та Лінда, отримані нами при сприянні Науково-дослідного аграрного інституту овочівництва та баштанництва (м. Мерефа, Харківська обл.).

Визначення ізотіоціанатів (гірчичних олій) проводили з використанням 0,1 М розчину аргентуму нітрату. Метод заснований на перегонці з водяною парою продуктів розпаду глюкозинолатів після ферментативного гідролізу в концентрований розчин аміаку і 0,1 М розчин аргентуму нітрату та титруванні надлишку останнього.

Гірчична олія вступала в реакцію з аміаком:



Ця сполука при нагріванні з 0,1 М розчином аргентуму нітратом утворює аргентуму сульфід. До 50 мл дистилляту додавали 5 мл 10% розчину кислоти азотної і 5 мл розчину залізоамонієвих галунів. Надлишок 0,1 М розчину срібла нітрату титрували 0,1 М розчином амонію тіоціанату до появи червоного забарвлення.

Вміст гірчичних олій (X) у відсотках в перерахунку на абсолютно суху сировину проводили за формулою:

$$X = \frac{(a - a_1 \cdot 4) \cdot 0,004958 \cdot 100 \cdot 100}{m \cdot (100 - w)},$$

де: a — об'єм 0,1 М розчину аргентуму нітрату, який міститься у колбі-приймачі, мл;
 a_1 — об'єм 0,1 М розчину амонію тіоціанату, який витрачений на титрування надлишку 0,1 М розчину аргентуму нітрату, мл;
 4 — коефіцієнт перерахунку на всю перегонку (загальний об'єм дистилляту складає 200 мл);
 m — маса наважки сировини, г;
 w — втрата в масі при висушуванні сировини, %.

Молекула алілової олії (C_3H_5NCS) осаджує молекулу аргентуму сульфід, тому 215,4 г аргентуму відповідає 99,15 г алілової олії; 1 мл 0,1 М розчину срібла нітрату містить 0,01077 г срібла і відповідає 4,958 мг алілової олії [2].

Результати визначення вмісту ізотіоціанатів наведені в таблиці.

Принцип методу **визначення вмісту тіоціанатів** заснований на одержанні забарвлених продуктів при взаємодії іону SCN^- молекули тіоціанату заліза (III) нітратом з наступним визначенням отриманих забарвлених комплексів на спектрофотометрі.

Таблиця

Визначення кількісного вмісту сірковмісних сполук у суцвіттях та листі брокколі сортів Тонус, Калабрайзе, Вітамінна, Романеска та Лінда

Сировина капусти брокколі, сорт		Вміст груп біологічно активних речовин		
		ізотіоціанати, %	тіоціанати, мг/100г	сірковмісні глікозиди, мг/100г
Тонус	суцвіття	0,41±0,09	0,94±0,02	3,49±0,01
	листя	0,39±0,08	0,95±0,01	3,51±0,02
Калабрайзе	суцвіття	0,40±0,08	0,93±0,01	3,48±0,01
	листя	0,38±0,07	0,94±0,02	3,50±0,01
Вітамінна	суцвіття	0,40±0,09	0,91±0,02	3,47±0,02
	листя	0,39±0,07	0,93±0,01	3,49±0,02
Романеска	суцвіття	0,39±0,08	0,92±0,02	3,49±0,01
	листя	0,38±0,08	0,93±0,01	3,50±0,01
Лінда	суцвіття	0,40±0,09	0,91±0,01	3,48±0,01
	листя	0,39±0,07	0,92±0,02	3,50±0,02

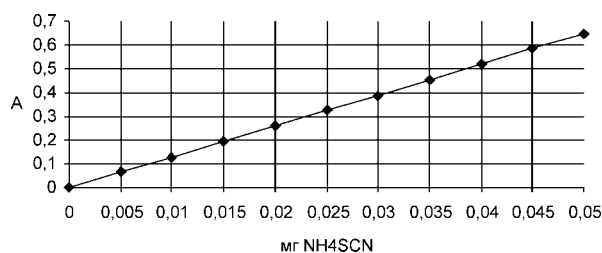


Рис. 4. Градувальний графік за 0,1 М розчином амонію роданіду.

Вміст SCN⁻ (у вигляді NH₄SCN) у пробі знаходили за градувальним графіком (рис. 4). Для побудови градувального графіка готували 0,1 М розчин амонію роданіду. Для визначення кожної точки градувального графіка проводили кілька паралельних вимірювань. Розраховували відсотковий вміст амонію роданіду в сировині. Для перерахунку на іон SCN⁻ одержану величину (%) помножували на коефіцієнт 0,76 [2].

Результати визначення вмісту роданідів наведені в табл.

Метод визначення сірковмісних глікозидів заснований на реакції одержання комплексної сполуки натрію нітропрусиду з двовалентною сіркою, забарвленою в лужному середовищі від жовтого до червоно-бурого кольору (проба Легалья на двовалентний іон сірки). Цей колір аналогічний кольору розчину йоду від 0,05 до 0,1 М і зберігається протягом 1-2 хв, тому до одержаного розчину швидко додавали 1% розчин натрію нітропрусиду та вимірювали інтенсивність забарвлення на колориметрі фотоелектричному концентраційному КФК-2 (червона шкала фотоколориметра) з розчином порівняння 0,1 М розчином йоду. Кількість сірковмісних глікозидів визначали з розрахунку, що 1,48 мг йоду відповідає 0,006 мг сірки.

Для розрахунків будували градувальний графік за 0,1 М розчином йоду (рис. 5). Брали 20 пробірок; в 19 з них додавали від 9,5 до 0,5 мл розчину йоду з інтервалом 0,5 мл. В усі 20 пробірок в тому ж порядку додавали воду очищену від 0,5 до 10,0 мл з інтервалом 0,5 мл. Вимірювання проводили на КФК-2 з білим світлофільтром в кюветі з товщиною шару 3 см [2].

Результати визначення вмісту сірковмісних глікозидів наведені в табл.

Результати та їх обговорення

Визначення кількісного вмісту біологічно активних речовин (БАР) проводили в суцвіттях та

листі сортів брокколі, що досліджувались, з метою порівняльного вивчення вмісту БАР, обґрунтування вибору виду сировини для одержання фітозасобів, розробки аналітичної нормативної документації (АНД) на сировину брокколі та на отримані на її основі субстанції.

Отримані експериментальні дані вмісту ізотіоціанатів свідчать, що їх кількісний вміст практично однаковий в усіх сортах брокколі, що досліджувались. Вміст ізотіоціанатів у суцвіттях дещо більший і складає від 0,39% до 0,41% в порівнянні з листям — від 0,38 до 0,39%. Кількісний вміст тіоціанатів переважає в листі сортів брокколі, що досліджувались, і складає від 0,91% до 0,94% в суцвіттях та від 0,92% до 0,95% в листі капусти брокколі. Стосовно визначення кількісного вмісту сірковмісних глікозидів слід зазначити, що їх вміст у суцвіттях та листі складає від 3,47% до 3,49% та від 3,49% до 3,51% відповідно.

Відносно порівняльного вмісту в різних органах рослини слід зауважити, що вміст ізотіоціанатів дещо переважає в суцвіттях, а вміст тіоціанатів та сірковмісних глікозидів — у листі брокколі сортів Тонус, Калабрайзе, Вітамінна, Романеска та Лінда. Серед сортів брокколі, що вивчались, найперспективнішим за кількісним вмістом наведених груп сірковмісних сполук виявився сорт Тонус.

ВИСНОВКИ

1. У суцвіттях та листі капусти брокколі сортів Тонус, Калабрайзе, Вітамінна, Романеска та Лінда встановлено кількісний вміст сірковмісних сполук, а саме — ізотіоціанатів, тіоціанатів та сірковмісних глікозидів.

2. Встановлено, що вміст ізотіоціанатів переважає в суцвіттях, а вміст тіоціанатів та сірковмісних глікозидів — у листі брокколі сортів Тонус, Калабрайзе, Вітамінна, Романеска та Лінда. Серед сортів брокколі, що вивчались, найперспективнішим за кількісним вмістом наведених груп сірковмісних сполук виявився сорт Тонус.

3. Отримані експериментальні дані будуть враховані нами при розробці відповідних розділів АНД на сировину капусти брокколі, а також отриманих на її основі субстанцій та при розрахунку терапевтичної дози при проведенні фармакологічних досліджень, а також при розробці лікарської форми.

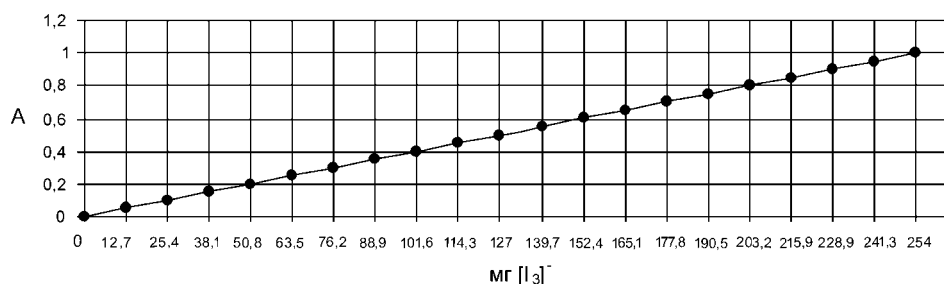


Рис. 5. Градувальний графік за 0,1 М розчином йоду.

ЛІТЕРАТУРА

1. Болотских А.С. Капуста. — Х.: ФОЛІО, 2002. — 318 с.
2. Ермаков А.П. Методы биохимического исследования растений. — Л.: Колос, 1987. — 430 с.
3. Лебедева А. // Сад и огород. — 2003. — №5. — С. 2-5.
4. Лівенцев В. // Сад, виноград і вино України. — 2002. — №3/4. — С. 43.
5. Ananieva O., Nilsson I., Vorobyova T. et al. // CVI. — 2002. — Vol. 52, №9. — P. 1160-1164.
6. Doorn H.E., Kruk G.C., Holst G.J. // Sci. Food Agric. — 1998. — №78. — P. 30-38.
7. Fahey J.W., Zalcmann A.T., Talalay P. // Phytochemistry. — 2001. — Vol. 56, №1. — P. 5-51.
8. Fieldsend J., Milford G.F.J. // Ann. Appl. Biol. — 1994. — Vol. 124, №6. — P. 543-555.
9. Murrey C.A. // Toxicology. — 2000. — Vol. 148, №1. — P. 66.
10. Rask L., Andreasson E., Ekbohm B. et al. // Plant Molecular Biology. — 2000. — Vol. 42, №1. — P. 93-113.
11. Rosa A.S., Heaney R.K., Fenwick G.R. // J. Sci. Food Agric. — 1996. — Vol. 71, №3. — P. 237-244.
12. Rosa A.S., Heaney R.K., Fenwick G.R. // Hort. Rev. — 1997. — Vol. 19, №2. — P. 99-215.

УДК 615.322:615.277.3:635.356:547.491.4

ИЗУЧЕНИЕ СЕРОСОДЕРЖАЩИХ СОЕДИНЕНИЙ *BRASSICA OLERACEA L. VAR. ITALICA PLENCK*

И.Н.Владими́рова, В.С.Кисличенко, С.Н.Губарь

Известно, что серосодержащие соединения брокколи обладают противоопухолевыми свойствами, препятствуют развитию раковых клеток, вызывают индукцию апоптоза многочисленных опухолевых клеток, даже устойчивых к химиотерапевтическим препаратам. Поэтому с целью сравнительного изучения накопления данных соединений в соцветиях и листьях капусты брокколи сортов Тонус, Калабрайзе, Витаминная, Романеска и Линда было установлено количественное содержание серосодержащих соединений, а именно — изотиоцианатов, тиоцианатов и серосодержащих гликозидов.

UDC 615.322:615.277.3:635.356:547.491.4

THE STUDY OF SULFURIC COMPOUNDS OF *BRASSICA OLERACEA L. VAR. ITALICA PLENCK*

I.N.Vladimirova, V.S.Kislichenko, S.N.Gubar

Sulfuric compounds of broccoli is known to possess antitumour properties, inhibit development of cancer cells, cause the induction of apoptosis of numerous tumour cells even if they are stable to chemotherapeutics. Therefore, with the purpose of the comparative study of accumulation of the given compounds in inflorescence and leaves of broccoli cabbage of the Tonus, Kalabrayze, Vitaminic, Romaneska and Linda sorts the quantitative content of sulfuric compounds have been determined, namely — isothiocyanates, thiocyanates and sulfuric glycosides.

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

УДК 577.115.3:577.161.3:582.734.4

ДОСЛІДЖЕННЯ СКЛАДУ ТОКОФЕРОЛІВ ТА ЖИРНИХ КИСЛОТ RUBUS IDAEUS

С.О.Мамедова, І.О.Журавель, О.І.Павлій

Національний фармацевтичний університет

Наведені результати вивчення складу токоферолів та жирних кислот ліпофільної фракції листя, пагонів та коріння малини звичайної. У найбільшій кількості в листі міститься ліноленова кислота, в пагонах та корінні — ліолева. Серед ізомерів вітаміну Е малини в корінні та пагонах домінуючим є сума β- та γ-токоферолів, у листі — α1-токоферол.

Малина звичайна (*Rubus idaeus* L.) — рослина з родини Розових (*Rosaceae*), здавна відома людині. Завдяки своєму багатому хімічному складу препарати малини проявляють різнобічну дію в лікуванні та профілактиці захворювань різної етіології. Не останню роль в цьому відіграє наявність жирних кислот та токоферолів в усіх частинах малини.

Жирні кислоти є важливими компонентами ліпофільних екстрактів з рослинної сировини. Вони беруть участь у біосинтезі жирів, метаболізмі гормонів, входять до складу рослинних клітин, чинять F-вітамінну, імуностимулюючу та протипухлинну дію, знижують рівень холестерину в крові та активують фібриноліз [2]. Жирні кислоти також покращують структуру шкіри та волосся, знижують артеріальний тиск, виявляють позитивний ефект при лікуванні захворювань серцево-судинної системи, кандидозу, екземи та псоріазу, сприяють трансмісії нервових імпульсів та нормальному функціонуванню головного мозку [3, 12].

Відомо, що ліолева та ліноленова кислоти не синтезуються в організмі та відносяться до незамінних (есенціальних) кислот, протидіють процесам перикисного окиснення ліпідів (ПОЛ), забезпечують рухливість клітинних мембран, виконання їх функцій, що є важливим фактором у профілактиці та лікуванні серцево-судинних патологій [5, 9]. Завдяки міжмолекулярній взаємодії з ненасиченими жирними кислотами в ліпопротеїнових мембранах клітин та субклітинних органел локалізуються біогенні мембранопротектори — токоферолі. Вони також входять до складу ліпофільної фракції рослинних організмів та представляють собою суму ізомерів вітаміну Е: α1-, α2-, β-, γ- та δ-токоферолі [4, 13].

Біологічна активність вітаміну Е базується на здатності утворювати стійкі вільні радикали в результаті відщеплення атому водню від гідроксильної групи. Ці радикали можуть вступати у взаємодію з вільними радикалами, що беруть участь в утворенні органічних пероксидів. Тим самим вітамін Е запобігає окисненню ненасичених ліпідів та руйнуванню біологічної мембрани [1, 7]. Вітамін Е блокує активність важливого сигнального ферменту протеїнкінази С у тромбоцитах та гладком'язових клітинах судин, що обумовлює антитромботичний та гіпотензивний ефект токоферолів [10, 14]. Застосовують вітамін Е у вигляді α-токоферилацетату для лікування м'язової дистрофії, при загрозі викидня, порушенні функцій статевих залоз; він покращує процес засвоєння інших вітамінів з їжі; під впливом його дії на мембранні ферменти відновлюється чутливість клітин до інсуліну, порушена у більшості кардіологічних хворих [8, 11]. На відміну від α-токоферолу β-, γ- та δ-токоферолі мають більш низьку антиоксидантну активність [4].

Матеріали та методи

Жирнокислотний склад ліпофільної фракції малини звичайної аналізували методом газорідинної хроматографії на газорідинному хроматографі "Хром-5" [6].

Склад токоферолів аналізували за наступною методикою. До 100 мг проби додавали 2 мл етанолу, змішували та додавали 3 мл гексану, центрифугували при 3000 об/хв, відбирали гексановий шар у шприц з двоокисом кремнію для видалення домішок. Шприц промивали ізооктаном. Після цього токоферолі елюювали 10% розчином етилацетату в ізооктані та концентрували в роторному випарювальнику при низькій температурі. Швидкість протоку колонки — біля 2 мл/хв.

Залишок переносили до реакційної пробірки об'ємом 30 мл, куди поміщали 5 мл хлороформу, 0,2 мл гексаметилдисилазану з 5 краплями триметіохлорасилану в якості каталізатора. Реакційну суміш випарювали до сухого залишку у потоці газообразного азоту та екстрагували сумішшю гексан-хлороформ-метанолу (10:10:1). Далі відбирали хлороформний шар та переносили його в цент-

Таблиця 1
Результати газохроматографічного аналізу токоферолів

Найменування токоферолу	Вміст токоферолів, мг/100мг		
	листя малини	пагони малини	корені малини
δ-токоферол	1,0	1,25	1,55
β+γ-токоферол	1,4	3,40	3,80
α1-токоферол	5,0	2,20	1,90
α2-токоферол	0,7	0,35	0,25

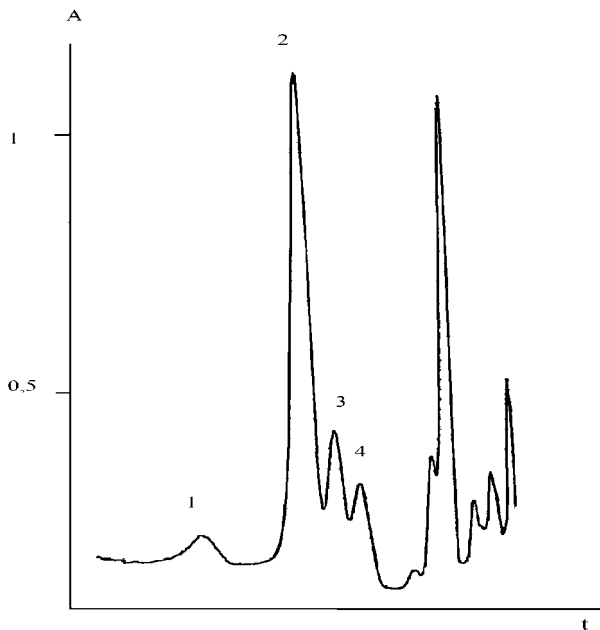


Рис. 1. Газова хроматограма токоферолів ліпофільної фракції пагонів малини. 1 — α-токоферилхінон+α-токоферолгідрохінон; 2 — α-токоферол; 3 — β- та γ-токоферол; 4 — δ-токоферол.

Таблиця 2
Жирнокислотний склад ліпофільної фракції малини звичайної

Жирні кислоти	Вуглецевий скелет жирних кислот	Вміст жирних кислот, мг/100мг		
		листя малини	пагони малини	корені малини
Монодеканова	C _{10:0}	0,06	0,03	0,03
Лауринова	C _{12:0}	0,18	0,03	0,04
Міристинова	C _{14:0}	0,12	0,06	0,05
Пальмітинова	C _{16:0}	4,50	2,50	1,70
Гептадеценава	C _{17:0}	0,30	Сліди	0,13
Стеаринова	C _{18:0}	0,95	0,95	0,25
Олеїнова	C _{18:1}	0,85	1,40	1,60
Лінолева	C _{18:2}	5,00	5,90	5,50
Ліноленова	C _{18:3}	21,00	5,00	3,50
Арахінова	C _{20:0}	1,30	—	—

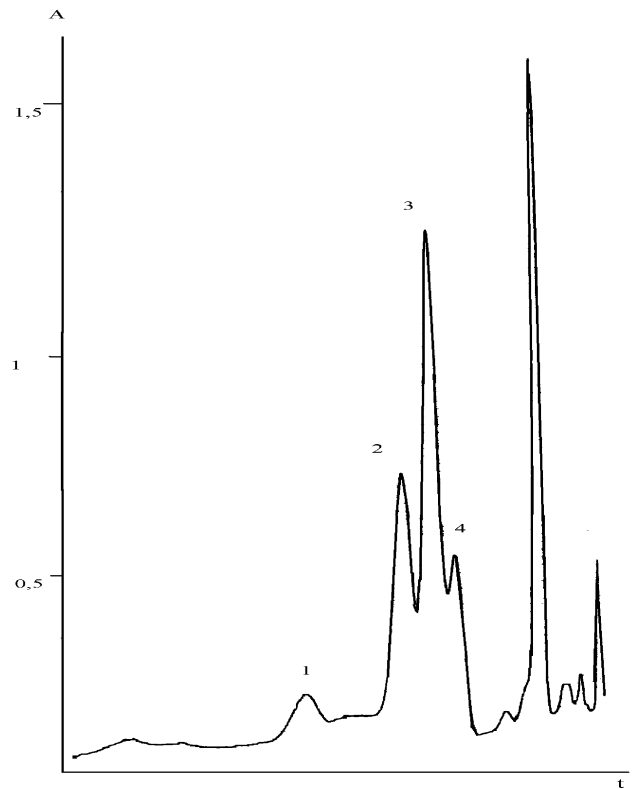


Рис. 2. Газова хроматограма токоферолів ліпофільної фракції листя малини. 1 — α-токоферилхінон+α-токоферолгідрохінон; 2 — α-токоферол; 3 — β- та γ-токоферол; 4 — δ-токоферол.

рифужну пробірку, в якій випарювали розчин досуха, а після цього розчиняли в 1-3 мл гексану з метою газохроматографічного аналізу.

Умови аналізу: колонка довжиною 2,6 м, заповнена твердим носієм "Інертон-супер" з діаметром частинок 0,15 мм², дезактивованого гексаметилдисалазану, на які нанесена нерухома фаза ОУ-17 в кількості 3%. Аналіз виконували при температурі 190°C. Температура нагрівання жароіонізованого детектора — 240°C. Швидкість газуносія азоту високої частоти — 40 мл/хв.

Кількісний аналіз проводили за часом виходу кожної сполуки окремо та по калібрувальній суміші чистих стандартних токоферолів.

Результати та їх обговорення

Результати вивчення жирнокислотного складу та токоферолів листя, пагонів і коріння малини звичайної представлені в табл. 1 та 2.

Як видно з табл. 1 та рис. 1, 2, 3, склад токоферолів в усіх досліджуваних частинах малини звичайної представлений сумішшю ізомерів вітаміну Е: α1-, α2-, β-, γ- та δ-токоферолами. У листі домінуючим є α1-токоферол, у корінні та пагонах — сума β- та γ-токоферолів.

З табл. 2 та рис. 4, 5, 6 видно, що в ліпофільних екстрактах досліджуваних органів рослини містяться монодеканова, лауринова, міристинова, пальмітинова, гептадеценава, стеаринова, олеїнова, лінолева та ліноленова кислоти. У листі також знайдено арахісову кислоту, саме у листі в най-

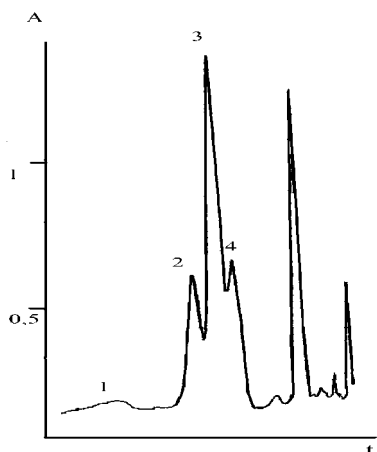


Рис. 3. Газова хроматограма токоферолів ліпофільної фракції коріння малини. 1 — α -токоферилхінон+ α -токоферолгідрохінон; 2 — α -токоферол, 3 — β - та γ -токофероли; 4 — δ -токоферол.

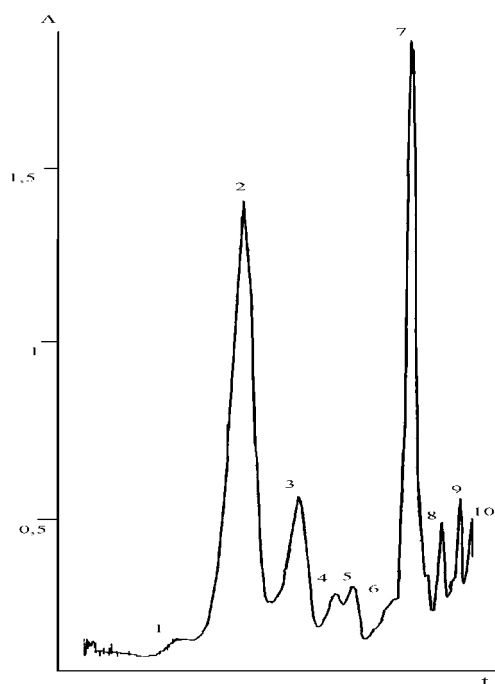


Рис. 5. Хроматограма метилових ефірів жирних кислот ліпофільної фракції листа малини. 1 — арахінова; 2 — ліноленова; 3 — лінолева; 4 — олеїнова; 5 — стеаринова; 6 — гептадеценава; 7 — пальмітинова; 8 — міристинова; 9 — лауринова; 10 — монодеканова кислоти.

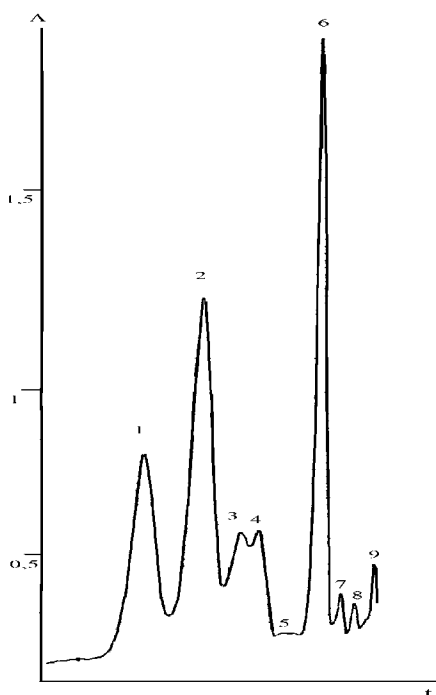


Рис. 4. Хроматограма метилових ефірів жирних кислот ліпофільної фракції пагонів малини. 1 — ліноленова, 2-лінолева, 3-олеїнова; 4 — стеаринова; 5 — гептадеценава; 6 — пальмітинова; 7 — міристинова; 8 — лауринова; 9 — монодеканова кислоти.

більшій кількості міститься ліноленова кислота, в пагонах та корінні — лінолева.

ВИСНОВОК

У ліпофільних екстрактах малини звичайної переважають ненасичені жирні кислоти та міститься достатньо велика кількість вітаміну Е, що дає можливість рекомендувати його для подальшого поглибленого вивчення та створення нових лікарських і косметичних засобів.

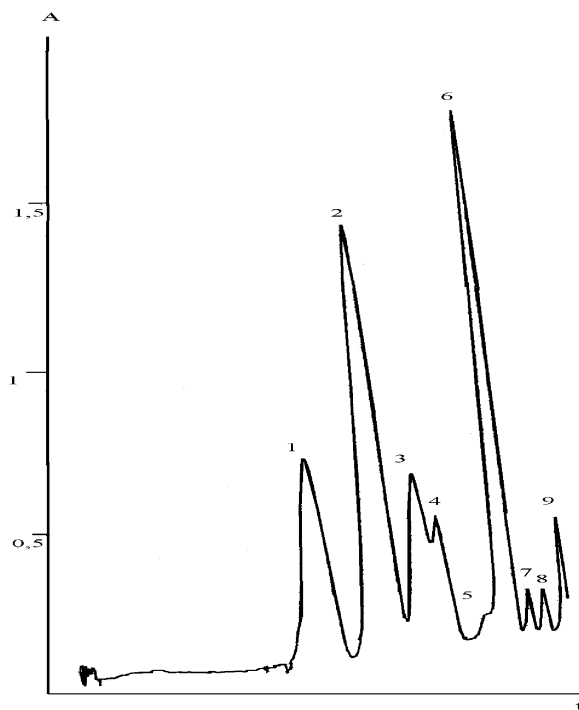


Рис. 6. Хроматограма метилових ефірів жирних кислот ліпофільної фракції коріння малини. 1 — ліноленова; 2 — лінолева; 3 — олеїнова; 4 — стеаринова; 5 — гептадеценава; 6 — пальмітинова; 7 — міристинова; 8 — лауринова; 9 — монодеканова кислоти.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гусакова С.Д., Хулибанова З.А. // *Химия природных соединений*. — 1998. — №4. — С. 437-447.

2. Кисличенко В.С., Новосел Е.Н., Кузнецова В.Ю. и др. // *Химия природных соединений*. — 2006. — №2. — С. 182-183.
3. Ковальов В.М., Бородіна Н.В. // *Вісник фармації*. — 2003. — №4 (36). — С. 55-59.
4. Кнудянци И.Л. *Химическая энциклопедия*. — М.: Советская энциклопедия, 1988. — 623 с.
5. Никитюк В.Г., Привалова Э.Г. // *Провизор*. — 1999. — №13. — С. 36-37.
6. Шевцов И.Н., Журавель И.А., Кисличенко В.С. // *Медицина хімія*. — 2006. — №1. — С. 74-75.
7. *European Pharmacopoeia*. — 4-th ed. — Strasbourg, 2001. — 2416 p.
8. Harbone I.B., Mambry T.I. — London, New York: Pergamon Press, 1982. — 744 p.
9. Keaney J.F., Simon D.I., Freedman J.E. // *FASEB J*. — 1999. — Vol. 13, Is. 9. — P. 965-975.
10. Leger C. // *Ann. Biol. Clin. (Paris)*. — 2000. — Vol. 58. — №5. — P. 527-540.
11. *Roles of antioxidant vitamins in chronic disease prevention: 85th AOCS Annu. Met. and Relat Mater.* — 1994. — Vol. 5, №4. — P. 487.
12. Slethen K., Kolbery I., Michaelsen T. // *Febs. Letters*. — 1983. — Vol. 156, №2. — 253 p.
13. Wagner K.H., Elmandfa I. // *Eur. J. of Lipid Sci. and Technol.* — 2000. — Vol. 102. — P. 624-629; Vol. 156, №2. — 253 p.
14. *WHO Monographs on selected medicinal plants / World Health Organization*. — Geneva, 2002. — Vol. 2. — 357 p.

УДК 577.115.3:577.161.3:582.734.4

ИЗУЧЕНИЕ СОСТАВА ТОКОФЕРОЛОВ И ЖИРНЫХ КИСЛОТ RUBUS IDAEUS

С.А.Мамедова, И.А.Журавель, А.И.Павлий

Приведены результаты изучения состава токоферолов и жирных кислот липофильной фракции листьев, побегов и корней малины обыкновенной. В наибольшем количестве в листьях содержится линоленовая кислота, в побегах и корнях — линолевая. Среди изомеров витамина Е малины в корнях и побегах доминирующим является сумма β- и γ-токоферолов, в листьях — α₁-токоферол.

UDC 577.115.3:577.161.3:582.734.4

THE STUDY OF TOCOFEROLS AND FATTY ACIDS COMPOSITION OF RUBUS IDAEUS

S.A.Mamedova, I.A.Zhuravel, A.I.Pavliy

The results of studying the composition of fatty acids and tocoferols of the lipophilic fraction from leaves, stems and roots of *Rubus idaeus* are considered in the article. Linoleic acid prevails in leaves, and linolic acid is contained in stems and roots. Among the isomers of vitamin E in roots and stems of raspberry the sum of β- and γ-tocopherols is dominant, and α₁-tocopherol is found in leaves.

ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

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

УДК 615.451.16 : 615.014.24 : 615.014.41

РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ НАСТОЙКИ “РАВІСОЛ” ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ПОКАЗНИКІВ ЯКОСТІ У ПРОЦЕСІ ЗБЕРІГАННЯ

О.І.Тихонов, С.І.Трутаєв

Національний фармацевтичний університет

Розроблено оптимальну технологію настойки під умовною назвою “Равісол”. Проведено дослідження фізико-хімічних властивостей (вмісту сухого залишку, відносної густини, важких металів), якісного складу (поліфенольних сполук, катехинів, флавоноїдів, сапонинів) та кількісного вмісту (суми флавоноїдів, суми поліфенольних сполук та спирту етилового) біологічно активних речовин, що входять до складу розробленого препарату. Вивчено стабільність, умови зберігання та термін придатності настойки. Результати експериментальних досліджень статистично оброблені та внесені до проекту аналітичної нормативної документації на розроблений препарат.

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) продовжують залишатися основною причиною смертності у всьому світі. Сьогодні велике значення надається терапії, спрямованій на попередження ускладнень, пов'язаних із атеросклерозом та його наслідками інфарктом міокарда та інсультом [4]. В європейських країнах економічні збитки, які пов'язані з ССЗ, досягли у 2005 році 169 млрд євро, з яких 105 млрд склали затрати на їх лікування, а 64 млрд — на втрати, понесені у результаті зниження працездатності і ранньої смерті хворих [3, 8]. На наукових сесіях американської колегії кардіології (2007 р.) були представлені дані, які свідчать, що прямі збитки світового суспільства від ССЗ складають більш ніж 400 млрд на рік. За деякими даними кожні 26 секунд у світі трапляється один інфаркт міокарда, а кожні 40 секунд — один інсульт.

У більшості розвинутих країн (США, Фінляндія, Великобританія, Швеція) в останні десятиріччя були прийняті державні програми з профілактики та лікування ССЗ, що дало змогу знизити серцево-судинну смертність більш ніж на 50% [3, 8]. В Австралії у 2000 році від ішемічної

хвороби серця померла 26521 людина, що склало біля 21% від загальної смертності [9].

Нині атеросклероз у цивілізованих країнах настільки поширений, що йдеться мова про епідемію вказаної патології. Люди знаходяться під впливом захворювання на СНІД, туберкульоз, рак, але наразі близько 30% населення земної кулі помирає від різноманітних проявів атеротромбозу, насамперед інсульту та інфаркту. Відомо, що хронічне порушення обміну ліпідів і ліпопротеїдів, патологічні зміни у системі гемостазу, гіпергомоцистеїнемія разом з такими незалежними чинниками ризику як вік та генетична спадковість спричиняють формування атеросклеротичного, а згодом і атеротромботичного стану організму. Атеротромбоз вважають одним із ускладнень атеросклерозу, оскільки ця патологія характеризується раптовим руйнуванням атеросклеротичної бляшки, що призводить до активізації тромбоцитів і формування тромбу [6].

У зв'язку з різноманітними проявами та ускладненнями, такими як ішемія міокарда (ІМ), ішемічна хвороба серця (ІХС), порушення кровообігу головного мозку, кінцівок, органів черевної порожнини атеросклероз займає перше місце з причин захворюваності, втрати працездатності, інвалідності, смертності, випереджає онкологічні, інфекційні захворювання, травми та інші захворювання.

Більше того, спостерігаються тривожні тенденції у розвитку цієї хвороби. По-перше, якщо раніше різні прояви вказаної патології найчастіше зустрічались у людей похилого віку, то зараз атеросклероз значно помолодшав [2, 5]: в останні роки він все частіше уражає людей більш молодого віку. Якщо у 50-60-х роках минулого століття ІМ у чоловіків віком 40-50 років зустрічався значно рідше, то зараз це явище стало повсякденним. Крім того, зараз ІМ у віці 30-40 років у сильній статі навіть не викликає здивування, а зі 100

Таблиця

Результати аналізу настойки "Равісол" у процесі зберігання*

Серія	№	Дата аналізу	Опис	Відносна густина	Важкі метали <0,001%	Сухий залишок	Вміст суми флавоноїдів	Вміст суми поліфенольних сполук	Вміст спирту	Термін
010906	1	11.09.06	Прозора рідина жовто-коричневого кольору, має приємний ароматний запах	0,9522±0,0005	відп.	2,3724±0,0048	0,1517±0,0007	0,1604±0,0014	39,64±0,17	—
	2	12.03.07		0,9522±0,0005	відп.	2,3704±0,0048	0,1521±0,0005	0,1558±0,0021	39,58±0,18	6 міс.
	3	10.09.07		0,9520±0	відп.	2,3704±0,0059	0,1519±0,0003	0,1581±0,0014	39,60±0,12	12 міс.
	4	10.03.08		0,9524±0,0007	відп.	2,3708±0,0067	0,1518±0,0005	0,1621±0,0030	39,62±0,05	18 міс.
	5	8.09.08		0,9522±0,0005	відп.	2,3696±0,0075	0,1519±0,0005	0,1605±0,0023	39,54±0,07	24 міс.
	6	8.12.08		0,9520±0	відп.	2,3704±0,0079	0,1520±0,0004	0,1583±0,0021	39,58±0,10	27 міс.
020906	1	18.09.06	Прозора рідина жовто-коричневого кольору, має приємний ароматний запах	0,9528±0,0005	відп.	2,4172±0,0057	0,1459±0,0005	0,1484±0,0029	39,26±0,14	—
	2	19.03.07		0,9526±0,0007	відп.	2,4156±0,0098	0,1461±0,0006	0,1453±0,0014	39,30±0,09	6 міс.
	3	17.09.07		0,9530±0	відп.	2,4164±0,0107	0,1458±0,0004	0,1463±0,0014	39,28±0,10	12 міс.
	4	17.03.08		0,9528±0,0005	відп.	2,4164±0,0075	0,1462±0,0003	0,1491±0,0021	39,34±0,11	18 міс.
	5	15.09.08		0,9528±0,0005	відп.	2,4192±0,0060	0,1460±0,0006	0,1481±0,0029	39,30±0,09	24 міс.
	6	15.12.08		0,9530±0	відп.	2,4176±0,0069	0,1459±0,0004	0,1473±0,0014	39,24±0,07	27 міс.
030906	1	25.09.06	Прозора рідина жовто-коричневого кольору, має приємний ароматний запах	0,9530±0	відп.	2,4600±0,0055	0,1574±0,0008	0,1390±0,0012	39,36±0,14	—
	2	26.03.07		0,9530±0	відп.	2,4596±0,0064	0,1577±0,0007	0,1426±0,0014	39,38±0,16	6 міс.
	3	24.09.07		0,9530±0	відп.	2,4568±0,0071	0,1574±0,0007	0,1407±0,0014	39,42±0,10	12 міс.
	4	24.03.08		0,9528±0,0005	відп.	2,4584±0,0071	0,1572±0,0006	0,1418±0,0023	39,42±0,16	18 міс.
	5	22.09.08		0,9532±0,0005	відп.	2,4572±0,0082	0,1573±0,0006	0,1396±0,0021	39,40±0,12	24 міс.
	6	22.12.08		0,9530±0	відп.	2,4592±0,0071	0,1571±0,0006	0,1424±0,0012	39,34±0,14	27 міс.
040906	1	2.10.06	Прозора рідина жовто-коричневого кольору, має приємний ароматний запах	0,9522±0,0005	відп.	2,3320±0,0050	0,1418±0,0004	0,1498±0,0018	39,60±0,09	—
	2	2.04.07		0,9524±0,0007	відп.	2,3272±0,0060	0,1420±0,0004	0,1504±0,0023	39,62±0,10	6 міс.
	3	1.10.07		0,9522±0,0005	відп.	2,3304±0,0069	0,1421±0,0004	0,1496±0,0012	39,64±0,11	12 міс.
	4	31.03.08		0,9522±0,0005	відп.	2,3264±0,0048	0,1419±0,0004	0,1508±0,0018	39,64±0,07	18 міс.
	5	29.09.08		0,9522±0,0005	відп.	2,3304±0,0064	0,1420±0,0004	0,1499±0,0022	39,62±0,10	24 міс.
	6	5.01.09		0,9522±0,0005	відп.	2,3304±0,0057	0,1419±0,0004	0,1501±0,0026	39,66±0,07	27 міс.
050906	1	9.10.06	Прозора рідина жовто-коричневого кольору, має приємний ароматний запах	0,9536±0,0007	відп.	2,5228±0,0045	0,1578±0,0007	0,1382±0,0023	39,50±0,12	—
	2	9.04.07		0,9538±0,0005	відп.	2,5208±0,0051	0,1572±0,0006	0,1384±0,0011	39,52±0,14	6 міс.
	3	8.10.07		0,9540±0,0009	відп.	2,5188±0,0048	0,1580±0,0006	0,1372±0,0022	39,48±0,14	12 міс.
	4	7.04.08		0,9538±0,0005	відп.	2,5204±0,0054	0,1576±0,0006	0,1380±0,0026	39,56±0,07	18 міс.
	5	6.10.08		0,9538±0,0005	відп.	2,5212±0,0038	0,1580±0,0004	0,1396±0,0014	39,50±0,12	24 міс.
	6	12.01.09		0,9544±0,0007	відп.	2,5220±0,0063	0,1571±0,0004	0,1382±0,0014	39,56±0,14	27 міс.

Примітка. Настойка зберігалась у флаконах по 100 мл з темного скла в захищеному від світла місці при температурі $18\pm 2^{\circ}\text{C}$. * — Якісний аналіз на поліфенольні сполуки, катехіни, флавоноїди, сапоніни у всіх випробуваннях показав позитивний результат.

чоловіків, які померли у цьому віці, близько 15 гинуть від ІМ.

По-друге, якщо раніше атеросклероз був сумною привілеєю чоловіків, то зараз спостерігається чітко виражена тенденція у порівнянні до жінок.

За даними патологоанатомічних досліджень ураження судин атеросклерозом у літніх людей спостерігається майже у 99-100% [2].

Високу гіполіпідемічну активність мають засоби, які вибірково пригнічують синтез холестерину в печінці і які отримали назву "статини". Зараз вони є безперечним лідером при лікуванні атеросклерозу. Їх призначають у всіх країнах світу, і цей показник зростає на 16-20% щорічно. Необхідно відмітити, що зниження ризику смерті у хворих, які приймають постійно статини, складає 30-40% [7, 13, 18, 19].

На теперішній час значний інтерес становлять лікарські засоби рослинного походження, які відрізняються можливістю тривалого застосування і не чинять ускладнень та побічних явищ [1, 14, 15,

17, 20]. Однак, на фармацевтичному ринку України майже немає фітопрепаратів для лікування вказаної патології. У зв'язку з цим є доцільним розробити склад та технологію нового природного препарату у вигляді складної настойки під умовною назвою "Равісол", яка складається з 7-ми видів лікарських рослин та має багатий вміст біологічно активних речовин, спрямованих на лікування атеросклерозу.

Експериментальна частина

Метою даної роботи стала розробка оптимальної технології препарату "Равісол" та вивчення і статистична обробка результатів показників якості та стабільності у процесі зберігання досліджуваної настойки.

Настойку "Равісол" отримували в заводських умовах методом мацерації. Як екстрагент використовували водно-спиртову суміш у концентрації 40%. Співвідношення сировина : екстрагент складало 1:10.

Пагони та листя омели білої, траву хвоща польового, квіти конюшини лучної, траву барвінка малого подрібнювали окремо у подрібнювачі роторному. Плоди софори японської, насіння гіркокаштану звичайного, плоди глоду подрібнювали на мікрмлині молотковому.

Подрібнену сировину просіювали крізь сито з діаметром отворів 7 мм та завантажували у мацераційний бак. Екстрагування ЛРС проводили при кімнатній температурі у захищеному від світла місці. Попередніми експериментальними дослідженнями було встановлено оптимальний час настоювання сировини, який складає 48 год. По закінченню встановленого часу отриману витяжку зливали, за допомогою вакууму зі шроту витягували залишки екстрагента і додавали до отриманої рідини. Відстоювали в темному місці при $t +8 - +10^{\circ}\text{C}$ протягом 48 год, після чого брали першу пробу для аналізу, яка містила у собі наступні показники: визначення сухого залишку, спирту етилового, вміст суми флавоноїдів та відносна густина. Після отримання позитивних результатів настойку фасували у флакони з темного скла з пробкою і кришкою, які поміщали на зберігання у темне місце при кімнатній температурі.

Технологію виготовлення настойки апробовано в умовах виробництва ВАТ “ХФЗ “Червона зірка”, м. Харків. Технологічна блок-схема представлена на рис.

Контроль якості складної настойки “Равісол” та її стабільність у процесі зберігання проводили за наступними показниками: опис, відносна густина, ідентифікація (поліфенольні сполуки, флавоноїди, катехіни, сапоніни), важкі метали та кількісний аналіз (сухий залишок, вміст суми флавоноїдів, суми поліфенольних сполук та етанолу). Визначення та статистичну обробку одержаних результатів проводили згідно з методиками, викладеними в ДФУ 2001 р., та ДФУ 2004 р. (Доповнення 1).

Експериментальні дані представлені у таблиці.

Результати та їх обговорення

Опис. За зовнішнім виглядом досліджувана настойка “Равісол” є прозорою рідиною від жовтокоричневого до коричневого кольору і має приємний ароматний запах. При зберіганні допускається випадання осаду.

Відносна густина. Визначали за ДФУ, 2001 р., 2.2.5, N, метод 2.

Важкі метали. Не більше 0,001% (ДФУ, 2001 р., 2.4.8, метод А).

Якісний аналіз

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

Катехіни: У реакції препарату з реактивом Штала при нагріванні ($t 110^{\circ}\text{C}$) протягом 5-10 хв з'яв-

ляється червоно-малинове забарвлення розчину, характерне для катехінів.

Флавоноїди. У реакції препарату з 40% спиртом етиловим та 3% розчином алюмінію хлориду в 96% етанолі при розгляданні через 10 хв в УФ-світлі при довжині хвилі 365 нм з'являється жовто-зелена флуоресценція, характерна для флавоноїдів.

Сапоніни. При струшуванні препарату з водою з'являється піна.

Кількісний аналіз

Сухий залишок. Визначали за ДФУ, 2001 р., загальна стаття “Настойки”.

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

Вміст суми флавоноїдів (X) у відсотках в препараті у перерахунку на рутин обчислювали за формулою:

$$X = \frac{A \cdot 50}{200},$$

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

Вміст суми поліфенольних сполук. 2 мл препарату поміщали у конічну колбу місткістю 1,0 л, додавали 750 мл води Р, 25 мл розчину індигосульфокислоти і титрували при постійному перемішуванні 0,02 М розчином калію перманганату до золотистого забарвлення.

Паралельно проводили контрольний дослід.

Вміст суми поліфенольних сполук у препараті (X) у перерахунку на танін у відсотках розраховували за формулою:

$$X = \frac{(V_1 - V_0) \cdot k \cdot 0,004157 \cdot 100}{2},$$

де: V_1 — об'єм 0,02 М розчину калію перманганату, витрачений на титрування випробовуваного розчину, у мл;

V_0 — об'єм 0,02 М розчину калію перманганату, витрачений на титрування у контрольному досліді, у мл;

0,004157 — кількість поліфенольних сполук, у перерахунку на танін, яка еквівалентна 1 мл 0,02 М розчину калію перманганату, у г;

k — коефіцієнт поправки до концентрації 0,02 М розчину калію перманганату.

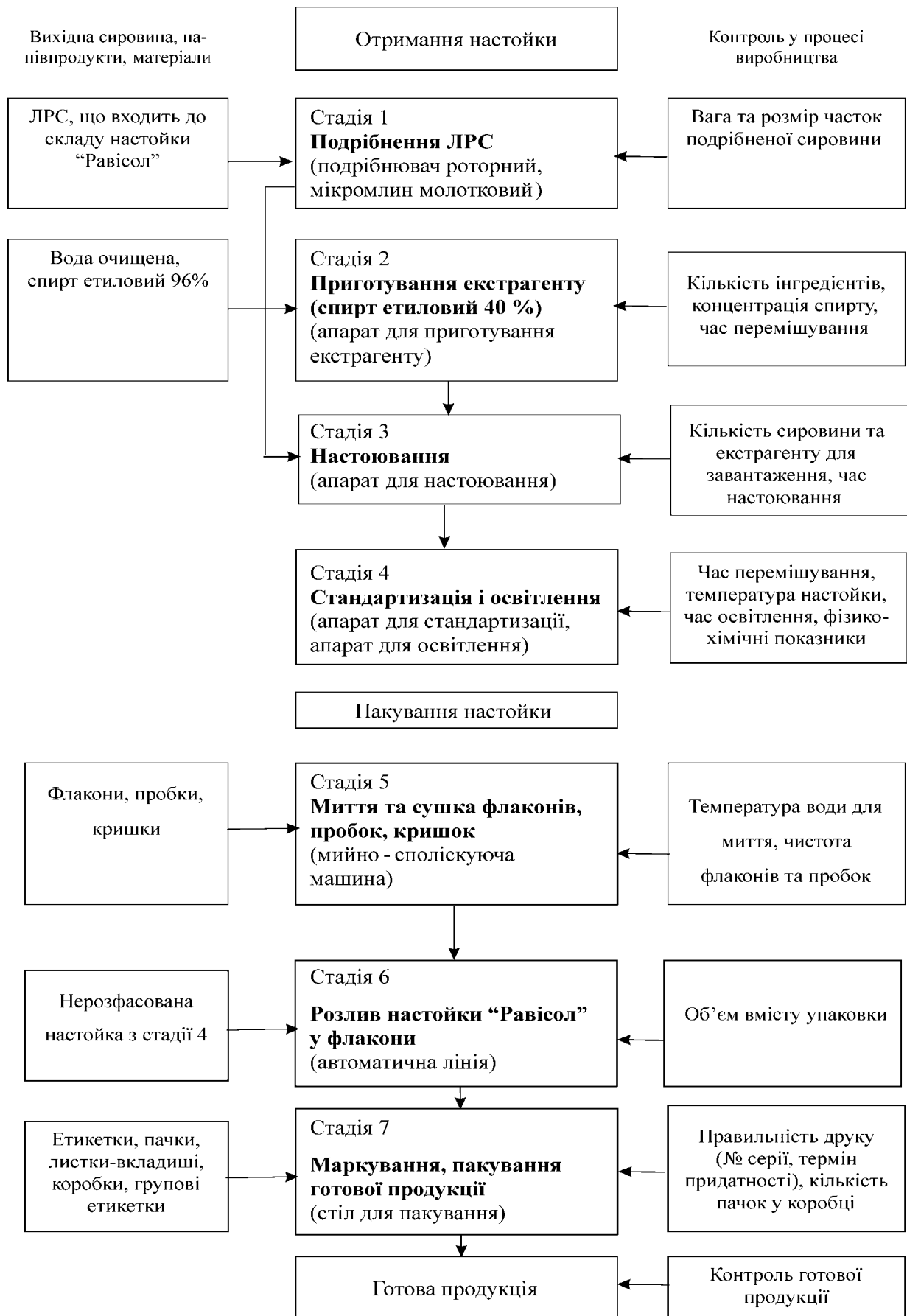


Рис. Технологічна схема виробництва настойки "Равісол"

Вміст спирту етилового. Випробовування проводили відповідно до вимог ДФУ, 2.9.10. Пікнометричний метод.

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

$$X = \frac{50 \cdot a}{b},$$

де: 50 — об'єм відгону, мл;

a — вміст етанолу, у відсотках за об'ємом;

b — об'єм препарату, відібраний для відгону, мл (V = 50 мл).

ВИСНОВКИ

1. Розроблено оптимальну технологію складної настойки "Равісол", яку апробовано в умовах виробництва ВАТ "ХФЗ "Червона зірка", м. Харків.

2. Проведено фізико-хімічні дослідження, підтверджено якісний склад та кількісний вміст біологічно активних речовин, що входять до складу досліджуваного препарату у процесі зберігання, та статистично оброблено результати досліджень.

3. Вивчено стабільність, умови зберігання та термін придатності розробленого препарату, який складає 2 роки (термін спостереження — 2 роки 3 міс.).

ЛІТЕРАТУРА

1. Белая И.М., Дунаев В.В., Тишкин В.С. // *Вісник фармації*. — 1999. — №2 (20). — С. 144-146.
2. Бут С.А. // *Ліки України*. — 2004. — №11. — С. 9-11.
3. Котко Д.М., Назар П.С. // *Фітотерапія*. — 2008. — №1. — С. 11-13.
4. Кухарчук В.В. // *Фарматека*. — 2007. — №3. — С. 47-50.
5. Кухарчук В.В. // *Вісник фармакол. та фармації*. — 2008. — №5. — С. 44-49.
6. Соколік В.В., Чурсіна В.С., Божко Г.Х. // *Укр. терапевт. журн.* — 2007. — №2. — С. 53-56.
7. Столетов Ю.В., Белик Г.В. // *Провизор*. — 2007. — №10. — С. 16-17.
8. Суєков А.В. // *Фарматека*. — 2007. — №8/9. — С. 16-21.
9. Фиона Вайт, Лексин Ванг // *Провизор*. — 2007. — №18. — С. 27-29.
10. Ascaso G.F. // *Drugs*. — 2004. — №4. — P.299-314.
11. Cannon C.P., Braunwald E., McCabe C.H. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — №350. — P. 1495-1504.
12. Hansson L., Hedner T., Lindholm L. et al. // *Blood press.* — 1997. — №6. — P. 365-367.
13. Jialal I., Devaraj S., Venugopal S. // *Hypertension*. — 2004. — №44. — P. 6-11.
14. Males Z., Zuntar I., Nigovic B. et al. // *Acta Pharm.* — 2003. — №53. — P. 139-144.
15. Middleton E. // *Intern. G. Pharmacognosy*. — 2000. — №4. — P. 673-751.
16. Nissen S., Tuzcu E. // *Jama*. — 2004. — №291. — P. 1071-1080.
17. Rice-Evans C.A., Miller N.J., Papanga G. // *Biol. med.* — 1996. — №20. — P. 933-956.
18. Sacks F., Preffer M. // *N. Engl. J. Med.* — 1996. — №335. — P. 1001-1009.
19. Shepherd J., Cobbe S.M., Isles C.G. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — №333. — P. 1301-1307.
20. Zelgan Males, Misko Plazibat, Vera Bilusic Vundac, Irena Zuntar // *Acta Pharm.* — 2006. — №56. — P. 245-250.

УДК 615.451.16 : 615.014.24 : 615.014.41

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ НАСТОЙКИ "РАВИСОЛ" И ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА В ПРОЦЕССЕ ХРАНЕНИЯ

А.И.Тихонов, С.И.Трутаев

Разработана оптимальная технология настойки под условным названием "Рависол". Проведены исследования физико-химических свойств (содержание сухого остатка, относительной плотности, тяжелых металлов), качественного состава (полифенольных соединений, катехинов, флавоноидов, сапонинов) и количественного содержания (суммы флавоноидов, суммы полифенольных соединений и спирта этилового) биологически активных веществ, которые входят в состав разработанного препарата. Изучено стабильность, условия хранения и срок годности настойки. Результаты экспериментальных исследований статистически обработаны и внесены в проект аналитической нормативной документации на разработанный препарат.

UDC 615.451.16 : 615.014.24 : 615.014.41

DEVELOPMENT TECHNOLOGY'S OF TINCTURE "RAVISOL" AND DEFINITION OF PARAMETERS QUALITY'S DURING STORAGE

A.I.Tikhonov, S.I.Trutaev

The optimum technology of tincture under the conditional name "Ravisol" is developed. Are carried out researches of physical and chemical properties (the maintenance of the dry rest, relative density, heavy metals), qualitative structure (polyphenolic connections, catechols, flavonoids, saponins) and the quantitative maintenance (the sums flavonoids, the sums of polyphenolic connections and spirit ethyl) biologically active substances which are a part of the developed preparation. It is studied stability, conditions of storage and working life of tincture. Results of experimental researches are statistically processed and brought in the project of the analytical normative documentation on the developed preparation.

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

УДК 615.454:54.03.04:687.55

ОСОБЛИВОСТІ ОТРИМАННЯ ГЕЛІВ, УТВОРЕНИХ ЗА ДОПОМОГОЮ ПОЛІМЕРНОЇ КОМПОЗИЦІЇ “SALCARE-80”

І.І.Баранова

Національний фармацевтичний університет

За допомогою проведених реологічних, фізико-хімічних досліджень нами був вивчений сучасний гелеутворювач синтетичного походження: стеарат-10 еліловий ефір/акриловий сополімер (Salcare-80). Виявлено, що для отримання гелів необхідно додавання нейтралізуючих агентів. Вивчено вплив природи і концентрації наступних нейтралізуючих агентів: натрію і калію гідроксидів, аміаку на реологічні властивості гелів. Відмічено, що стабільні гелі були отримані в інтервалі рН від 6 до 11. Даний гелеутворювач рекомендовано використовувати при розробці депіляторів, піномийних косметичних засобів.

Кожного року номенклатура гелеутворювачів постійно збільшується, стабільним попитом користуються як гелеутворювачі природного (натрію альгінат, ксантанова та гуарова камеді), так і напів- і синтетичного походження (гідроксіетилцелюлоза, ПВП) [1, 2, 3, 6, 7, 8, 11, 14, 15].

Експериментальна частина

В якості об'єкта дослідження нами був використаний сучасний гелеутворювач фірми “Ciba” стеарат-10 еліловий ефір/акриловий сополімер, (“Salcare-80”), а також гелеві системи на його основі [4, 9, 10, 12, 13].

Дослідження реологічних показників проводили на віскозиметрі BROOKFIELD DV-II + PRO (США), використовували шпіндель SC 4-21. Вимірювали наступні показники: структурну в'язкість, η (Па · с), напруження зсуву τ_r (Па), швидкість зсуву $D\dot{\gamma}$ або $\dot{\gamma}$ (s^{-1}). Реологічні дослідження проводили у діапазоні температур від 13°C до 30°C, які фіксувалися датчиком, підключеним до камери зі зразком [5].

Результати та їх обговорення

У початковому стані Salcare-80, що вивчається, є непрозорою рідиною молочного кольору (рН 3), яку розчиняли у воді очищеній і зразу ж нейтралізували обраними лугами до отримання прозорих в'язких систем (рН 6 і вище). Встановлено, що значною перевагою даної речовини є те, що для отримання гелів на основі Salcare-80 не треба витрачати час для диспергування і набухання (як

для більшості гелеутворювачів), що пов'язано з комплексною природою даного полімера.

Як видно з даних табл., процес гелеутворення при постійній концентрації нейтралізуючого агента залежить від концентрації гелеутворювача. Необхідно відмітити, що гелеві системи утворювалися при концентрації Salcare 80 від 3 до 7%, а при подальшому збільшенні концентрації останнього процес гелеутворення проходив неефективно: не забезпечувалася повна нейтралізація, в результаті чого утворювалася “ікроподібна” маса, причому структурна в'язкість була низькою (табл.). Як видно з даних табл., структурна в'язкість гелів зі зростанням концентрації Salcare 80 поступово збільшується, а потім знижується, причому величина рН постійно зменшується. Таким чином, збільшення концентрації Salcare-80 при постійній концентрації нейтралізатора є недоцільним.

Наступним етапом нашої роботи було вивчення впливу різних нейтралізаторів на фізико-хімічні і реологічні характеристики гелів, утворених за допомогою Salcare-80. У якості нейтралізаторів нами були обрані 10%-ні розчини натрію гідроксиду, калію гідроксиду та аміаку. Похідні амінів нами були виключені, оскільки відомо, що вони можуть мати токсичні властивості [2, 5].

Досліджувалися 5%-ні гідрогелі Salcare 80, нейтралізовані до визначеного рН розрахованою кількістю нейтралізуючих агентів. Як видно з рисунка, зі збільшенням ступеня нейтралізації полімера, що вивчався, в'язкісні характеристики усіх досліджуваних гелів спочатку зростали, а потім падали.

Порівняльний аналіз залежності структурної в'язкості від рН показав, що гідроксиди металів і аміак мають різний вплив на загущуючу спроможність комплексного полімера, що вивчається. Необхідно відмітити, що стабільні гелеві системи утворювалися при рН від 6,5 і більше. При застосуванні у якості нейтралізаторів натрію і калію гідроксиду одержували високі значення структурної в'язкості у всьому діапазоні досліджуваних значень рН. При цьому в інтервалі рН від 6,5 до 7 структурна в'язкість гелів при додаванні натрію і калію гідроксиду (10% розчини) підвищувалась

Таблиця

Залежність в'язкості розчину Salcare 80 від його концентрації*

Концентрація Salcare 80, %	1,0	2,0	3,0	4,0	5,0	6,0	7,0
Структурна в'язкість, Па·с	—	—	960	2000	4000	1640	540
pH	12,1	12,0	11,22	7,0	6,6	6,0	5,8

* — Дослідження проводили при 20°C, нейтралізували 10% р-ном натрію гідроксиду у концентрації 2%, Dr 18,6 с⁻¹.

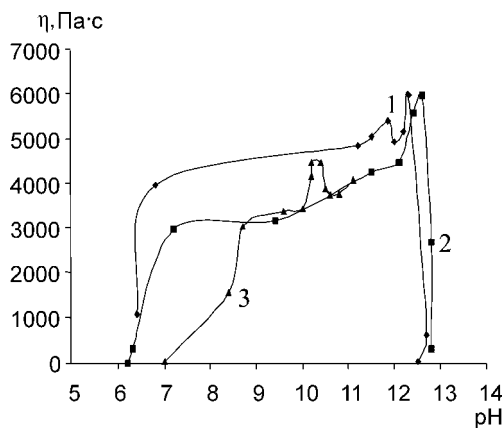


Рис. Залежність структурної в'язкості гелевих систем від pH (Salcare 80 5%, Dr 18,5 с⁻¹, 20°C): 1 — NaOH, 2 — KOH, 3 — NH₄OH).

у 3,6 і 8,8 рази, відповідно, з метою досягнення максимуму нейтралізатора. У сильнолужному середовищі (pH 12-13) спостерігався різкий спад в'язкості гелів. У широкому інтервалі значень pH від 6,5 до 11,5 структурна в'язкість основ, у яких у якості нейтралізуючого агента використовували натрію гідроксид, залишалась практично без змін, що дає можливість розробляти у майбутньому косметичні засоби, в'язкість яких можна стандартизувати у широкому інтервалі величини pH. Гелеві системи з розчином аміаку мали наднизькі

показники в'язкості. Крива залежності структурної в'язкості від pH при застосуванні амонію гідроксиду у даному випадку носила інший характер. Від pH 7 до 9,5 в'язкість різко підвищувалася (у 40 раз), далі у вузькому інтервалі pH 9,5-10,5 була найбільш стабільною і досягала максимуму тільки у сильно лужному середовищі при pH 10-11 (4500 Па·с). Що стосується більш високих значень pH від 11-12,5 (дане значення pH необхідно для отримання високоефективного депілятора), то гелі з необхідною в'язкістю (4100 Па·с) утворювалися тільки при використанні аміаку у вигляді 30% розчину.

ВИСНОВКИ

1. У результаті реологічних, фізико-хімічних і технологічних досліджень встановлено переваги та недоліки синтетичного гелеутворювача — стеарат-10 еліловий ефір/акрилового сополімеру (Salcare-80).

2. Виявлено, що за допомогою нейтралізуючих агентів можна отримати безбарвні гелеві системи різної в'язкості на основі Salcare-80.

3. Встановлено, що отримані гелеві системи стабільні в діапазоні pH від 6,0 до 12,5, що робить перспективним використання вивченого гелеутворювача при розробці косметичних засобів з лужним середовищем, наприклад, піномийних засобів, депіляторів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Баранова И.И., Запорожская С.Н. // Запорожский мед. журн. — 2008. — №4. — С. 81-84.
2. Кутц Г. Косметические кремы и эмульсии. Состав, методы получения и испытаний. — М.: Косметика и медицина, 2004. — 272 с.
3. Ляпунов Н.А., Воловик Н.В. // Фармаком. — 2001. — №2. — С. 52-61.
4. Мартин Е., Меркле Г. // SOFW (Russ. version). — 2002. — №5. — С. 38-42.
5. Пен Р.З. // Химия растит. сырья. — 2004. — №1. — С. 15-17.
6. Уинвуд Р. // SOFW (Russ. version). — 2002. — №3. — С. 22-24.
7. Хойерова Я., Стерн П. // SOFW (Russ. version). — 2001. — №2. — С. 45-50.
8. Blue L. Cosmetic ingredient. — Aulendorf: Editio Cantor Verlag, 2000. — 568 S.
9. Braun David D., Rosen Meyer R. Rheology Modifiers Handbook. Practical Use and Application. — UK: William A. Appl. Sci. Publishers, 1999. — 509 p.
10. Brummer Rediger. Rheology Essentials of Cosmetic and Food Emulsions. — UK: William Andrew. Appl. Sci. Publishers, 2006. — 180 p.
11. Dahms G.H., Zombeck // Cosmetics & Toiletries. — 1993. — №108. — P. 61-68.
12. Malkin Alexander Ya. Rheology Concepts, Methods, and Applications. — UK: William Andrew. Appl. Sci. Publishers, 2006. — 474 p.
13. Mezger Thomas G. Rheology Handbook. 2-nd. Ed. — UK: William Andrew. App. Sci. Publishers, 2006. — 299 p.

14. *Ofner Clyde M., Klech-Gelotte Cathy M. Encyclopedia of Pharmac. Technol. Gels and jellies. — 2002. — P. 1327-1344.*
15. *Penn L.E. Gel Dosage Form: Theory, Formulations and Processing. — N Y: Marcel Dekker, 1990. — P. 338-381.*

УДК 615.454:54.03.04:687.55

ОСОБЕННОСТИ ПОЛУЧЕНИЯ ГЕЛЕЙ, ОБРАЗОВАННЫХ С ПОМОЩЬЮ ПОЛИМЕРНОЙ КОМПОЗИЦИИ “SALCARE-80”

И.И.Баранова

С помощью проведенных реологических, физико-химических исследований нами был изучен современный гелеобразователь синтетического происхождения: стеарат-10 эллиловый эфир/акриловый сополимер (Salcare-80). Выявлено, что для получения гелей необходимо добавление нейтрализующих агентов. Изучено влияние природы и концентрации следующих нейтрализующих агентов: натрия и калия гидроксидов, аммиака на реологические свойства гелей. Отмечено, что стабильные гели были получены в интервале рН от 6 до 11, т.е. данный гелеобразователь особенно рекомендуется применять при разработке депиляторов, пеномоющих косметических средств.

UDC 615.454:54.03.04:687.55

THE PECULIARITIES OF PREPARING GELS OBTAINED BY THE “SALCARE-80” POLYMERIC COMPOSITION

I.I.Baranova

The modern gel former of the synthetic origin: stearate-10 ellyl ether / acryl copolymer (Salcare-80) has been studied by the rheological, physical and chemical research performed. It has been found that it is necessary to add neutralizing agents for obtaining gels. The influence of the nature and concentration of such neutralizing agents as sodium and potassium hydroxides and ammonia on the rheological properties of gels has been studied. Stable gels have been found to be obtained in the pH range from 6 to 11, i.e. the given gel former is especially recommended to apply in developing depilatories, shower and bath cosmetics.

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

УДК 615.23:616.24-008.4

ПЕРСПЕКТИВИ СТВОРЕННЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ КОМБІНОВАНИХ ПРЕПАРАТІВ У ТЕРАПІЇ ЗАХВОРЮВАНЬ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ

С.В.Степаненко, В.І.Чуєшов

Національний фармацевтичний університет

Проведено огляд літературних джерел стосовно захворюваності на хронічні обструктивні захворювання легень та показано доцільність використання комбінованих засобів для їх лікування. Запропоновано два варіанти складу комбінованого лікарського засобу для лікування хронічних обструктивних захворювань легень, що містить амброксол, кетотифен, теобромін та екстракт кореня солодки.

Запальні захворювання дихальних шляхів широко розповсюджені серед населення України і є однією з найбільш важливих медичних проблем [6-8]. Ці захворювання найчастіше є причиною тривалої непрацездатності, а також інвалідності серед дорослого населення [6, 11, 13].

За останні роки відзначається зростання захворюваності на бронхіти, що перебігають із синдромом бронхіальної обструкції (спазмом бронхів). Сформовано поняття нового захворювання, що прийнято називати “хронічне обструктивне захворювання легень” (ХОЗЛ), яке характеризується частково необоротним обмеженням повітряного потоку, що носить неухильно прогресуючий характер, що викликано аномальною запальною реакцією легеневої тканини на вплив різних патогенних подразників та газів [1, 2, 14].

Діагноз ХОЗЛ може бути поставлений у пацієнтів за наявності таких симптомів як кашель, продукція мокротиння, задишка (викликана бронхообструкцією), вплив факторів ризику в анамнезі (зокрема паління), запалення [11-14, 17].

Більшість хворих зі захворюваннями дихальних шляхів специфічного лікування не потребує. Для зменшення загальних скарг призначають нестероїдні протизапальні препарати, іноді — протикашлеві засоби. Деякі спеціалісти рекомендують застосовувати бронходилататори [3, 4, 11, 18, 20].

Основою симптоматичного лікування захворювань дихальних шляхів є бронхолітики, що можуть призначатись як за потребою пацієнта для зменшення виразності симптоматики в стабільно-

му стані та при його погіршенні, так і регулярно як превентивна терапія [3, 5, 11, 12, 19].

Для лікування бронхолегеневих захворювань, що супроводжуються кашлем з важко відділяємим мокротинням, застосовують препарати, які стимулюють відхаркування — секретомоторні засоби [3, 5, 11, 14].

Дію відхаркувальних засобів спрямовано на збільшення золь-шару мокротиння, зміну його в'язкості, підвищення активності війок та ліквідацію бронхоспазму. У зв'язку з цим відхаркувальні засоби за механізмом дії поділяють на дві основні групи: засоби, що стимулюють відхаркування, та муколітичні засоби [3, 5, 14].

Засоби, що стимулюють відхаркування, посилюють фізіологічну активність миготливого епітелію та перистальтику бронхіол, сприяють проходженню мокротиння із нижніх у верхні відділи дихальних шляхів та його виведенню. Зазначені ефекти супроводжуються збільшенням секреції бронхіальних залоз і деяким зменшенням густини мокротиння [3, 5, 9, 14, 20].

Препарати даної групи поділяють на дві підгрупи:

- засоби рефлекторної дії (засоби рослинного походження — корінь солодки, оману, трава термопсису). При внутрішньому застосуванні виявляють помірні подразнювальні властивості на рецептори шлунка і рефлекторно підвищують активність миготливого епітелію дихальних шляхів, стимулюють перистальтичні скорочення бронхіол, що сприяє відходженню мокротиння. Деякі засоби виявляють також пряму дію за рахунок виділення ефірної олії через дихальні шляхи, викликаючи розрідження мокротиння та посилення секреції (корінь оману) [3, 5, 9, 14];
- відхаркувальні засоби резорбтивної дії (натрію і калію йодид, амонію хлорид, натрію гідрокарбонат) після внутрішнього застосування виділяються через слизову оболонку дихальних шляхів, стимулюють бронхіальні залози та викликають безпосереднє розрідження мокротиння [3, 5, 14]. Вони також дещо підвищують рухову активність миготливого епітелію дихальних шля-

Таблиця 1

Варіанти складу комбінованого лікарського засобу для лікування захворювань дихальних шляхів

Склад №1		Склад №2	
Кетотифену фумарату	1 мг	Кетотифену фумарату	1 мг
Амброксолу гідрохлориду	15 мг	Амброксолу гідрохлориду	15 мг
Теоброміну	50 мг	Екстракту кореня солодки сухого	10 мг
		Теоброміну	50 мг

хів. Особливо активно розріджують мокротиння препарати йоду.

Найбільш ефективними протикашлевими засобами з еферентною периферичною дією є бронхосекретолітичні препарати, або муколітики. До них належать амброксол (амброгексал, лазолван), бромгексин (бізолвон), похідні цистеїну (ацетилцистеїн, карбоцистеїн, АЦЦ, М-ацетилцистеїн (флуїмуцил, пульмозим), протеолітичні ферменти (дезоксирибонуклеаза) та ін. Особливістю муколітиків є те, що при розрідженні мокротиння вони практично не впливають на його об'єм. Розріджувальна дія протеолітичних ферментів ґрунтується на розриванні пептидних зв'язків білкових молекул бронхіального секрету [3, 5, 14, 15].

Амброксол, ацетилцистеїн, карбоцистеїн і бромгексин порушують цілісність дисульфідних зв'язків кислих мукополісахаридів мокротиння, що призводить до його розрідження. Бромгексин і амброксол також стимулюють синтез ендogenous легеневого сурфактанту (антиателектичного фактора). Згідно з даними літератури сурфактант перешкоджає спазму бронхів, одночасно зменшує в'язкість мокротиння і перешкоджає прилипанню його до стінок бронхів. Крім того, сурфактант прискорює виведення слизу з бронхів, збільшує частоту рухів миготливого епітелію [3, 5, 15, 20].

Таким чином, підвищення активності сурфактанту муколітичними протикашлевими засобами

сприяє зменшенню патологічного процесу за рахунок нормалізації кількості утворення бронхіального секрету, зменшення його в'язкості та полегшення виведення, тобто поліпшення, у цілому, дренажної функції легень [3, 5, 14, 15, 20].

Особливістю фармакологічної дії амброксолу та бромгексину є також активація гідролітичних ферментів і підсилення мукоциліарного транспорту мокротиння. Такий механізм дії забезпечує прояв двох основних фармакологічних ефектів — муколітичного і відхаркувального [3, 5, 15, 20].

Таким чином, враховуючи наведені симптоми, можна бачити, що лікування захворювань дихальних шляхів потребує комбінованої терапії — тривалого прийому 2-х — 4-х препаратів по декілька разів на день, що суттєво ускладнює ефективність лікування, особливо у дітей та пацієнтів похилого віку. Тому в амбулаторній практиці доцільно використовувати комбіновані засоби, що дозволяють зменшити кількість та кратність прийому та ризик виникнення побічних реакцій.

На фармацевтичному ринку України вже спостерігається тенденція до застосування комбінованих препаратів для лікування такого захворювання дихальних шляхів як бронхіальна астма [5, 20].

Проте можна відзначити практичну відсутність вітчизняних комплексних препаратів для лікування хронічних обструктивних захворювань легень. Серед таких можна навести комбінований препарат

Таблиця 2

Фармакологічна характеристика компонентів комбінованого лікарського засобу для лікування захворювань дихальних шляхів

Компонент	Фармакологічна характеристика
Кетотифену фумарат	Виявляє протиалергічну активність шляхом пригнічення дії ендogenous медіаторів запалення і вивільнення медіаторів алергії. Кетотифен не чинить бронхорозширювальний ефект. Накопичення під впливом кетотифену цАМФ пригнічує поєднання міозину з актином, що зменшує скорочувальну активність гладеньких м'язів, сприяє розслабленню бронхів та усуненню бронхоспазму [3, 5, 18, 20]
Амброксолу гідрохлорид	Секретолітичний та секретомоторний засіб, який виявляє стимулюючу дію на серозні клітини залоз слизової оболонки бронхів, що сприяє підвищенню секреції слизу та зміні співвідношення серозного і слизового компонентів мокротиння. Це, а також активація гідролізуючих ферментів та підвищення рухової активності миготливого епітелію бронхів сприяють покращенню відокремлення патологічного секрету від стінок бронхів та його виведенню з дихальних шляхів. Амброксол підвищує вміст сурфактанту в легенях, попереджує його деструкцію в пневмоцитах, що також сприяє покращенню дренажної функції легень. Препарат не викликає надмірного утворення бронхіального секрету та зменшує спастичну гіперактивність бронхів в умовах їх запалення [3, 5, 15, 20]
Теобромін	Похідне ксантину, чинить стимулюючий вплив на серцеву діяльність, підвищує концентрацію цАМФ у тканинах, що призводить до розширення бронхів, підвищення мукоциліарного кліренсу, поліпшення легеневого кровообігу та гальмування виділення медіаторів анафілактичних реакцій [3, 5, 20]
Екстракт кореня солодки сухий	Містить глікуразид, гліциризинову кислоту, флавоноїди, ситостерин, пектини, цукор, крохмаль, слиз та інші біологічно активні речовини. Він виявляє виражені відхаркувальні властивості. Гліциризинова кислота виявляє протизапальні властивості. Ліквіритозид (флавоноїдний глікозид) та 2,4,4-тріоксисалкон діють як спазмолітики [3, 5, 9, 16, 20]

“ТОС-МАЙ” (виробник “Сперко” Україна), що містить декстрометорфану гідробромід, бензокаїн, натрію бензоат і гвайяколсульфонат калію та чинить протикашлеву, муколітичну та відхаркувальну дію, а також препарати “Кодесан” (містить кодеїну фосфат, екстракт термопсису сухий, корінь солодки та натрію гідрокарбонат) та “Кодтерпін” (містить кодеїну фосфат, терпінгідрат та натрію гідрокарбонат) виробництва “ІнтерХім” (м. Одеса), які чинять протикашлеву та відхаркувальну дію [3, 5].

Слід ще раз підкреслити, що поєднання декількох діючих речовин з різними фармакологічними властивостями дозволяє водночас позитивно вплинути на всі ланки патологічного процесу, знизити терапевтичні дози діючих речовин, уникнути поліпрагмазії, що дає змогу суттєво скоротити час, необхідний для проведення лікування, та підвищити якість життя хворого.

Враховуючи вищенаведене, нами було обрано створення саме комбінованого лікарського засобу для лікування хронічних обструктивних захворювань легень, до складу якого запропоновано вводити амброксол, кетотифен, теобромін та екстракт кореня солодки.

Нами запропоновані два варіанти складу зазначеного лікарського засобу, що наведено в табл. 1.

Основну фармакологічну характеристику компонентів запропонованого комбінованого лікарського засобу для лікування захворювань дихальних шляхів наведено в табл. 2.

ВИСНОВКИ

1. Проведено огляд літературних джерел стосовно захворюваності на хронічні обструктивні захворювання легень та препаратів для їх лікування. Показано доцільність використання комбінованих засобів у процесі лікування зазначених захворювань, що дозволяє зменшити кількість та кратність прийому, ризик виникнення побічних реакцій, а також позитивно вплинути на всі ланки патологічного процесу, знизити терапевтичні дози діючих речовин, уникнути поліпрагмазії, суттєво скоротити час, необхідний для проведення лікування, та підвищити якість життя хворого.

2. Запропоновано два варіанти складу комбінованого лікарського засобу для лікування хронічних обструктивних захворювань легень, до складу якого пропонується ввести амброксол, кетотифен, теобромін та екстракт кореня солодки.

ЛІТЕРАТУРА

1. Авдеев С.Н. // *Русс. мед. журн.* — 2003. — Т. 11, №4. — С. 182-188.
2. Бережной В.В., Тихенко Т.А. // *Мистецтво лікування.* — 2004. — №2. — С. 68-69.
3. Белоусов Ю.Б. *Клиническая фармакология болезней органов дыхания.* — М.: Универсум пубблишинг, 1996. — 176 с.
4. Зупанец І.А., Бездетко Н.В., Безуглая Н.П., Зайченко А.В. // *Клиническая фармация.* — 2002. — Т. 6, №4. — С. 3-8.
5. Листопад А. // *Провизор.* — 2000. — №2. — С. 26-29.
6. *Медицинская статистика Украины: статистико-аналитический справочник.* — К., 2000. — 120 с.
7. Серета Е.В. // *Фарматека.* — 2002. — №11. — С. 38-44.
8. Таточенко В.К. *Бронхиты* / Под ред. В.К.Таточенко. — М.: Медицина, 2000. — С. 101-111.
9. Asl M.N., Hosseinzadeh H. // *Phytother. Res.* — 2008. — Jun. — Vol. 22 (6). — P. 709-724.
10. Chung K.F. // *Handb. Exp. Pharmacol.* — 2008. — Vol. 187. — P. 343-368.
11. Gonzales R., Sande M.A. // *Ann. Intern. Med.* — 2000. — Vol. 133. — P. 981-990.
12. Knutson D., Braun C. // *Am. Fam. Phys.* — 2002. — Vol. 65. — P. 2039-2044.
13. Longo V.M., Yang W. // *J. Toxicol. Environ. Health A.* — 2008. — Vol. 71 (24). — P. 1565-1571.
14. Macfarlane J., Holmes W., Gard P. et al. // *Thorax.* — 2001. — Vol. 56. — P. 109-114.
15. Malerba M., Ragnoli B. // *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* — 2008. — Aug. — Vol. 4 (8). — P. 1119-1129.
16. Martin M.D., Sherman J., van der Ven P. et al. // *Gen. Dent.* — 2008. — Mar.-Apr. — Vol. 56 (2). — P. 206-212, 224.
17. Patel R.R., Ryu J.H., Vassallo R. // *Drugs.* — 2008. — Vol. 68 (11). — P. 1511-1527.
18. Sanchis-Merino M.E., Montero J.A., Ruiz-Moreno J.M. et al. // *Exp. Eye Res.* — 2008. — May. — Vol. 86 (5). — P. 791-797.
19. Snow V., Mottur-Pilson C., Gonzales R. // *Ann. Intern. Med.* — 2001. — Vol. 134. — P. 518-520.
20. Yanney M., Vyas H. // *Arch. Dis. Child.* — 2008. — Vol. 93 (9). — P. 793-798.

УДК 615.23:616.24-008.4

ПЕРСПЕКТИВИ СОЗДАНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНИРОВАННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

С.В.Степаненко, В.И.Чуешов

Проведен обзор литературных источников относительно заболеваемости хроническими обструктивными болезнями легких и показана целесообразность использования комбинированных средств для их лечения. Предложены два варианта состава комбинированного лекарственного средства для лечения хронических обструктивных заболеваний легких, которое содержит амброксол, кетотифен, теобромин и экстракт корня солодки.

UDC 615.23:616.24-008.4

PERSPECTIVES OF CREATING AND USING COMBINED MEDICINES IN THERAPY OF RESPIRATORY TRACT DISEASES

S.V.Stepanenko, V.I.Chueshov

The review of literary sources concerning morbidity of chronic obstructive diseases of lungs has been conducted and the expedience of using combined medicines for treating the diseases mentioned has been shown. Two variants of the combined medicine composition containing ambroxol, ketotifene, theobromine and the licorice root extract have been offered for treating chronic obstructive diseases of lungs.

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

УДК 615.015.32:615.451.16:577.112.3:54.02

ДОСЛІДЖЕННЯ АМІНОКИСЛОТНОГО СКЛАДУ ГОМЕОПАТИЧНОЇ МАТРИЧНОЇ НАСТОЙКИ ПІД УМОВНОЮ НАЗВОЮ “ЦИКЛАМЕН”

О.І.Тихонов, С.В.Олійник, В.М.Чушенко

Національний фармацевтичний університет

Вперше визначено якісний та кількісний склад амінокислот гомеопатичної матричної настойки з лікарської рослини Цикламен європейський. Виявлено 17 вільних амінокислот, 8 з яких є незамінними. Запропоновано методика спектрофотометричного визначення суми амінокислот, яка може бути використана для стандартизації матричної настойки “Цикламен”.

Амінокислоти — це клас органічних сполук, що об’єднують у собі властивості кислот і амінів та відіграють дуже важливу роль у житті організмів і в організмі людини зокрема. Маючи широкий спектр фармакологічної дії та здатність посилювати засвоюваність інших речовин, амінокислоти привертають все більше уваги дослідників як потенційні лікарські засоби [5, 13].

Амінокислотні лікарські препарати діють на клітинному рівні, видаляючи надлишок кальцію, нормалізуючи трансмембранний транспорт іонів натрію та кальцію, підвищуючи рівень ГАМК, стимулюючи реполяризацію нейронів, змінюючи рівень дофаміну. Також відомо, що певні амінокислоти здатні до специфічної фармакодинаміки, володіють “тропністю та спорідненістю” [6, 12].

Валін в організмі людини необхідний для підтримки нормального обміну азоту; гістидин захищає від дії радіації; ізолейцин регулює рівень цукру в крові, лейцин сприяє відновленню кісток, шкіри, м’язів; лізин застосовують для нормального формування кісток та росту дітей; метіонін корисний при остеопорозі та хімічній алергії; пролін укріплює серцевий м’яз; треонін перешкоджає відкладенню жирів у печінці; триптофан застосовують при безсонні, захворюваннях серця; фенілаланін — при лікуванні депресії, мігрені; цистеїн застосовують при ревматоїдному артриті, захворюваннях артерій, раку [8, 10].

Аланін сприяє нормалізації метаболізму глюкози; аргінін уповільнює зростання пухлин; аспарагін регулює роботу ЦНС; гамма-аміномасляну кислоту використовують при епілепсії та артеріальній гіпертензії; глутамінову кислоту застосо-

вують при лікуванні м’язової дистрофії, виразок; гліцин сприяє відновленню пошкоджених тканин; серин нормалізує обмін жирів та жирних кислот; таурин корисний при атеросклерозі та гіпоглікемії; тирозин використовують при синдромі хронічної втоми [6, 9].

Однією з найважливіших вимог до амінокислотних препаратів є наявність в їх складі незамінних амінокислот. У сучасних амінокислотних лікарських засобах відсоток незамінних амінокислот до загального числа складає 45-46%.

Показанням до застосування амінокислотних розчинів є профілактика і лікування станів білкової недостатності, печінкової енцефалопатії, порушень амінокислотного балансу, що виникають при гострих і хронічних захворюваннях печінки. Протипоказаннями для прийому амінокислотних препаратів є підвищена чутливість до компонентів препарату, важка ниркова і печінкова недостатність, хронічна серцева недостатність у стадії декомпенсації. Як побічні ефекти цих препаратів з’являються рідко реакції гіперчутливості, при перевищенні швидкості введення можуть проявлятися озноб, нудота, гіперемія шкіри [7, 11].

У рослинах амінокислоти є вихідним матеріалом для синтезу ряду біологічно активних речовин — ауксинів, ферментів, алкалоїдів, поліфенолів, вітамінів тощо. Також вони можуть надавати мікроелементам та іншим речовинам форму, що легко засвоюється, одночасно потенціюючи їх ефект [4].

Цикламен європейський (*Cyclamen europaeum*) родини первоцвітні (Primulaceae) відноситься до так званих поліхрестів, тобто рослин, що застосовуються як в алопатії, так і в гомеопатії. Дія гомеопатичних препаратів цикламену обумовлена вмістом комплексу БАР — сапонінів, гіркот, вуглеводів, флавоноїдів, танінів тощо. Аналіз літературних даних свідчить про недостатнє вивчення хімічного складу цієї лікарської рослини та її фармакологічної активності [5].

Метою нашої роботи було визначення якісного та кількісного вмісту амінокислот у матричній

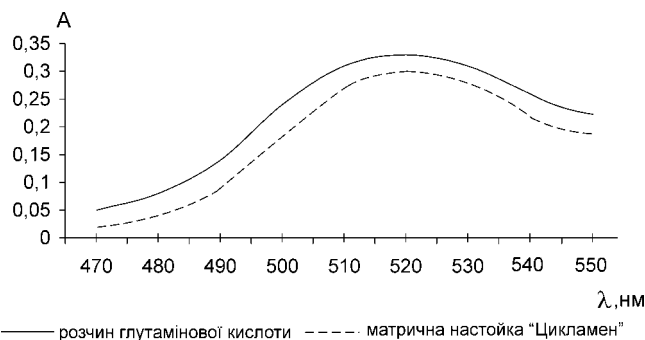


Рис. 1. УФ-спектри продуктів реакції матричної настойки "Цикламен" з алоксангідратом

настойці з лікарської рослини Цикламен європейський.

Експериментальна частина

Для визначення амінокислотного складу використовували матричну настойку, отриману зі свіжого соку лікарської рослини Цикламен європейський.

Нами було вивчено якісний та кількісний амінокислотний склад настойки за допомогою автоматичного аналізатора амінокислот Т 339 ("Мікротехна", Прага, ЧРСР). Дослідження виконувалися на базі лабораторії якості кормів і продуктів тваринництва Інституту тваринництва УААН (м. Харків).

Наважку проби розчиняли у визначеній кількості хлористоводневої кислоти концентрованої 6Н, термостатували протягом 24 год при 120°C. Потім гідролізат обробляли у потоці газоподібного азоту з метою видалення залишків хлористоводневої кислоти. Далі пробу в кількості 50 мкл вносили до аналізатора, де перебігала реакція між нінгідринним реагентом і амінокислотами з утворенням інтенсивного забарвлення окремих амінокислот. На спектрофотометрі вимірювалася інтенсивність поглинання одержаного комплексу за довжини хвилі 525 нм [4, 7].

Також визначення кількісного вмісту амінокислот у настойці проводили спектрофотометричним методом. Експериментально перевірені умови одержання реакції кислоти глутамінової з алоксангідратом та вивчена залежність оптичної густини від концентрації кислоти. Для проведення кількісного визначення суми амінокислот з алоксангідратом у матричній настойці проведено вивчення умов її одержання [1].

Для розрахунку сумарного вмісту амінокислот у настойці як стандарт була обрана кислота глутамінова. Вибір цієї кислоти обумовлений тим, що вона за попередніми хроматографічними даними міститься в настойці у найбільшій кількості порівняно з іншими амінокислотами. Вимірювання проводили на спектрофотометрі СФ-46, використовуючи кювету з товщиною поглинаючого шару 10 мм [2]. Вивчали чутливість спектрофотометричної реакції, змінюючи співвідношення алоксангідрату і кислоти глутамінової у розчині.

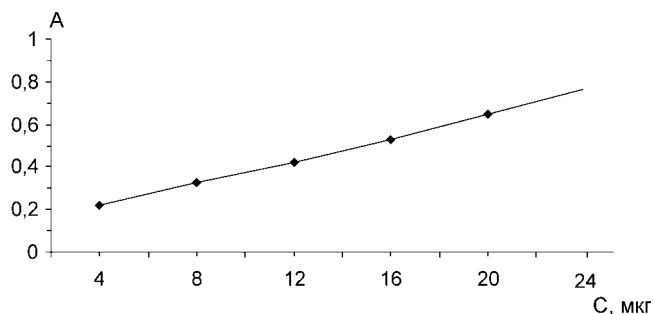


Рис. 2. Калібрувальний графік для спектрофотометричного визначення кислоти глутамінової

Результати та їх обговорення

За результатами аналізу вітчизняного ринку (табл. 1) встановлено, що препарати, які містять амінокислоти, проявляють сильний ноотропний ефект, зменшують спастичку, проявляють протисудомну, седативну та діуретичну дію, зменшують агресію. Аналіз асортименту амінокислотних препаратів, зареєстрованих в Україні, показав, що їх постачають в основному іноземні виробники, а в Україні препарати, що містять амінокислоти, майже не виробляються [3].

За допомогою методу рідинної хроматографії було встановлено якісний склад гомеопатичної матричної настойки під умовною назвою "Цикламен". Кількісний аналіз проводили за абсолютною калібрувкою суміші чистих амінокислот у відомих концентраціях та розраховували за формулою:

$$C = \frac{S \cdot C_1}{S_1},$$

де: С — концентрація амінокислоти у пробі, що визначається, мкм;

C_1 — концентрація амінокислоти у стандарті, мкм;

S — площа піку амінокислот у пробі, мм²;

S_1 — площа піку амінокислот у стандарті, мм².

Результати досліджень наведені в табл. 2.

Як видно з табл. 2, специфічний спектр вільних амінокислот настойки "Цикламен" містить 17 компонентів, серед яких 8 незамінних амінокислот (треонін, валін, метіонін, ізолейцин, лейцин, фенілаланін, триптофан, гістидин). Досліджувана настойка містить значну кількість (від загальної суми амінокислот) глутамінової кислоти (25,5%), аспарагінової кислоти (20,3%), проліну (8,2%), гістидину (6,3%).

Для проведення спектрофотометричного визначення вмісту амінокислот у настойці були вивчені умови проведення реакції: система розчинників, температурний та часовий режими, кількісне співвідношення між алоксангідратом та глутаміновою кислотою. Експериментальні дані показали, що УФ-спектр продуктів реакції зразка матричної настойки з алоксангідратом співвідноситься зі спектром кислоти глутамінової. Встановлено, що максимум поглинання продуктів ре-

Таблиця 1

Аналіз ринку амінокислотних препаратів, зареєстрованих в Україні

Назва препарату	Виробник	Форма випуску	Показання до застосування
1	2	3	4
Аміномасляна кислота (Аміналон)	Борщагівський ХФЗ (Київ)	Табл., покр. об., 0,25 г	Парез, параліч та інші ускладнення внаслідок атеросклерозу судин мозку, гіпертонічної хвороби, динамічні порушення мозкового кровообігу. Підвищення рухової та психічної активності після інсульту, травми мозку, алкогольні енцефалопатії, поліневрити, недоумство. У дітей при відсталості розумового розвитку, ДЦП
	"Технолог" (Умань)		
	"Вітаміни" (Умань)		
	Вітамінний завод (Київ)		
	"Фармак" (Київ)	Субст.	
"Хімтехнологія" (Северодонецьк)			
Амінокапронова кислота	Луганський ХФЗ (Луганськ)	Гран.	Зупинка кровотеч при хірургічному втручанні та різних патологічних станах, при яких підвищена фібринолітична активність крові та тканин: після операцій на легенях, передміхуровій, підшлунковій та щитоподібній залозі, при передчасному відшаруванні нормально розташованої плаценти і довготривалій затримці у матці мертвого плода, при захворюваннях печінки, гіпопластичній анемії
	ФФ "Здоров'я" (Харків)	Пор. per os 1 г	
	"Дніпрофарм" (Дніпропетровськ)	Р-н д/і 5%	
	"Юрія" (Черкаси)		
	"Біолік" (Харків)		
	"Хімтехнологія" (Северодонецьк)	Субст.	
"Фітофарм" (Артемівськ)	Табл. 0,5 г		
Аспалінат	Луганський ХФЗ (Луганськ)	Табл., покр. об., 0,2 г	Інтенсивні та тривалі фізичні навантаження у спорті, важка фізична праця. При серцево-судинній недостатності, астеничних станах
Ацемін	"Фармак" (Київ)	Пор. per os 5 г	Лікування тривалонезагоєваних ран, опіків, закритих переломів, особливо при тривалому незрощенні кісток, для прискорення утворення післяопераційного косметичного рубця
	"Червона зірка" (Харків)	Мазь 5%	
	ФФ "Здоров'я" (Харків)	Пор. per os 1 г	
	НТК "Інститут монокристалів" (Харків)		
Аміноплазмаль 5%, 10%	В. Braun (Німеччина)	Р-н д/інф. 5%, 10%	Печінкова енцефалопатія, порушення амінокислотного балансу, гострі та хронічні захворювання печінки
Аміностерил N-HEPA 8%	Fresenius Kabi Deutschland (Австрія)	Р-н д/інф. 8%	Печінкова енцефалопатія, порушення амінокислотного балансу, гострі та хронічні захворювання печінки
Аміносол	Немофарм (Югославія)	Р-н д/інф. 10%	Швидко відновлює негативний азотистий баланс, підвищує опір організму та сприяє швидкому одужанню при тяжких травмах, операціях, інфекціях
Вілозен	"Біофарма" (Київ)	Пор. 0,02 г	Алергічні захворювання верхніх дихальних шляхів: поліноми, алергічні риносинусити
Гепасол А	Немофарм (Югославія)	Р-н д/і 8%	Печінкова енцефалопатія, порушення амінокислотного балансу, гепатит, цироз, опіки
Глутамінова кислота	ОЗ ДНЦЛЗ (Харків)	Гран. 0,8 г	Захворювання ЦНС: епілепсія, психози, реактивні стани з явищами виснаження, депресії та ін. В педіатрії при ДЦП, хворобі Дауна, поліомієліті
	"Вітаміни" (Умань)	Табл., покр. об., 0,25 г	
	Вітамінний завод (Київ)		
Гліцин	"Мосхіфармпрепарати" (Росія)	Табл. 0,1 г	Знижена розумова роботоспроможність, психоемоційні навантаження, девіантні форми поведінки у дітей, захворювання ЦНС, неврози, ВСД
Даларгін	"Біолік" (Харків)	Ліоф. пор. д/і 0,001 г	Виразкова хвороба шлунка з підвищеною секреторною, кислотоутворюючою функцією
Інфезол 40, Інфезол 100	Berlin-Chemie (Німеччина)	Р-н д/інф.	Парентеральне живлення при гіпопротеїнемії різного походження, необхідності поліпшення репаративних процесів у післяопераційному періоді, порушенні функції нирок

Продовження табл. 1

1	2	3	4
Інсулін	“Інтерветмед” (Київ)	Р-н д/і 40 ЕД/мл	Цукровий діабет (I тип), шизофренія, загальне виснаження, занепад сил, фурункульоз, тиреотоксикоз, секреторна недостатність шлунка, хронічні гепатити, початкові форми цирозу печінки, різні форми карликовості
Інфламафертин	“Нір” (Київ)	Амп., 2 мл	Жіноче безпліддя, причиною якого є запальні захворювання (сальпінгіт, оофорит, періоофорит, сальпінгоофорит, параметрит)
Краплі Береш Плюс	“Береш-Київ” (Київ)	Крап. per os, фл., 25 мл	Дефіцит мікроелементів; хронічні захворювання опорно-рухового апарату, мігрень, безсоння, ВСД, анорексія; зниження роботоспроможності; для зменшення побічних ефектів хіміо- та променевої терапії в онкологічних хворих
	Борцагівський ХФЗ (Київ)		
Квадевіт	Вітамінний завод (Київ)	Табл., покр. об.	Знижена забезпеченість організму вітамінами, у комплексному лікуванні порушень мозкового кровообігу, при порушеннях функції печінки, серцево-судинній недостатності
Каптоприл (Апо-Капто)	“Зірка” (Шостка)	Табл., 0,025 г	Артеріальна гіпертонія, хронічна серцева недостатність, діабетична нефропатія при інсулінозалежному цукровому діабеті
	“Київмедпрепарат” (Київ)		
Метіонін	Вітамінний завод (Київ)	Табл., покр. об., 0,25 г	Захворювання та токсичні ураження печінки: цироз, ураження препаратами арсену, хлороформом
Натрію аденозинтрифосфат	ФФ “Дарниця” (Київ)	Р-н д/і 1%	М'язова дистрофія, міокардіодистрофія, стенокардія, коронаросклероз, легкі форми гіпертонічної хвороби, облітеруючий ендартеріїт, тромбоартеріїт, хвороба Рейно, дієнцезфаліт, дієнцезфалогангліонемія, паркінсонізм, слабкість пологової діяльності, хронічна коронарна недостатність
	“Здоров'я народу” (Харків)		
	“Дніпрофарм” (Дніпропетровськ)		
	“Львівлікпрепарати” (Львів)		
	“Біофарма” (Київ)		
Натрію оксидутират	“Фармак” (Київ)	Р-н д/і 0,2 г/мл; Субст.	Первинна відкритокутова глаукома, невротичні та неврозоподібні стани, інтоксикації та травматичні пошкодження ЦНС, безсоння з порушенням засипання, психічні збудження після операції, гіпоксичний набряк мозку
	“Хімтехнологія” (Северодонецьк)	Субст.	
Окситоцин	“Біолік” (Харків)	Р-н д/і 5 МЕ/мл	Стимулювання пологової діяльності, слабкість пологової діяльності, пов'язаної з атонією матки, гіпотонічні маткові кровотечі
Полензим	“Апітек” (Харків)	Табл., 50 мг	Комплексна терапія хронічних ентероколітів, панкреатитів, гепатитів, холециститів, гастродуоденітів
Пропес для ін'єкцій	“Нір” (Київ)	Амп., 2 мл; Ліоф. пор. д/і 5 мг	Злоякісні новоутворення (рак легенів, рак нирок, рак шлунково-кишкового тракту, рак печінки, саркома м'яких тканин та кісток), меланоми
Простатилен	“Біофарма” (Київ)	Суппоз. рект., 0,03 г	Хронічний простатит, доброякісна гіперплазія передміхурової залози, тромбофлебіт, ускладнення після операцій на передміхуровій залозі
	“Лікхім-Харків” (Харків)		
Рідина Мітрошина	“Лубнифарм” (Лубни)	Рід., фл., 30 мл	Сверблячка, себорея, висівкоподібний лишай, екзема, гнійні рани та виразки
Тауфон	ДЗ ДНЦЛЗ (Харків)	Крап. оч., р-н 4%	Діабетичні, травматичні та променеві катаракти. Дистрофічні захворювання сітківки та рогівки ока
	“Фармак” (Київ)		
Тимоген	“Дніпрофарм” (Дніпропетровськ)	Р-н д/і 0,01%	Гострі та хронічні вірусні та інші інфекційні захворювання, бронхіальна астма, ревматоїдний артрит, радіаційний імунodefіцит
Церебралізін	Ebewe Pharma (Австрія)	Р-н 215,2 мг амп., 1мл	ВСД за гіпотонічним типом, захворювання, що супроводжуються розладом ЦНС

Таблиця 2

Вміст вільних амінокислот у гомеопатичній матричній настойці "Цикламен"

Амінокислота	Молекулярна маса, г/моль	n mol/10 мл	мкг/10 мл
Глутамінова кислота (Glu)	147,1	6,8	998
Аспарагінова кислота (Asp)	133,1	5,9	794
Пролін (Pro)	115,1	2,8	322
Гістидин* (His)	155,2	1,6	248
Валін* (Val)	117	1,7	196
Серин (Ser)	105,1	1,75	183
Ізолейцин* (Ile)	131,2	1,4	183
Аргінін (Arg)	174,0	0,9	160
Фенілаланін* (Phe)	165,2	0,95	157
Тирозин (Tyr)	181,2	0,85	152
Аланін (Ala)	89,1	1,55	138
Гліцин (Gly)	75,1	1,8	135
Треонін* (Thr)	119,1	0,65	78
Лейцин* (Leu)	131,2	0,58	76,5
Триптофан* (Trp)	146,2	0,3	46,7
Метіонін* (Met)	149,2	0,3	45,5
Цистеїн (Cys 1/2)	120	сліди	сліди
Лізін* (Lys)	146,9	—	—
Всього	—	29,83	3912,7

Примітка: "—" — дану амінокислоту не виявлено;
 "*" — незамінна амінокислота.

акції для кислоти глутамінової з алоксангідратом знаходиться в межах 520 ± 2 нм.

Також експериментально перевірені умови одержання реакцій амінокислот, що містяться у складі матричної настойки "Цикламен" з алоксангідратом, та визначено, що максимуми поглинання продуктів реакції з алоксангідратом співпадають та знаходяться в межах 520 ± 2 нм.

Виходячи з експериментальних даних якісного аналізу амінокислот у матричній настойці "Цикламен", нами було визначено кількісний вміст суми амінокислот у перерахунку на кислоту глутамінову. Результати наведені на рис. 1.

Як видно з рис. 1, максимум поглинання продуктів реакції для кислоти глутамінової та матричної настойки з алоксангідратом співпадає і знаходиться в межах 520 ± 2 нм. Проведені дослідження покладені в основу методики кількісного визначення суми амінокислот у матричній настойці "Цикламен". Вміст суми амінокислот у настойці на різних серіях складає 0,045% (в перерахунку на кислоту глутамінову).

Встановлено, що оптимальне для вимірювання значення оптичної густини розчинників спостерігалось при вмісті глутамінової кислоти 4–20 мг/мл та концентрації алоксангідрату 1%. Для побудови калібрувального графіка зі стандартного розчину кислоти глутамінової готували декілька розчинів в інтервалі концентрацій 4–20 мкг. Результати досліджень наведені на рис. 2.

З калібрувального графіка, зображеного на рис. 2, видно що при проведенні реакції у вищевикладених умовах в досліджуваному інтервалі концентрацій (4–20 мкг) спостерігається лінійна залежність оптичної густини від концентрації розчину, тобто виконується основний закон світлопоглинання Бугера-Бера.

ВИСНОВКИ

1. Аналіз асортименту препаратів, зареєстрованих в Україні, які містять амінокислоти, показав, що ці препарати постачають в основному іноземні виробники, а в Україні природні амінокислотні препарати майже не виробляються.

2. Вперше досліджено якісний та кількісний склад амінокислот у матричній настойці під умовною назвою "Цикламен" за допомогою методу рідинної хроматографії.

3. У випробуваній настойці виявлено 17 вільних амінокислот, у тому числі 8 незамінних. Домінуючими є (від загальної суми амінокислот) глутамінова кислота (25,5%), аспарагінова кислота (20,3%), пролін (8,2%), гістидин (6,3%).

4. Запропоновано методику спектрофотометричного визначення суми амінокислот у перерахунку на кислоту глутамінову, яка може бути використана для стандартизації гомеопатичної матричної настойки під умовною назвою "Цикламен". Вміст суми амінокислот у настойці на різних серіях складає 0,045% (в перерахунку на кислоту глутамінову) при довжині хвилі в межах 520 ± 2 нм.

ЛІТЕРАТУРА

1. Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". — 1-е вид. — Х.: РІПЕГ, 2001. — С. 556 с.
2. Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". — Доп. 1. — Х.: РІПЕГ, 2004. — 520 с.
3. Компендиум 2003 — Лекарственные препараты / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Виторова. — К.: Морион, 2003. — 1388 с.
4. Кошовий О.М., Комісаренко А.М. // Фармаком. — 2004. — №4. — С. 1-4.

5. Основы гомеопатической фармации: Учеб. для студ. фармац. специальностей вузов / А.И.Тихонов, С.А.Тихонова, Т.Г.Ярных и др.; Под ред. А.И.Тихонова. — Х.: Изд-во НФаУ; Золотые страницы, 2002. — 574 с.
6. Прозоровский В.Б. // Химия и жизнь. — 2006. — №10. — С. 34-37.
7. Тихонов О.І., Пасічник М.Ф., Зайченко Г.В. // Вісник фармації. — 2006. — №3 (47). — С. 3-6.
8. Фомичева Е.А., Костенникова З.П. // Фармация. — 2007. — №6. — С. 44-46.
9. Dixon M., MacDonald A., White F. Disorders of Amino Acid Metabolism, Organic Acidemias and Urea Cycle Defects PKU. *Clinical Paediatric Dietetics*. — Oxford: Blackwell Science, 2001. — P. 233-294.
10. Ellaway C.J., Holme E., Standing S. et al. // *J. Inherit. Metab. Dis.* — 2001. — №24. — P. 824-832.
11. *Aemtlische Ausgabe*. Ed. by the British Homoeopathic Association. — Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag, 1993. — P. 34-35.
12. Roman J., Kutsky Ph.D. *Handbook of Vitamins, Minerals and Hormones*. — N.Y. Van Nostrand: Reinhold, 1981. — 492 p.
13. *The Merck Index*. — 20 ed., Merck and Co., Inc. Whitehouse Station. — N.Y., USA, 1996. — 194 p.

УДК 615.015.32:615.451.16:577.112.3:54.02

ИССЛЕДОВАНИЯ АМИНОКИСЛОТНОГО СОСТАВА ГОМЕОПАТИЧЕСКОЙ МАТРИЧНОЙ НАСТОЙКИ ПОД УСЛОВНЫМ НАЗВАНИЕМ “ЦИКЛАМЕН”

А.И.Тихонов, С.В.Олейник, В.Н.Чушенко

Впервые определен качественный и количественный состав аминокислот гомеопатической матричной настойки из лекарственного растения Цикламен европейский. Обнаружено наличие 17 свободных аминокислот, 8 из которых являются незаменимыми. Предложена методика спектрофотометрического определения суммы аминокислот, которая может быть использована для стандартизации матричной настойки “Цикламен”.

UDC 615.015.32:615.451.16:577.112.3:54.02

THE RESEARCH OF THE AMINOACID COMPOSITION OF THE HOMOEOPATHIC MATRIX TINCTURE UNDER THE CONDITIONAL NAME “CYCLAMEN”

A.I.Tikhonov, S.V.Oleynik, V.N.Chushenko

For the first time the qualitative and quantitative composition of amino acids in the homoeopathic matrix tincture from Cyclamen European medical plant has been determined. The presence of 17 free amino acids has been found, 8 of them are irreplaceable. The spectrophotometric determination method of the sum of amino acids has been offered, it can be used for standardization of the matrix tincture “Cyclamen”.

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

УДК 615.454.2:616.147.17 — 007.64:543.42.062

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ПРИРОДИ І СКЛАДУ ОСНОВИ НА ВИВІЛЬНЕННЯ СУКЦИФЕНАТУ ТА ДІАКАМФУ ІЗ СУПОЗИТОРІЇВ

Н.А.Кондратюк, В.О.Грудько, Д.І.Дмитрієвський, С.І.Мерзлікін

Національний фармацевтичний університет

Досліджено кінетику вивільнення *in vitro* сукцифенату та діакамфу із різних за природою і складом супозиторних основ за допомогою методів дифузії в агар та рівноважного діалізу через напівпроникну мембрану. Для реєстрації концентрації досліджуваних речовин у діалізаті розроблено методику спектрофотометричного визначення сукцифенату та діакамфу у фосфатному буферному розчині з рН 6,6. На підставі аналізу одержаних даних для подальших досліджень обрано проксанолову основу, яка забезпечує задовільне вивільнення обох діючих речовин. Показано, що завдяки наявності у складі проксанолової основи пропіленгліколю та розчинності в ньому діючих речовин збільшується їх вивільнення з даної основи.

Розробка нових високоефективних засобів для лікування проктологічних захворювань залишається актуальною проблемою сучасної фармації. Проведений аналіз наявності лікарських засобів для лікування захворювань прямої кишки свідчить про їх недостатній асортимент на фармацевтичному ринку України [4], тому існує необхідність в його розширенні, причому за рахунок більш доступних за ціною вітчизняних лікарських препаратів.

У Національному фармацевтичному університеті (м. Харків) під керівництвом чл.-кор. НАН України проф. В.П.Черних та проф. І.С.Гриценка було синтезовано лікарську речовину — натрієву сіль 4-ацетилсукцинанілової кислоти, на основі якої розроблено оригінальний препарат сукцифенат у вигляді ліофілізованого порошку, що проявляє гемостатичну активність. А під керівництвом проф. С.І.Мерзлікіна було синтезовано (\pm)-цис-3-(2'-бензімідазоліл)-1,2,2-триметилциклопентанкарбоную кислоту, на основі якої розроблено новий лікарський засіб діакамф, який вже зарекомендував себе як антидіабетичний препарат і, як було доведено, має добре виражену репаративну активність. Враховуючи симптоматику захворювань прямої кишки [10-11] та рекомендації і побажання лікарів-проктологів ХМАПО нами було розробле-

но новий комбінований лікарський засіб у формі супозиторіїв, до складу якого були включені дані речовини, а також місцевий анестетик.

При виборі лікарської форми для профілактики та лікування даних захворювань, як неодноразово було доведено, найбільш раціональною лікарською формою, зручною при застосуванні та здатною забезпечувати максимальний терапевтичний ефект, є супозиторії [3]. Важливим компонентом, який є носієм діючих речовин даної лікарської форми, що впливає на біофармацевтичні та споживчі властивості супозиторіїв, є основа. Супозиторна основа завдяки своїм фізико-хімічним властивостям чинить вирішальний вплив на біодоступність діючих речовин [1, 8-9].

Мета запропонованої роботи — вибір оптимальної основи для супозиторіїв з сукцифенатом та діакамфом. Для цього було досліджено вивільнення даних речовин із різних за складом і природою супозиторних основ.

Експериментальна частина

У дослідженні були використані супозиторії, виготовлені на таких основах: проксанолова, до складу якої входить проксанол-268, пропіленгліколь (ПГ) та поліетиленоксид-400 (ПЕО-400); поліетиленоксидні: ПЕО-1500+ПЕО-400 у співвідношенні 95:5 та ПЕО-4000+ПЕО-400 у співвідношенні 80:20; твердий жир та вітепсол. До складу досліджуваних супозиторних зразків сукцифенат та діакамф були включені окремо.

Для дослідження вивільнення діючих речовин із супозиторіїв були використані методи *in vitro* — це дифузія в агар та метод рівноважного діалізу через напівпроникну мембрану з природних або штучних матеріалів, які є найбільш простими та доступними [2, 7, 13].

Враховуючи той факт, що для сукцифенату існує специфічний реактив (0,5 М розчин купруму сульфату Р), який дає з даною речовиною кольорове забарвлення, для дослідження її вивільнення було використано метод "агарових пластинок".

Другий метод, який був використаний у дослідженні, — метод діалізу [1-2]. Наважка дослі-

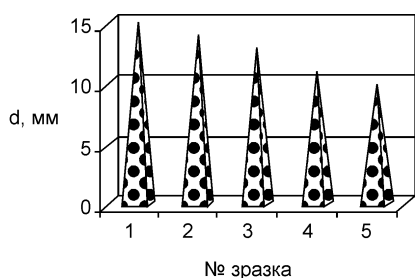


Рис. 1. Вивільнення сукцифенату з різних супозиторних основ: 1 — проксанолова; 2 — ПЕО-1500 + ПЕО-400 (95:5); 3 — ПЕО-4000 + ПЕО-400 (80:20); 4 — твердий жир; 5 — вітепсол.

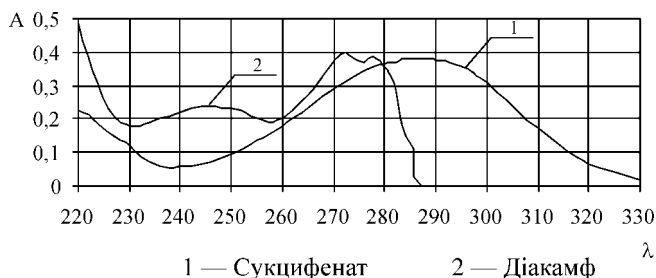


Рис. 2. Адсорбційні спектри сукцифенату і діакамфу в буферному розчині з рН 6,6.

джуваного зразка становила 3,0. Як діалізне середовище використовували буферний розчин з рН 6,6. Обране рН середовища відповідає рН прямої кишки при запальних процесах. Під час досліджування зразки витримували в термостаті ТС-80М-2 при температурі $37,0 \pm 1,0^\circ\text{C}$. Тривалість дослідження — 7 год.

Для кількісного визначення сукцифенату та діакамфу в діалізаті використовували спектрофотометричний метод в ультрафіолетовій ділянці спектра.

Результати та їх обговорення

При використанні “методу агарових пластинок” ступінь дифузії сукцифенату визначали за діаметром забарвленої в блакитний колір зони, що

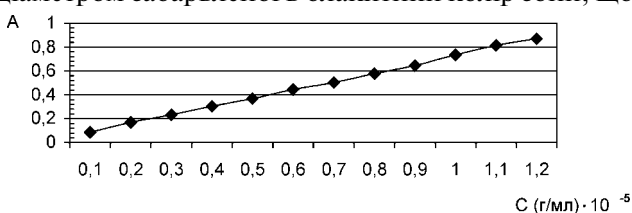


Рис. 3. Градувальний графік залежності оптичної густини від концентрації розчинів сукцифенату в буферному розчині з рН 6,6.

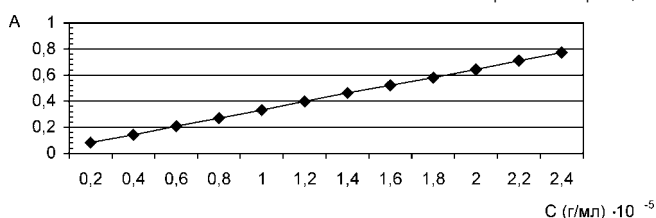


Рис. 4. Градувальний графік залежності оптичної густини від концентрації розчинів діакамфу в буферному розчині з рН 6,6.

утворюється в результаті взаємодії діючої речовини з реактивом, уведеним до агарового гелю.

Результати досліджень свідчать про те (рис. 1), що гідрофобні основи — твердий жир та вітепсол погано вивільняють діючу речовину, а вивільнення з гідрофільних основ проходить майже на одному рівні. Результати, отримані у даному експерименті при вивільненні сукцифенату, не дозволяють зробити остаточний вибір основи. Крім того, враховуючи ту обставину, що даний метод застосувати для вивчення вивільнення діакамфу (внаслідок відсутності специфічного реактиву) неможливо, необхідно було провести подальші дослідження з використанням іншого методу.

Тому наступним кроком у наших дослідженнях було вивчення вивільнення сукцифенату і діакамфу із модельних супозиторних основ методом рівноважного діалізу через напівпроникну мембрану за відомою методикою [2].

З метою розробки методу визначення концентрації діючих речовин у діалізаті нами було досліджено їх адсорбційні спектри у фосфатному буфері з рН 6,6 в межах від 220 до 330 нм. Спектр сукцифенату складається з широкої смуги з максимумом при 287 нм, який може бути використаний як аналітична смуга поглинання (рис. 2). Для дослідження діакамфу було обрано максимум поглинання при 278 нм. Враховуючи той факт, що максимумами поглинання сукцифенату та діакамфу перекриваються та заважають визначенню один одного, дослідження проводили з модельними сумішами, які містять лише один компонент.

Перевірка підпорядкування світлопоглинання розчинів сукцифенату та діакамфу в фосфатному буфері з рН 6,6 закону Бугера-Ламберта-Бера показала, що залежність оптичної густини від концентрації сукцифенату в межах $0,1 \cdot 10^{-5}$ до $1,2 \cdot 10^{-5}$ має лінійний характер (рис. 3). У цих межах питомий показник поглинання є практично постійним і дорівнює $738 \pm 4,2$.

Градувальний графік для діакамфу в межах від $0,2 \cdot 10^{-5}$ до $2,4 \cdot 10^{-5}$ також має лінійну залежність (рис. 4). У цих межах питомий показник поглинання є практично постійним і дорівнює $329 \pm 4,8$.

Концентрацію отриманих при діалізі розчинів (г/мл) визначали за градувальним графіком або розраховували, використовуючи дані оптичних густин стандартних розчинів, отриманих при побудові градувального графіка:

$$\frac{A}{A_{СТ}} = \frac{C}{C_{СТ}}, \text{ звідки } C = \frac{(A \cdot C_{СТ} \cdot b)}{A_{СТ}}$$

де: A — оптична густина досліджуваного розчину; $C_{СТ}$ — концентрація стандартного розчину, г/мл; $A_{СТ}$ — оптична густина стандартного розчину; b — розведення.

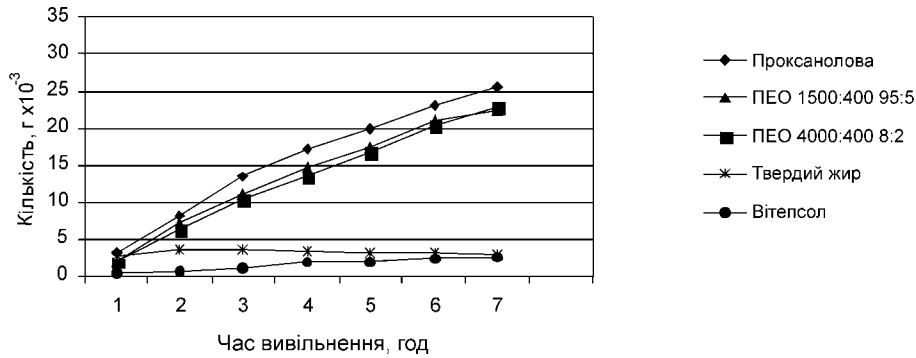


Рис. 5. Динаміка вивільнення сукцифенату з експериментальних зразків супозиторіїв.

При розрахунку загальної кількості речовини, що перейшла у розчин, враховували її кількість, яка містилась у відібраних раніше пробах:

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

де: X_n — загальна кількість речовини, яка перейшла у розчин за n годин досліджу;

C_n — концентрація речовини в діалізаті через n годин досліджу (г/мл);

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

X_{n-1} — загальна кількість речовини, яка перейшла в розчин за $n-1$ годин досліджу;

V_a — об'єм аликвоти, відібраної для аналізу (5 мл).

Результати дослідження з вивчення вивільнення сукцифенату з різних за складом і природою супозиторних основ представлені на рис. 5.

Як видно з результатів дослідження, природа основи значно впливає на швидкість та повноту вивільнення діючої речовини. Із зразків супозиторіїв, виготовлених на гідрофобних основах, вивільнення було мінімальним. Із зразків на ПЕО-основах вивільнення проходило майже на одному рівні і за час експерименту складало приблизно 22%. Найбільш інтенсивне вивільнення спостерігали із проксанолової основи — 25,72% від його загальної кількості у наважці. Таким чином, враховуючи результати проведених досліджень (метод дифузії в агар та вивільнення через напівпроникну мембрану), можна стверджувати, що проксанолова основа в порівнянні з іншими супозиторними композиціями забезпечує найбільш швидке, повне та рівномірне вивільнення сукцифенату.

Як видно з рис. 6, найменше вивільнення діакамфу спостерігається із супозиторіїв на основі твердого жиру та поліетиленоксидних основ. Із зразків на основі вітепсолу вивільнення проходило більш активно в порівнянні з попередніми і складало 14%. Найбільша кількість діакамфу перейшла в діалізат із проксанолової основи, що складає 19,6% від його загальної кількості у наважці.

Комбіновані основи при розробці нових лікарських препаратів користуються особливою увагою, оскільки вони дають змогу керувати інтенсивністю та напрямком процесу дифузії діючих речовин в уражені місця. Серед них вагоме місце посідає проксанолова основа, яка в наших дослідженнях виявилась найкращою. Це гідрофільна основа, яка є водорозчинною сумішшю неводних розчинників та полімерів — ПЕО-400, ПГ, проксанолу-268. Завдяки властивостям кожного із складових компонентів дана основа має ряд переваг в порівнянні з гідрофобними та поліетиленоксидними основами. Пропіленгліколь є низькомолекулярною сполукою, яка швидко проникає у клітини і, таким чином, створює осмотичну рівновагу між цитоплазмою клітин і розробленим препаратом. ПЕО-400 — рідкий полімер оксиду етилену, який володіє вираженими осмотичними властивостями, тому його завдання — тривала та висока абсорбція виділень із прямої кишки. Проксанол-268 забезпечує більш рівномірну та тривалу абсорбцію, ніж ПЕО-1500, також він має кращі поверхнево-активні властивості (змочування пошкоджених ділянок та розтікання по них [5, 12]. Окрім наведених позитивних сторін даної основи, які були детально висвітлені у роботах співробіт-

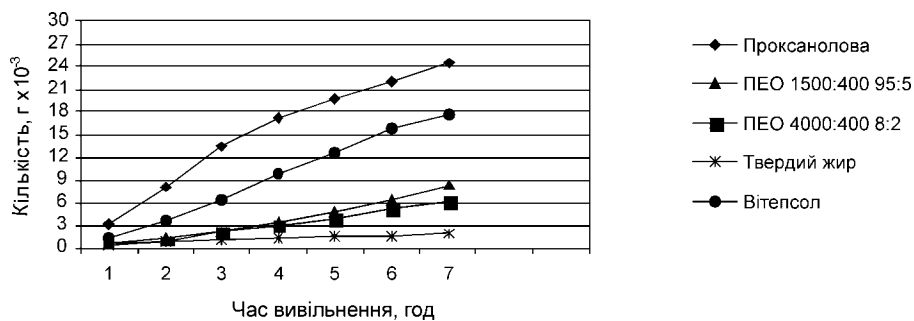


Рис. 6. Динаміка вивільнення діакамфу з експериментальних зразків супозиторіїв.

ників ДНЦЛЗ Н.А.Ляпунова і Ю.М.Столпер [1, 6], підкреслено, що сукцифенат розчиняється в ПГ, а діакамф знаходиться в напіврозчинному стані, тому ПГ сприяє прискоренню дифузії діючих речовин крізь напівпроникну мембрану та забезпечує їх максимальне вивільнення.

Таким чином, комбінована проксанолова основа є найбільш раціональною для супозиторіїв з даними діючими речовинами, оскільки складові компоненти даної основи забезпечують найбільш задовільне вивільнення сукцифенату та діакамфу, що сприятиме їх надходженню в уражені місця прямої кишки.

ВИСНОВКИ

1. Досліджено вивільнення *in vitro* сукцифенату та діакамфу з різних за складом і природою супозиторних основ: проксанолової, двох видах поліетиленоксидних, а також із зразків на основі

твердого жиру та вітепсолу за допомогою методу “агарових пластинок” та методу діалізу.

2. Для реєстрації концентрації досліджуваних речовин у діалізаті розроблено методику спектрофотометричного визначення у фосфатному буферному розчині з рН 6,6 при максимумах поглинання $\lambda=287$ нм для сукцифенату та $\lambda=278$ нм для діакамфу.

3. За результатами експерименту найкращою основою, яка забезпечує найбільш швидке, повне та рівномірне вивільнення сукцифенату (у методі дифузії в агар і діалізу) та діакамфу (у методі діалізу), виявилась проксанолова основа. Показано, що завдяки розчинності діючих речовин у ПГ, який входить до складу проксанолової основи, збільшується їх дифузія у діалізат. Враховуючи одержані результати, ми відібрали проксанолову основу для подальших досліджень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Безуглая Е.П., Фадейкина А.Г., Лысокобылка А.А. и др. // *Фармаком.* — 1999. — №1. — С. 26-29.
2. Гризодуб А.И., Козлова Н.Г., Драник Л.И. и др. // *Фармаком.* — 1994. — №12. — С. 4-20.
3. Кондратюк Н.А., Дмитрієвський Д.І. Супозиторії — раціональна лікарська форма для лікування проктологічних захворювань / *Сьогоднішня та майбутня фармація: тез. доп. Всеукр. конгр. (16-19 квітня 2008 р., м. Харків).* — Х.: Вид-во НФаУ, 2008. — С. 275.
4. Кондратюк Н.А., Моциц В.Ф., Дмитрієвський Д.І. // *Фармаком.* — 2007. — №1. — С. 103-108.
5. Повстяний М.Ю., Козинець Г.П., Осадча О.І. та ін. *Сучасне місцеве медикаментозне лікування опіків: Метод. рекомен.* — К., 2001. — 32 с.
6. Столпер Ю.М. *Розробка та стандартизація вагінальних супозиторіїв антимікробної дії: Автореф. дис. ... канд. фармацевт. наук.* — Х., 2008. — 20 с.
7. Al-Dossary Basmah N., Al-Gohary Omaimah M.N., El-Khawaas Manal M. // *Sci. Pharm.* — 2006. — Vol. 74, №1. — P. 31-51.
8. Allen L.V. // *Int. J. Pharm. Compound.* — 2000. — Vol. 4, №4. — P. 289-293; P. 324-325.
9. Allen L.V. // *Int. J. Pharm. Compound.* — 2000. — Vol. 4, №5. — P. 372-373; P. 404-405.
10. Doyle D. // *J. of the Royal College of Physicians of Edinburgh.* — 2005. — Vol. 35, №4. — P. 367-370.
11. Guerrero P. // *Medicine J.* — 2001. — Vol. 2, №2. — P. 356-359.
12. Moghimi S.M., Hunter A.C. // *Trends Biotechnol.* — 2000. — №18. — P. 412-420.
13. Sevgi G., Mine O., Yildiz O. et al. // *Sci. Pharm.* — 2003. — Vol. 71, №4. — P. 357-367.

УДК 615.454.2:616.147.17 — 007.64:543.42.062

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ПРИРОДЫ И СОСТАВА ОСНОВЫ НА ВЫСВОБОЖДЕНИЕ СУКЦИФЕНАТА И ДИАКАМФА ИЗ СУППОЗИТОРИЕВ

Н.А.Кондратюк, В.А.Грудко, Д.И.Дмитриевский, С.И.Мерзликин

Изучено кинетику высвобождения *in vitro* сукцифената и диакамфа из разных по природе и составу суппозиторных основ с помощью методов диффузии в агар и равновесного диализа через полупроницаемую мембрану. Для регистрации концентрации исследуемых веществ в диализате разработано методику спектрофотометрического определения сукцифената и диакамфа в фосфатном буферном растворе с рН 6,6. На основании анализа полученных данных для дальнейших исследований выбрано проксаноловую основу, которая обеспечивает удовлетворительное высвобождение каждого действующего вещества. Показано, что благодаря присутствию в составе проксаноловой основы пропиленгликоля и растворимости в нем действующих веществ, увеличивается их высвобождение из данной основы.

UDC 615.454.2:616.147.17 — 007.64:543.42.062

INVESTIGATION OF THE INFLUENCE OF THE BASE'S NATURE AND COMPOSITION ON RELEASING OF SUC-CIPHENATE AND DIACAMPH FROM SUPPOSITORIES

N.A.Kondratyuk, V.A.Grudko, D.I.Dmitrievsky, S.I.Merzlikin

The kinetics of releasing *in vitro* of succiphenate and diacamph from suppository bases, which are different by the nature and composition has been investigated by the methods of diffusion in agar and equilibrium dialysis via the permeable membrane. The method of spectrophotometric identification of succiphenate and diacamph in the phosphate buffer solution with pH 6.6) has been developed to register the concentration of the substances studied. Based on analysis of the data obtained the proxanol base providing a sufficient release of active ingredients has been chosen for further research. It has been shown that due to the presence of propylene glycol in the composition of the proxanol base and solubility of active substances in it the release of active substances from the given base increases.

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

УДК 615.23: 316.24: 616-8

ВИВЧЕННЯ КРИСТАЛОГРАФІЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИК І СТУПЕНЯ ПОДРІБНЕННЯ ГОМЕОПАТИЧНОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ ТРИТУРАЦІЇ З СУРФАКТАНТОМ

А.В.Шереметьєва, С.О.Тихонова, О.І.Тихонов

Національний фармацевтичний університет

Наведені результати вивчення кристалографічних характеристик і ступеня подрібнення гомеопатичної лікарської форми тритурція з сурфактантом. Досліджено деякі технологічні властивості тритурції і встановлено, що вони змінюються в залежності від розріджувача. Експериментальними дослідженнями доведено доцільність введення лактози як розріджувача при одержанні гомеопатичної лікарської форми — тритурція.

Лікування хворих з респіраторним дистрес-синдромом (РДС) (тяжка форма синдрому гострого ураження легень (СГУЛ)) є актуальною і до теперішнього часу не вирішеною проблемою сучасної пульмонології, однією з причин якої є відсутність у клінічній практиці засобів її специфічної терапії. Останнім часом увага вчених при лікуванні даної патології все більше приділяється замісній сурфактантній терапії, тому що РДС у дітей та дорослих часто пов'язаний з пошкодженням сурфактантної системи легень [5, 9, 11].

Особливий інтерес використання сурфактантної терапії викликає у зв'язку з більш частими випадками, пов'язаними з техногенними катастрофами, в результаті яких люди потрапляють під завали і знаходяться там тривалий час здавленими, коли під час витягнення потерпілих з-під уламків починає розвиватися РДС.

Численні експериментальні та клінічні дослідження, які були проведені в останні десятиліття, свідчать про те, що призначення екзогенного сурфактанту на фоні проведення "захисної" стратегії штучної вентиляції легень приводить не тільки до більш помітного покращення газообмінної функції уражених легень, але і супроводжується вираженими змінами у метаболізмі легень і показників легеневої механіки [5]. Застосування препаратів екзогенного сурфактанту також розглядається в якості одного з найбільш важливих компонентів в терапії РДС у недоношених новонароджених [8]. На підставі одержаних позитивних результатів застосування екзогенного сурфактанту як замісної

терапії при лікуванні новонароджених з РДС використання даного методу було запропоновано у лікуванні дорослих зі СГУЛ.

У теперішній час у клінічній практиці і в експериментальних моделях використовуються наступні основні способи призначення сурфактанту:

1. Інсталяція рідкої форми препарату болюсом або крапельно через ендотрахеальну трубку.
2. Введення препарату через бронхоскоп.
3. Аерозольне застосування сурфактанту [10].

Незважаючи на інтенсивні дослідження і широке клінічне застосування екзогенних сурфактантів, у світовій практиці використовується лише 5 препаратів, а на українському фармацевтичному ринку зареєстровано два лікарські засоби на основі сурфактанту. Це *Куросурф* ("Chiesi Farmaceutici", Італія) і *Сукрим* (ТОВ "Докфарм", Україна), але вони мають високу вартість і для їх введення потрібне дороге обладнання та персонал, який пройшов спеціальну підготовку.

Одним із перспективних напрямків фармако-терапії СГУЛ і його тяжкої форми РДС є створення на основі сурфактанту гомеопатичного лікарського препарату у вигляді тритурції (порошкового розтирання). Введення сурфактанту у тритурцію дозволить поєднати переваги гомеопатичних лікарських засобів, не зменшуючи при цьому ефективності препарату. Це дасть змогу зменшити дозу сурфактанту, знизити вартість лікування, полегшити спосіб введення і дозволить застосовувати препарат у екстремальних умовах співробітниками служби МНС при рятуванні людей з-під завалів тощо.

Враховуючи вищесказане, актуальність створення гомеопатичного препарату з сурфактантом у вигляді тритурції є очевидною. Тому свої дослідження ми спрямували на розробку складу та технології нового гомеопатичного лікарського засобу з сурфактантом у вигляді тритурції.

Метою нашої роботи було опрацювання технології одержання гомеопатичної лікарської форми тритурції з сурфактантом з різними розріджувачами та вивчення деяких її технологічних власти-

Таблиця 1

Можливості різних розріджувачів при приготуванні гомеопатичних тритурацій

Зразки	Розріджувачі	Результат розтирання через 10 хв	Результат розтирання через 30 хв	Результат розтирання через 45 хв	Результат розтирання через 60 хв
1	Лактоза	Подрібнення	Подрібнення	Подрібнення	Подрібнення
2	Сахароза	Карамелізація	—	—	—
3	Глюкоза	Карамелізація	—	—	—

Примітка: “—” — результат незадовільний.

востей, кристалографічних характеристик і ступеня подрібнення тритурацій з сурфактантом.

Матеріали та методи

Об'єктом дослідження був алопатичний препарат **Сукрим** у вигляді ліофілізованого порошку, який представляє собою фосфоліпідну фракцію, виділену з легень великої рогатої худоби, і низькомолекулярні гідрофобні протеїни з додаванням різних розріджувачів.

Для отримання тритурацій ліофілізований порошок сукриму розтирали згідно з гомеопатичною технологією з різними розріджувачами: лактозою (молочним цукром), сахарозою та глюкозою. Слід зазначити, що в якості розріджувача ДФУ регламентує використання лише лактози, але сировина сахарози та глюкози є більш доступною та дешевою, тому ми провели ряд випробовувань з цими речовинами. Ми користувалися загальною методикою приготування тритурацій (порошкових розтирань) з сухих речовин згідно з 7 Керівництва В.Швабе та технологією, описаною у Німецькій гомеопатичній фармакопеї [1, 4, 7].

Приготування тритурації з сурфактантом 1:10 (X1) проводилося наступним чином: на ВР-5 відважували 9,0 г лактози та переносили на капсулу. Целулоїдною пластинкою ділили лактозу на 3 приблизно рівні частини. Першу частину лактози поміщали в ступку та зтирали пори.

На ВР-1 відважували 1,0 г сурфактанту, поміщали в ступку, перемішували, а потім розтирали на протязі 6 хв, зіскоблювали зі стінок ступки на протязі 4 хв, знову розтирали протягом 6 хв, зіскоблювали на протязі 4 хв. Додавали другу частину лактози і повторювали аналогічні операції (6+4 та 6+4 хв). Потім додавали третю частину лактози і знову повторювали операції розтирання та зіскоблення (6+4 та 6+4 хв). Тривалість процесу приготування тритурації — 1 год.

Аналогічно проводили приготування препарату сурфактанту у вигляді тритурації з сахарозою та глюкозою.

Визначення кристалографічних характеристик тритурацій з сурфактантом та лінійних розмірів проводилось на світловому мікроскопі “OLYMPUS” CX-41 з камерою “OLYMPUS” C-5050Z. Визначення дисперсного складу проводили за загальноприйнятими методиками досліджень, наведеними у Державній фармакопеї України [1].

Результати та їх обговорення

Так як розріджувачі у складі лікарського засобу виконують різні функції, то однією з важливих умов отримання препаратів з максимальною терапевтичною дією та мінімальним побічним впливом на організм є науково обгрунтований їх вибір. При розробці складу тритурації розріджувачі необхідні як основа та наповнювач. Вони підбираються як модифікатори фармакокінетики діючих сполук. Вибір допоміжної речовини суттєво впливає на повноту та швидкість вивільнення діючої речовини з препарату та настання терапевтичного ефекту [6].

При розробці лікарської форми тритурації вибір розріджувачів здійснювався за тим принципом, що вони повинні мати необхідний для отримання тритурацій комплекс фізико-хімічних та технологічних властивостей і окрім того бути індиферентними, не виявляти токсичної дії на організм, забезпечувати рівномірний розподіл препарату, а їх хімічна та бактеріальна чистота повинна відповідати нормам, встановленим нормативною документацією для ЛЗ; вони також не повинні взаємодіяти з закупорювальними матеріалами. Важливою є також стабільність та економічна доступність розріджувачів [6].

Нами було вивчено можливість використання в якості розріджувача для приготування гомеопатичного лікарського препарату у вигляді тритурації глюкози, лактози (молочного цукру), сахарози. Результати наведені в табл. 1.

З табл. 1 видно, що сахараза та глюкоза вже через 10 хв технологічних операцій карамелізуються, тому ми вважаємо недоцільним подальше вивчення тритурацій з сахарозою та глюкозою. В якості розріджувача для приготування гомеопатичної лікарської форми — тритурація можливе використання лише лактози, бо тільки вона витримує всі технологічні операції (розтирання та зіскоблення протягом 1 год), не впливаючи при цьому на показники якості порошкових розтирань.

Таким чином, для отримання гомеопатичної тритурації з сурфактантом ми пропонуємо використовувати лактозу.

Необхідно відмітити, що при приготуванні гомеопатичних розтирань мова йдеться не про просте перемішування лікарської речовини з розрі-

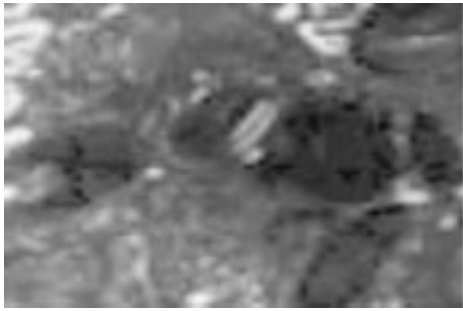


Рис. 1. Форма часток сурфактанту.

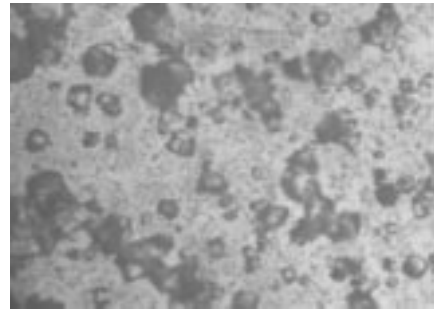


Рис. 4. Тритурція сурфактанту 1:10 (X1) через 30 хв розтирання при збільшенні у 100 разів.

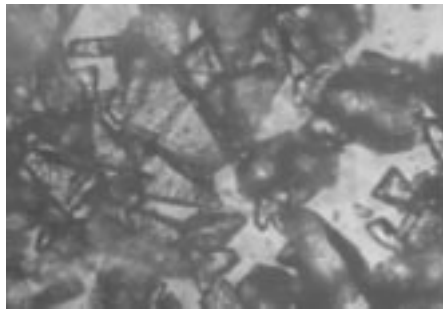


Рис. 2. Форма часток лактози.

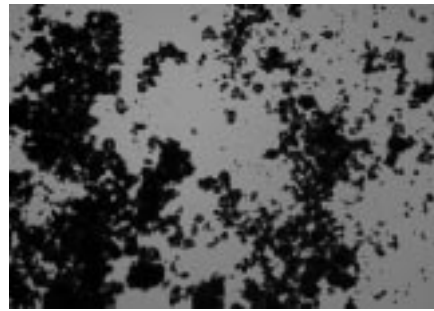


Рис. 5. Тритурція сурфактанту 1:10 (X1) через 45 хв розтирання при збільшенні у 100 разів.

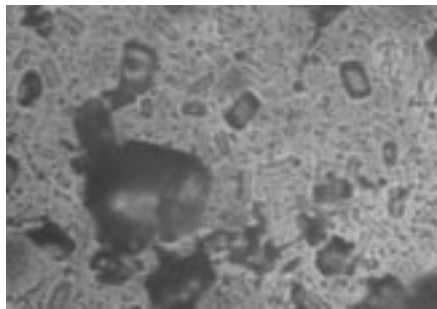


Рис. 3. Тритурція сурфактанту 1:10 (X1) через 10 хв розтирання при збільшенні у 100 разів.

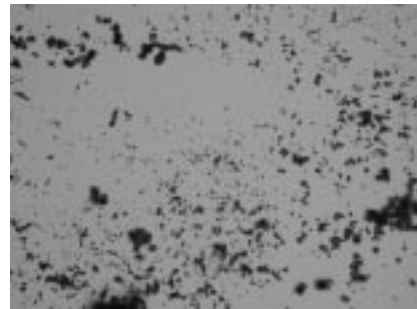


Рис. 6. Тритурція сурфактанту 1:10 (X1) через 60 хв розтирання при збільшенні у 100 разів.

дживачем, а про найретельніше його розтирання і подрібнення. Необхідно досягнути отримання найдрібніших часток, так як для гомеопатичних тритурацій дуже важливим показником є ступінь подрібнення допоміжних та діючих речовин до потрібного розміру часток. Тому наступним етапом нашої роботи було вивчення кристалографічних характеристик і ступеня подрібнення гомеопатичної лікарської форми тритурації з сурфактантом.

Візуальне дослідження під мікроскопом відкриває можливості, недоступні іншим методам, дозволяє спостерігати форму частинок, детально вивчати поверхню та будову первинних частин та агрегатів, отримувати дані про максимальні, мінімальні і найбільш можливі розміри частинок, що особливо важливо при створенні твердих лікарських форм. Результати вивчення кристалографічних характеристик лактози та сурфактанту, які входять до складу тритурації, наведені на рис. 1-2.

Сурфактант має складну форму, не змінюється під дією води та гліцерину (рис. 1). Лактоза являє собою дуже дрібні часточки ізодіаметричної при-

зматичної форми, які руйнуються під дією води (рис. 2). Тому можливий високий ступінь зчеплення часток сурфактанту між собою.

На рис. 3-6 зображено тритурацію з сурфактантом через 10, 30, 45 та 60 хв розтирання. Видно, що тривалість розтирання значно впливає та розмір часток тритурації.

Нами також були проведені обчислення середніх розмірів частинок зразків, які наведено в табл. 2.

Дані табл. 2 свідчать про те, що при послідовному розтиранні на протязі 90 хв спочатку відбувається значне подрібнення частинок речовини зразків, потім розмір часток суттєво не змінюється. Тому оптимальним часом розтирання тритурації з сурфактантом є 60 хв. Слід зауважити, що незначний розмір часток може знизити сипкість порошку за рахунок злипання їх часток. Тому зразки препарату були закладені на зберігання для подальшого їх вивчення.

Таким чином, у результаті проведених досліджень ми встановили, що завдяки гомеопатичній

Таблиця 2

Значення лінійних розмірів часток тритурації з сурфактантом

Зразок	Розмір часток, мкм					
	Час розтирання, хв					
	10	30	45	60	75	90
Тритурація з сурфактантом 1:10 (X1)	169,15±10,58	81,54±8,37	65,15±3,45	20,44±1,96	18,92±1,15	15,84±1,07

Примітка: n = 5

технології ми маємо змогу отримати найдрібніший порошок сурфактанту. Дана технологія дає нам змогу добитися рівномірного розподілу діючої речовини у розріджувачі (лактозі) та покращити біодоступність. Також дотримання правильності технології приготування тритурації ми пропонуємо контролювати за розміром часток та ввести цей показник у проект АНД на препарат.

ВИСНОВКИ

1. Обмеженість асортименту, незручність застосування та висока вартість лікарських засобів на основі сурфактанту диктують доцільність ство-

рення препарату сурфактанту у вигляді гомеопатичної лікарської форми — тритурації.

2. Експериментальними дослідженнями встановлено, що в якості розріджувача (допоміжної речовини) для гомеопатичної лікарської форми тритурація слід використовувати лактозу, яка витримує процес приготування.

3. Вивчені кристаллографічні характеристики і визначені розміри часток у тритурації X1. Доведено, що розмір часток і ступінь дисперсності, подрібнення може бути параметром, за допомогою якого можна встановити дотримання технології, а саме часу розтирання.

ЛІТЕРАТУРА

1. Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". — 1-е вид. — Х.: PIPEP, 2001. — 556 с.
2. Терешина Н.С. // Фармація. — 2005. — №5. — С. 38-39.
3. Цуканов Ю.В., Шуляк Э.П. // Фармація. — 2006. — №5. — С. 44-45.
4. Швабе В. Гомеопатические лекарственные средства. Руководство по описанию и приготовлению: Пер. с нем. / Под ред. В.И.Рыбака. — М.: Московское научное общество врачей-гомеопатов. — 1967. — 373 с.
5. Anzueto A., Baughman R.P., Guntupalli K.K. et al. // N. Engl. J. Med. — 1996. — Vol. 334 (22). — P. 1417-1421.
6. Cui X.G., Tashiro K., Matsumoto H. et al. // Acta Anaesthesiol. Scand. — 2003. — Vol. 47 (7). — P. 853-860.
7. German Homeopathic Pharmacopoeia. — British Homeopathic Association, 1991. — Suppl. 5401 p.
8. Gommers D., Eijking E.P., So K.L. et al. // Intensive Care Med. — 1998. — Vol. 24(5). — P. 494-500.
9. Hartog A., Gommers D., Haitsma J.J. et al. // British J. of Anaesthesia. — 2000. — Vol. 85, №5. — P. 752-756.
10. Homeopathisches Arzneibuch. — 1. Ausgabe, 1978. — Stuttgart: Deutsche Apotheker Verlag, 1985. — 92 p.
11. Mora R., Arold S., Marzan Y. et al. // Am J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol. — 2000. — Vol. 279 (2). — P. 342-349.

УДК 615.23: 316.24: 616-8

ИЗУЧЕНИЕ КРИСТАЛЛОГРАФИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК И СТЕПЕНИ ИЗМЕЛЬЧЕНИЯ ГОМЕОПАТИЧЕСКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ТРИТУРАЦИИ С СУРФАКТАНТОМ

А.В.Шереметьева, С.А.Тихонова, А.И.Тихонов

Приведены результаты изучения кристаллографической характеристики и степени измельчения гомеопатической лекарственной формы тритурация с сурфактантом. Исследованы некоторые технологические свойства тритурации и установлено, что они изменяются в зависимости от вспомогательных веществ. Экспериментальными исследованиями доказана целесообразность введения лактозы в качестве вспомогательного вещества при получении гомеопатической лекарственной формы тритурации.

UDC 615.23: 316.24: 616-8

THE STUDY OF CRYSTALLOGRAPHIC DESCRIPTION AND DEGREE OF POWDERING OF THE HOMOEOPATHIC MEDICINAL TRITURATION FORM WITH A SURFACTANT

A.V.Sheremetyeva, S.A.Tikhonova, A.I.Tikhonov

The results of studying crystallographic description and degree powdering of the homoeopathic medicinal trituration form with a surfactant are presented. Some technological properties of trituration have been investigated and it has been found that they change depending on auxiliary substances. The experimental research has proven the expedience of introducing lactose as an auxiliary substance when obtaining trituration, the homoeopathic medicinal form.

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

УДК 615.453.014.21:615.46

РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ОПТИМІЗАЦІЯ ТЕХНОЛОГІЇ ПОЛІМЕРНОЇ КОМПОЗИЦІЇ ТРАНСДЕРМАЛЬНОЇ ТЕРАПЕВТИЧНОЇ СИСТЕМИ

С.В.Ратушний, І.А.Єгоров, Т.О.Шитеєва, А.А.Асланьянц

Національний фармацевтичний університет

Метою проведених експериментів була розробка та дослідження нових полімерних композицій, які можуть бути використані у якості основи при створенні нового лікарського препарату у вигляді трансдермальної терапевтичної системи. Нами були розроблені декілька перспективних композицій на основі полімерів природного та синтетичного походження та проведені їх фізико-хімічні і технологічні дослідження. У результаті була обрана найбільш оптимальна композиція, осмотична активність якої складала 183,44%, сила адгезії — 86,23 г/см, а еластичність складала 8 мм. Були проведені дослідження по оптимізації технології приготування розробленого складу. Обрана оптимальна температура її приготування 45±5°C.

Розробка нових видів лікарських форм, які дозволяють здійснювати тривалу та контрольовану доставку лікарської речовини у системний кровообіг, є актуальною на сьогоднішній день [3-8, 12-20].

Трансдермальні терапевтичні системи (ТТС) — це лікарські форми нового покоління, які призначені для безперервного введення лікарської речовини через неушкоджену шкіру у системний кровообіг по заздалегідь заданій програмі [1, 3-7, 12-20].

Однією з основних задач при розробці нових ТТС є створення та дослідження нових полімерних композицій, які можуть бути використані у якості носія лікарських речовин [3, 9-11, 20].

Для виготовлення ТТС широко використовують природні (крохмаль, желатин, целюлоза), напівсинтетичні (ефіри целюлози) та синтетичні полімери (поліізобутилен, похідні кислоти поліакрилової, спирт полівініловий) [2, 3, 6, 13].

При вивченні різноманітних поєднань високомолекулярних речовин нами було розроблено декілька перспективних композицій ТТС, які склались з полімерів природного та синтетичного походження у комбінації з різними пластифікаторами та розчинниками.

Метою даної роботи було дослідження чотирьох перспективних полімерних композицій ТТС та оптимізація технології найбільш оптимальної з них.

Матеріали та методи

Об'єктами досліджень були адгезійні композиції ТТС на основі водорозчинних полімерів желатину та полівінілпіролідону низькомолекулярного (ПВП), які містять пластифікатори та розчинники у певному співвідношенні.

Були вивчені адгезія систем, еластичність та осмотична активність.

Визначення величини адгезії системи проводили на розривній машині РМ-3 (СТУ 35-16-12-62). Для цього систему, звільнену від захисного шару, наклеювали на попередньо протерту етиловим спиртом металеву пластину (чистота обробки поверхні по 8 класу) розміром 50×100±0,1 мм таким чином, щоб система виступала за край пластини на 7-10 мм. Систему накочували до пластини ручним катком масою 800±50 см, роблячи п'ять подвійних ходів катка, не чинячи додаткового тиску. Край системи, що виступає, нарощували з боку підкладки смужкою лейкопластиря (ФС 42-762-73). Пластину із системою закріплювали в нерухомому затиску розривної машини, а в рухливому — кінець стрічки лейкопластиря. Відшаровування системи від пластини закінчували, не доходячи до кінця пластини 5-10 мм. Величину зусилля відшаровування визначали по шкалі навантажень розривної машини з точністю ±2 г після закінчення відшаровування.

За величину адгезії системи приймали визначене на розривній машині зусилля відшаровування в грамах зразка від сталеві пластини під кутом 180°.

Величину адгезії A (г/см) визначали за формулою:

$$A = F/L,$$

де: F — зусилля відшаровування, г;

L — ширина системи, см.

Міцність систем при вигині (еластичність) вивчали згідно з ДСТУ 6806-73 на пристрої, який являє собою панель з 12 сталевими хромованими стрижнями.

Звільнену від захисного шару систему притискали до стрижня шкали гнучкості найбільшого діаметра і плавно згинали довкола нього на 180°.

Таблиця 1

Фізико-хімічні та технологічні дослідження полімерних композицій

Склад	Осмос, %	Сила адгезії, г/см	Еластичність, мм	Зовнішній вигляд
Склад №1	85,73	34,48	8	Еластична плівка світло-коричневого кольору
Склад №2	91,48	95,12	10	Еластична плівка червоно-коричневого кольору зі слабким запахом
Склад №3	150,68	—	10	Еластична плівка світло-жовтого кольору
Склад №4	183,44	86,23	8	Еластична плівка світло-жовтого кольору

Якщо при цьому дифузійний шар системи не відшаровувався, а на ньому не було помітно тріщин, дослід повторювали навколо стрижня меншого діаметра і робили так далі доти, поки не виявлялися дефекти, видимі в лупу з 4-кратним збільшенням. Випробування проводили на трьох рівнобіжних зразках.

Осмотичні властивості системи визначали в діалізаторі методом рівноважного діалізу через напівпроникну мембрану. Діалізатор був встановлений в ультратермостат ТС-16А при фіксованій температурі $34 \pm 0,5^\circ\text{C}$.

Осмотичну активність O (%) визначали за формулою:

$$O = \frac{m - m'}{m'} \cdot 100,$$

де: m — маса діалізної камери із системою після діалізу, г;

m' — маса діалізної камери із системою до діалізу, г.

Вивчення впливу температури на час розчинення ПВП проводили на лабораторному змішувачі фірми "Erweka" (Німеччина). Швидкість обертання мішалки встановлювали в межах 75 об/хв. Змішувач встановлювали у термостат при температурах 20, 45 і 60°C . Повноту розчинення контролювали візуально по прозорості і гомогенності розчину.

В'язкість полімерних композицій вимірювали за допомогою ротаційного віскозиметра з коаксіальними циліндрами "Реотест-2" (Німеччина).

Вимір проводили при певних значеннях температури, які фіксувалися лабораторним термометром з ціною поділки $0,2^\circ\text{C}$. Віскозиметр встановлювали в ультратермостат ТС-16А.

Динамічний коефіцієнт в'язкості поливально-го розчину полімерної композиції визначали для кожного діапазону швидкості деформації за формулою:

$$\eta = \frac{\tau_r}{D_r} = \frac{Z \cdot \alpha}{D_r},$$

де: τ_r — напруга зрушення, Па;

D_r — швидкість деформації, с^{-1} ;

Z — константа циліндра, яка залежить від розміру системи циліндрів і зазначена в паспорті приладу, Па/ділення шкали;

α — значення, визначене зі шкали індикаторного приладу.

Деаерацію полімерної композиції проводили шляхом витримання отриманої дифузійної маси в ультратермостаті ТС-16А при певних значеннях температури.

Результати та їх обговорення

Адгезія до шкіри, еластичність та осмотична активність є важливими показниками ТТС. При низьких значеннях адгезії (<70 г/см) система не буде достатньо контактувати зі шкірою, що буде впливати на час утримання системи та на кількість вивільненої лікарської речовини. Якщо адгезія системи буде занадто велика (>150 г/см), то при її вивільненні з'являються больові відчуття. Недостатня еластичність системи не дає можливості модулювати рельєф тіла, що впливає на контакт зі шкірою, швидкість та кількість вивільнення лікарської речовини. Оптимальна осмотична активність є необхідною складовою для вивільнення лікарської речовини з системи та її успішного потрапляння у системний кровообіг.

Для досліду використовували композиції на основі желатину (склад №1), желатину з феракрилом (склад №2), водного розчину ПВП (склад №3) та спиртового розчину ПВП (склад №4).

Дані табл. 1 свідчать, що усі вивчені параметри композицій залежать від різних сполучень полімера, пластифікатора та розчинника. Так, склад на основі желатину (склад №1) має недостатню адгезію, але при додаванні до складу феракрилу (склад №2) адгезія стає задовільною. У складі на основі ПВП, до якого входить вода (склад №3), відсутні адгезійні властивості, але при додаванні до складу у якості розчинника спирту етилового (склад №4) адгезія стає задовільною.

Полімерні композиції на основі желатину та його сполучення з феракрилом мають нижчу осмотичну активність, ніж склади на основі ПВП. Таким чином, на підставі проведених досліджень найбільш оптимальною композицією є склад №4.

Наступним етапом було дослідження по оптимізації розробленого складу. Нами вивчено вплив температури на в'язкість, час приготування, а також на деаерацію полімерної композиції.

Стадія приготування дифузійної маси полімерної композиції нетривала і не лімітує час повного

Таблиця 2
Вплив температури на час деаерації

Температура, °C	Час, хв
20	90±5
30	72±3
40	42±3
50	35±2
60	30±2

циклу одержання ТТС. Для оптимізації процесу приготування дифузійної маси вивчали зміну в часі динамічної в'язкості композиції та характеристики її суміші від температурних показників.

Так, при фіксованій температурі 20°C динамічна в'язкість композиції становила 11,5 Па/с. Суміш композиції через 5, 10, 15 та 20 хв являла собою в'язку масу з частками ненабряклого та нерозчиненого ПВП. Утворення однорідної маси з повністю розчиненим ПВП спостерігалось через 30 хв.

При температурі 45°C динамічна в'язкість композиції становила 9,8 Па/с. Що стосується характеристики суміші, то через 5 та 10 хв спостерігались окремі частки нерозчиненого ПВП. Через 15 хв композиція являла собою повністю однорідну в'язку масу.

При температурі 60°C в'язкість складала 8,2 Па/с. На протязі 5, 10 та 15 хв спостерігалось утворення грудок набряклого полімера. Через 20 хв спостерігалось зменшення кількості грудок ПВП, а через 35 хв розчинення ПВП було повністю завершено.

Отримані результати свідчать про те, що підвищення температури суміші від 20°C до 45°C дозволяє скоротити час приготування розчину вдвічі, тоді як подальше підвищення температури до 60°C ускладнює процес розчинення полімера через ут-

ворення злиплих грудок ПВП, унаслідок чого час розчинення ПВП збільшується. Аналізуючи отримані показники динамічної в'язкості, можна зробити висновок, що уповільнення процесу розчинення ПВП при 60°C відбувається не внаслідок випарювання частини розчинника, а через прискорення набрякання часток полімера, що супроводжується утворенням в'язкої маси набряклих часток ПВП, які злипаються в грудки.

Отримана дифузійна маса у своїй товщі має багато бульбашок повітря. Тому виникає необхідність у деаерації приготовленої маси, яка проходить шляхом витримування маси при певній температурі.

Для оптимізації процесу вивчали вплив температури на час деаерації (табл. 2).

Аналізуючи результати табл. 2, можна сказати, що зі збільшенням температури від 20 до 50°C необхідний для деаерації час скорочується майже втричі. Скорочення часу пояснюється зменшенням в'язкості розчину.

Таким чином, досліджувана композиція може бути використана при подальшій розробці ТТС. До її складу можна вводити речовини, які не реагують з компонентами основи та відповідають певним вимогам.

ВИСНОВКИ

1. Проведені фізико-хімічні та технологічні дослідження перспективних полімерних композицій ТТС.

2. За результатами досліджень обрана найбільш оптимальна композиція на основі водорозчинного полімера полівінілпіролідону у поєднанні з пластифікатором та розчинником.

3. Проведені дослідження по оптимізації технології приготування запропонованого складу. На основі експериментальних досліджень доведено, що приготування та деаерацію дифузійної маси доцільно проводити при температурі 45±5°C.

ЛІТЕРАТУРА

1. Васильев А.Е., Краснюк И.И. // *Хим.-фарм. журн.* — 2001. — Т. 35, №11. — С. 29-42.
2. Жогло Ф., Возняк В., Попович В. та ін. *Допоміжні речовини та їх застосування в технології лікарських форм.* — Львів: ЛДМУ, 1996. — 96 с.
3. Кравченко И.А. *Трансдермальное введение лекарственных препаратов.* — Одесса: Астропринт, 2001. — 166 с.
4. Петрухина О.О., Фельдшейн М.М. // *Хим.-фарм. журн.* — 1985. — Т. 19, №2. — С. 171-174.
5. Ратушний С.В. // *Всеукр. журн. молодих учених "Хист"*. — 2007. — №7. — С. 171.
6. Тенцова А.И., Алюшина М.Т. *Полимеры в фармации.* — М.: Медицина, 1985. — 256 с.
7. Фельдштейн М.М., Волченко В.И. // *Хим.-фарм. журн.* — 1994. — Т. 28, №3. — С. 4-9.
8. Jacob S.W., Francone C.A. *Structure and Function of Man.* — 2-nd ed. — Philadelphia: W.B.Saunders Co, 1970. — P. 55-60.
9. Jian-Hwa Guo A., Skinner G.W., Barnum P.E. // *Pharmaceutical Sci. and Technol. Today.* — 1998. — №1. — P. 254-261.
10. Johnson J.L. // *Int. J. Pharm.* — 1993. — Vol. 90. — P. 151-159.
11. Karabit M.Sh. // *Int. J. Pharm.* — 1988. — Vol. 46 (№1-2). — P. 141-147.
12. Kastrup E.K., Boyd I.R. *Drug: Facts and Comparisons.* — St. Louis: I.B. Lippincott Co, 1983. — P. 1634-1708.
13. Kurihara-Bergstrom T., Flynn G.L., Higuchi W.I. // *J. Pharm. Sci.* — 1986. — №75. — P. 479-786.

14. Liu P., Higuchi W.I., Gnanem A.H., Good W.R. // *Pharm. Res.* — 1994. — Vol., №11-12. — P. 1777-1784.
15. Murphy T.M., Hadgraft J. // *J. Pharm. Pharmacol.* — 1987. — №39. — P. 24-27.
16. Okabe H., Suzuki I., Saiton T. et al. // *J. Controlled Release.* — 1994. — №32. — P. 243-247.
17. Shaefer H., Filaquier C. // *Pathol. Biol. (Paris).* — 1992. — Vol. 40, №2. — P. 196-204.
18. Steinstrasser I., Merkle H.P. // *Pharm Acta Helv.* — 1995. — Vol. 70, №1. — P. 3-24.
19. Touitou E. // *Int. J. Pharm.* — 1988. — №43. — P. 1-7.
20. Wade A., Weller P. *Handbook of Pharmaceutical Excipients.* — American Pharmaceutical Association, Washington, USA and Pharmaceutical Press, London, UK., 1994. — 184 p.

УДК 615.453.014.21:615.46

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕХНОЛОГИИ ПОЛИМЕРНОЙ КОМПОЗИЦИИ ТРАНСДЕРМАЛЬНОЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

С.В.Ратушный, И.А.Егоров, Т.А.Шитеева, А.А.Асланьянц
Целью проведенных исследований была разработка и исследования новых полимерных композиций, которые могут быть использованы в качестве основы при создании нового лекарственного препарата в виде трансдермальной терапевтической системы. Нами были разработаны несколько перспективных композиций на основе полимеров природного и синтетического происхождения и проведены их физико-химические и технологические исследования. В результате была выбрана наиболее оптимальная композиция, осмотическая активность которой составляла 183,44%, сила адгезии — 86,23 г/см и эластичность была 8 мм. Были проведены исследования по оптимизации технологии приготовления разработанного состава. Выбрана оптимальная температура ее приготовления: $45 \pm 5^\circ\text{C}$.

UDC 615.453.014.21:615.46

DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION AND OPTIMIZATION OF TECHNOLOGY FOR THE POLYMER COMPOSITION OF A NEW TRANSDERMAL TERAPEUTIC SYSTEM

S.V.Ratushny, I.A.Yegorov, T.A.Shiteeva, A.A.Aslyanyants
The objectives of the study were development and research of new polymer compositions, which can used as a base in creating a new medicine in the form of the transdermal therapeutic system. Some promising compositions based on polymers of natural and synthetic origin have been developed and their physical, chemical and technological research has been carried out. As the result the most perspective composition with the osmotic activity of 183,44%; adhesive force of 86,23 g/cm and elasticity of 8 mm has been chosen. The research on optimization of the formulation of the composition developed has been conducted. The optimal temperature of preparing the composition is $450 \pm 5^\circ\text{C}$.

ОРГАНІЗАЦІЯ ТА ЕКОНОМІКА ФАРМАЦІЇ

Рекомендована д.ф.н., професором О.В.Посилкіною

УДК 615.15: 614.25

ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОФЕСІЙНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ ТА ПІДГОТОВКИ СПЕЦІАЛІСТІВ ФАРМАЦІЇ ЗА КОРДОНОМ (НА ПРИКЛАДІ НІМЕЧЧИНИ)

В.М.Толочко, Л.В.Галій, В.Ю.Василін, Т.О.Артюх

Національний фармацевтичний університет

Наведено результати дослідження професійної діяльності та підготовки спеціалістів фармації у Німеччині. Встановлено, що змістовні аспекти діяльності аптекерів Німеччини мають певні особливості, пов'язані із впровадженням у роботу аптек автоматизованих систем зберігання ЛЗ та наявністю механізмів реімбурсації ЛЗ, які відпускаються за рецептами. В освітній підготовці спеціалістів фармації Німеччини переважають природничі науки. Зарубіжний досвід фармацевтичної діяльності заслуговує на увагу і може бути використаний в умовах вітчизняного фармацевтичного ринку.

На сучасному етапі розвитку фармації висуваються високі вимоги до професійної діяльності і рівня підготовки фахівців, до загальної організації їх роботи. У цьому вбачають наявність значних резервів з ефективного використання фармацевтичних кадрів та підвищення конкурентоспроможності аптекерних підприємств. Саме тому відроджується інтерес і науковців, і практиків до питань організації роботи фахівців, так як досвід свідчить, що раціонально організована праця, при інших рівних умовах, сприяє досягненню більш високих результатів [1-3].

У повній мірі вказане торкається діяльності і кадрового забезпечення аптекерних підприємств на вітчизняному фармацевтичному ринку. Але виважене та обгрунтоване вирішення цих питань в Україні потребує вивчення та аналізу міжнародного досвіду професійної діяльності та підготовки спеціалістів фармації, що і стало метою нашої роботи.

У дослідженнях використовувались методи порівняльного аналізу даних літератури і нормативних документів та безпосереднього спостереження за професійною діяльністю спеціалістів фармації Німеччини під час стажування одного із

співавторів (В.Ю.Василіна). У цілому було проведено понад 800 наглядів та хронометричних замірів протягом 2007-2008 років.

Встановлено, що німецькі аптеки поділяються на соціальні (звичайні) аптеки, лікарняні аптеки, армійські аптеки. У своїй роботі вони керуються законом "Про лікарські засоби" (Arzneimittelgesetz), "Порядком аптекерного підприємства" (Apotheken Betriebsordnung) та "Збірником соціальних законів" (Sozialgesetzbuch Deutschland) [7].

Станом на кінець 2008 року у 21570 німецьких аптеках працювало 143,6 тис. персоналу, в тому числі близько 50 тис. спеціалістів фармації (аптекерів) [4]. Персонал аптек поділяється на дві групи: **фармацевтичний** — аптекер, фармацевтичний інженер, фармацевтично-технологічний асистент. На них покладається головне завдання з відпуску лікарських засобів (ЛЗ), надання фармацевтичної інформації і консультацій; **нефармацевтичний** — робітник фармацевтичної торгівлі (раніше — аптекерний помічник). Він допомагає у роботі фармацевтичному персоналу, відпускає з аптеки засоби, що не відносяться до ЛЗ і виробів медичного призначення, веде товарне господарство та ін.

Керівник аптеки (один або декілька), він же її власник, що обов'язково має фармацевтичну освіту, повинен особисто керувати діяльністю і забезпечувати її роботу в межах закону. Керівник лікарняної аптеки завжди є службовцем лікарні і свої повноваження у разі відсутності може делегувати лише іншому аптекерю. Керівник соціальної аптеки у таких випадках ще може делегувати свої повноваження асистентові або фармацевтичному інженеру [6].

Аптеки на фармацевтичному ринку Німеччини у більшості об'єднуються у спілки, які відіграють важливу роль, так як є складовою вертикалі і горизонталі управління, хоча це носить добровільний характер. Серед них є спілки федератив-

Таблиця

Витрати часу аптекаря на відпуск лікарських засобів в умовах фармацевтичного ринку Німеччини

Вид відпуску та кількість ЛЗ		Кількість наглядів	Витрати часу (с)		
відпуск	кількість ЛЗ		min	max	\bar{X}
Рецептурний	1	456	65	120	93
	2	105	73	139	106
	3	25	90	157	124
Безрецептурний	1	238	32	186	109
	2	42	61	214	137
	3	11	89	250	170
У середньому			68	178	123

ного розміру, такі як Apothekerkammer Berlin, Apothekerkammer Hessen, Apothekerkammer Bayer, ABDA, ADEXA [8].

Вивчення професійної діяльності спеціалістів фармації показало, що змістовні аспекти роботи аптекаря у Німеччині суттєво не відрізняються від таких у провізора аптеки України. Однаково вони виконують функції з прийому та відпуску ЛЗ за рецептами лікарів і без рецептів, заповнення поточної документації оперативного характеру, з фармацевтичної опіки пацієнтів. Хоча рівень фармацевтичної опіки в аптеках Німеччини не завжди високий. Так, методом “прихованих закупок” встановлено, що у 5 із 10 випадків безрецептурного відпуску ЛЗ пораду пацієнтам щодо вживання ліків аптекар не надавав, а інколи траплялися випадки, коли проведена консультація за змістом була не зовсім вірною [5].

Головним завданням персоналу соціальної аптеки Німеччини є реалізація ЛЗ. Аптеки мають мінімальний асортимент і поширену систему замовлень ЛЗ. Так, ЛЗ, замовлені у першій половині дня, незалежно від місця розташування аптеки (місто, село), пацієнт може отримати вже у другій половині дня.

Методами безпосереднього спостереження та експертного опитування встановлено, що операції з приймання ЛЗ від постачальника та їх безрецептурного відпуску здійснюються аптекарями Німеччини аналогічно з такими в Україні. Але операції з відпуску рецептурних ЛЗ мають свої особливості, пов'язані з існуванням механізмів реімбурсації.

Рецептурні бланки державних медичних кас мають сталу форму і певні номери — 13, 14, 16, 18. Всі вони рожевого кольору і розрізняються лише за особливостями виписування різних груп ЛЗ різним категоріям хворих. Звичайний рецептурний бланк на ЛЗ для пересічних хворих, наприклад, має номер 16. Рецептурні бланки приватних лікарських кас не мають сталої форми. Бувають вони як синього, так і зеленого кольору. Реквізити рецепту такі ж, як і в Україні, тільки в

Німеччині вони містять ще неодмінно номер лікарняної каси хворого [9].

Після надходження в аптеку рецепта аптекар вносить усі його реквізити у базу комп'ютера. При наявності в аптеці автоматизованої складської системи ЛЗ автоматично подається із місця зберігання на робоче місце аптекаря. Якщо така система в аптеці відсутня, аптекар сам знаходить ЛЗ. Одночасно на комп'ютері роздруковується заявка-вимога до страхової компанії з даними пацієнта, лікаря, аптеки, ЛЗ і його ціни.

Якщо пацієнт має передбачену законом страховку, тобто реімбурсація ЛЗ здійснюється за бюджетні кошти, то він нічого не сплачує за ЛЗ. При цьому, заявки-вимоги два рази на місяць надсилаються аптеками до страхових кас, які відшкодовують кошти за ЛЗ. У випадку, коли пацієнт користується послугами приватної страхової каси, він повністю сплачує аптеці вартість ЛЗ, а заявка-вимога надається йому особисто для передачі у страхову касу та відшкодування коштів за ЛЗ. Усі касові операції аптекар виконує особисто.

Для прикладу наводимо встановлені нами витрати часу аптекаря на відпуск ЛЗ у Німеччині (таблиця).

Із таблиці видно, що витрати часу коливаються в цілому від 68 до 178 с і у середньому складають 123 с. Так, витрати часу зростають у залежності від виду відпуску (рецептурний або безрецептурний) та кількості ЛЗ, що одночасно відпускаються пацієнту. Таким чином, безрецептурний відпуск ЛЗ потребує більшого часу у зв'язку із проведенням більшого об'єму фармацевтичної опіки, яку здійснює аптекар.

Для забезпечення успішної діяльності аптекних установ на фармацевтичному ринку Німеччини велика увага приділяється підготовці спеціалістів фармації. Кваліфікаційні вимоги до персоналу регламентуються “Федеральним аптекним порядком” та “Порядком допуску до практики”. Відповідно до них підготовка фахівців зі спеціальності “Фармація” здійснюється в університетах і триває 4 роки (8 семестрів). Далі слідує рік практики та складання державних іспитів. Після успішного складання державних іспитів випускник мо-

же працювати у якості допущеного до практичної діяльності аптекаря (арробрієтер Ароптекер).

Організація навчального процесу в університетах Німеччини майже така, як і в університетах (фармацевтичних факультетах) України. Різниця лише в тому, що студенти в Німеччині повинні самі обирати дисципліни для вивчення протягом кожного семестра із наданого їм переліку. Особливість переліку дисциплін полягає в тому, що фармацію в Німеччині тісно пов'язують з природничими науками, а тому головними дисциплінами є хімія, біологія, генетика.

Державний іспит у Німеччині складається із трьох частин. Перша частина письмова, дві інші — усні. У першій частині перевіряють знання із загальної, неорганічної та органічної хімії, основ фармацевтичної біології і біології людини, з основ фізики, фізичної хімії, основ фармацевтичної анатомії, форм ЛЗ. До другої частини входить перевірка знань з фармацевтичної і медичної хімії, фармацевтичної технології і біофармації, фармакології і токсикології, клінічної фармації. До третьої частини відносять перевірку знань та практичних навичок з фармацевтичної практики, соціальної частини права для аптекаря.

Успішно подолавши державні іспити, випускники у деяких університетах отримують право на

написання дипломної роботи, після захисту якої їм присуджується академічний ступінь “Дипломований фармацевт”. Можливий інший варіант — через написання дисертації з подальшим присвоєнням ступеня “Доктора природничих наук” [7].

Після навчання в університеті аптекарі мають можливість працювати у соціальних та лікарняних аптеках, на фармацевтичних підприємствах, у наукових установах з дослідження ЛЗ, в органах управління фармацевтичною галуззю, освітніх навчальних закладах, лікарняних касах, у війську як санітарні офіцери, у сфері охорони навколишнього середовища. Але за статистичними даними 80% від усіх аптекарів працюють у соціальних аптеках [4].

ВИСНОВКИ

1. Професійній діяльності спеціалістів фармації Німеччини притаманна ефективна організація праці, а їх підготовка здійснюється з використанням сучасних освітніх технологій.

2. Змістовні аспекти професійної діяльності аптекарів Німеччини суттєво не відрізняються від таких у провізорів аптек України. Специфіка пов'язана лише із наявністю механізмів реімбурсації ЛЗ через державні та недержавні страхові каси, а також впровадженням у роботу аптек автоматизованих систем зберігання ЛЗ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бычин В.Б. *Организация и нормирование труда*. — М.: Экзамен, 2005. — 463 с.
2. Галий Л.В., Толочко В.М. // *Фармац. журн.* — 2006. — №4. — С. 10-16.
3. *Организация и нормирование труда: Учебник для вузов / Под ред. Ю.Г.Одегова*. — 3-е изд., перераб. и доп. — М.: Экзамен, 2005. — 464 с.
4. Felzer Elke // *Krankenhaus Pharmazie*. — 2008. — №10. — S. 14-16.
5. Kaufman Katrin // *Apotheken Umschau*. — 2009. — №1. — S. 28-34.
6. Melzer Monika // *Pharmazeutische Zeitung*. — 2008. — №39. — S. 18-19.
7. Schafer Harmut // *Pharma Rundschau*. — 2009. — №1. — S. 41-44.
8. Schmitt Frank // *Neue Apotheken Illustrierte*. — 2008. — №12. — S. 13-16.
9. Wolf Peter Eik // *Medizinische Monatsschrift fur Pharmazeuten*. — 2009. — №1. — S. 8-9.

УДК 615.15:614.25

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ И ПОДГОТОВКИ СПЕЦИАЛИСТОВ ФАРМАЦИИ ЗА РУБЕЖОМ (НА ПРИМЕРЕ ГЕРМАНИИ)

В.М.Толочко, Л.В.Галий, В.Ю.Василин, Т.А.Артюх

Приведены результаты исследования профессиональной деятельности и подготовки специалистов фармации Германии. Установлено, что содержательные аспекты работы аптекарей Германии имеют определенные особенности. Они связаны с внедрением автоматизированных систем хранения ЛС в аптеках и наличием механизмов реимбурсации ЛС, которые отпускаются по рецептам. В образовательной подготовке специалистов фармации Германии преобладают естественные науки. Зарубежный опыт фармацевтической деятельности заслуживает внимания и может быть использован в условиях отечественного фармацевтического рынка.

UDC 615.15:614.25

RESEARCH OF THE PROFESSIONAL ACTIVITY AND TRAINING OF SPECIALISTS IN PHARMACY ABROAD (AT THE EXAMPLE OF GERMANY)

V.M.Tolochko, L.V.Galiy, V.Yu.Vasilin, T.A.Artyukh

The research results of the professional activity and training of specialists in pharmacy in Germany are presented. It has been found that there are some definite peculiarities in the aspects of work of pharmacists in Germany. They are connected with introduction of the automated computer systems for storing medicines at the chemist's shops and the presence of the reimbursement mechanisms of prescription drugs. The natural sciences prevail in the educational system of training the German specialists in pharmacy. The foreign experience of the pharmaceutical activity deserves attention and it can be used in conditions of the domestic pharmaceutical market.

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

УДК 615.12:338.124.4

МЕТОДИЧНІ ПІДХОДИ ДО АНТИКРИЗОВОГО УПРАВЛІННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНИМИ ОРГАНІЗАЦІЯМИ

І.В.Пестун, З.М.Мнушко

Національний фармацевтичний університет

Надано характеристики ознак кризового стану фармацевтичних організацій, що виникає під впливом зовнішніх і внутрішніх чинників. Описані особливості антикризового управління підприємством. Узагальнені напрями і дії щодо виведення суб'єктів господарювання фармацевтичного ринку з кризового стану.

Загроза виникнення кризового стану фармацевтичного та аптечного підприємства пов'язана з нестабільністю ринкового середовища, існує постійно, як і проблема якісного антикризового управління. Останнім часом під впливом світової фінансової та політичної, а також економічної кризи в Україні ця проблема особливо загострюється, що зумовлює доцільність її вивчення.

Недосконалість системи управління фармацевтичним сектором економіки України спричинила ряд досліджень та публікацій з визначення пріоритетів державної політики у процесі реформування фармації [3], управління фармацевтичною галуззю на окремих рівнях [4]. Існують дослідження, присвячені адаптивному управлінню фармацевтичними виробничими та оптовими підприємствами та аптечними закладами [1, 6], стратегічному плануванню та створенню збалансованої системи показників в аптеках [5], удосконаленню маркетингового управління фармацевтичними організаціями [2]. Проте питання антикризового управління фармацевтичними організаціями в наукових фахових виданнях не висвітлювались. Метою даної роботи є визначення причин виникнення та шляхів урегулювання кризових ситуацій в діяльності фармацевтичних підприємств та аптечних закладів.

Успішне управління фармацевтичною організацією в кризових ситуаціях екзогенного та ендогенного характеру залежить від своєчасного діагностування ранніх ознак кризи, що наступає, та визначення певного етапу фінансового стану підприємства. Це може бути нормальний, докризовий, кризовий та стан неплатоспроможності, що виливається в процедуру банкрутства. Ідентифікації ступеня загрози підприємству передують фінансовий аналіз та моніторинг факторів зовнішньо-

го і внутрішнього середовища. В подальшому перед керівництвом підприємства та спеціалістами постають завдання визначення методів управління, здатних забезпечити відповідність внутрішнього середовища інтенсивним та несподіваним для підприємства змінам економічного, політичного, соціального, технологічного, ринкового характеру.

Аналіз факторів зовнішнього середовища фармацевтичних і аптечних підприємств та оцінка рівня їх впливу викладені в роботах [6, 7].

До внутрішніх причин, що спричиняють кризу підприємства і в той же час є віддзеркаленням макроекономічної ситуації в країні, відносять негативні зміни в окремих функціональних сферах: виробництво, маркетинг, управління підприємством (менеджмент), фінанси, персонал, постачання, інноваційна діяльність та інші. Знання їх дозволяє забезпечити диференційований підхід до аналітичного обґрунтування необхідних управлінських рішень [12].

До джерел кризових явищ на підприємствах відносяться також обмеження ресурсів, порушення зв'язків з партнерами, прорахунки внутрішнього менеджменту підприємства, відсутність належного досвіду управління господарюючими суб'єктами в умовах посилення конкуренції з боку зарубіжних та вітчизняних підприємств.

Антикризове управління істотно відрізняється від звичайних методів та технологій менеджменту, що пояснюється рядом причин:

- головною метою його є забезпечення стійкого положення на ринку та фінансового стану підприємства при будь-яких економічних, політичних, соціальних змінах у країні;
- в рамках антикризового управління застосовуються ті інструменти, які в існуючих умовах найбільш ефективні для усунення тимчасових фінансових ускладнень та вирішення інших поточних проблем;
- основу антикризового управління становить процес постійних і послідовних інновацій в усіх сферах дії підприємства;
- антикризове управління спрямоване на те, що у складній ситуації, в якій опинилось підприєм-

Заходи антикризового управління суб'єктами господарювання (СГ) фармацевтичного ринку

Група антикризових заходів	Перелік можливих антикризових дій
Підвищення ефективності управління фармацевтичною організацією	Удосконалення знань та вмінь ефективного управління, формування комерційного мислення Структурні зміни в управлінській команді, можливе залучення кризового менеджера Аналіз факторів зовнішнього середовища, що впливають на роботу СГ, розподіл їх на ті, що залежать, і ті, що не залежать від аптечного закладу Організація аналізу фінансово-економічних показників роботи, у тому числі продуктивності праці співробітників аптеки та її структурних підрозділів
Організаційно-технологічні зміни	Реорганізація, закриття або об'єднання окремих підрозділів, особливо збиткових Скорочення посадових одиниць Регулювання режиму роботи підприємства Введення нових ефективних технологій менеджменту, створення перспективних структурних підрозділів (аналітичних досліджень, автоматизованого забезпечення, інтернет-торгівлі тощо) Прийняття рішення про консолідацію з іншими СГ
Управління фінансами підприємства	Усунення причин зниження фінансових показників та економічного потенціалу СГ Забезпечення збалансованості обігових коштів та короткострокової кредиторсько-дебіторської заборгованості Здійснення заходів щодо збільшення власного капіталу та ринкової вартості підприємства Пошук та залучення інвестиційного капіталу Відновлення фінансового потенціалу СГ на довгострокову перспективу
Стабілізація положення СГ на ринку та використання маркетингу і логістики	Розробка комплексу заходів з підвищення конкурентоспроможності СГ Перегляд структури та умов роботи з постачальниками та клієнтами Перегляд цінової політики, створення дисконтних програм, диференційований підхід до встановлення знижок для окремих категорій споживачів Управління асортиментом товару, розширення його за рахунок парафармацевтики Впровадження логістичних моделей управління Підвищення рівня сервісу, консультативного обслуговування, введення не затратних додаткових послуг
Управління персоналом	Перегляд штатного розпису, скорочення штату Обмеження прийому на роботу нових співробітників, окрім необхідних спеціалістів вузького профілю Внесення змін в оплату праці Корегування існуючої системи мотивації персоналу

емство, навіть на межі банкрутства, можна ввести в дію механізми, котрі дозволяють впоратись підприємству з труднощами при найменших витратах [12, 18].

Криза управління виникає тоді, коли управлінська система не зможе діагностувати, вірно оцінювати ситуації та приймати і реалізовувати ефективні рішення.

Криза підприємства характеризується як незапланований і небажаний, обмежений у часі процес, який може створити суттєві перешкоди або навіть зробити неможливим функціонування підприємства [8].

Успішність антикризового управління фармацевтичною організацією взаємопов'язана з якістю управління підприємством в цілому. Останнє передбачає сукупність властивостей, притаманних управлінню та його можливості створювати належні умови шляхом вибору, інтегрування та комбінування факторів внутрішнього і зовнішнього середовища для забезпечення необхідної конкурентоспроможності підприємства.

Успішне управління фармацевтичним підприємством або аптечним закладом залежить від обґрунтованого стратегічного планування, яке дозволяє з використанням адекватних методик про-

аналізувати і передбачити одну із стратегічних альтернатив (обмежене зростання; зростання; скорочення, яке, в свою чергу, передбачає ліквідацію, відсікання зайвого, скорочення або переорієнтацію; поєднання всіх альтернатив) відповідно до можливостей та загроз у зовнішньому середовищі з урахуванням внутрішнього потенціалу підприємства. Враховуючи те, що стратегічний план розробляється на 3-5 років, при створенні кризової ситуації в діяльності підприємства ефективною є розробка антикризового бізнес-плану. Особливістю його є те, що він складається на мінімальний період і містить заходи по досягненню сформульованих антикризових цілей підприємства, одночасно антикризовий бізнес-план повинен відповідати загальній стратегії. Необхідність його розробки загострюється саме при значних змінах зовнішнього і внутрішнього середовища, бо в стабільних умовах планування частіше базується на перенесенні тенденцій, що склалися [11, 17, 19, 20].

Окрім антикризових заходів внутрішнього характеру фармацевтичними виробничими та оптово-роздрібними підприємствами з метою зниження ризиків функціонування можуть використовуватись і нерідко стають доцільними такі заходи як орієнтація на зовнішні ринки, створення фінан-

сово-промислових груп, концентрація, консолідація та інтеграція виробничої і фінансово-комерційної діяльності або продаж частини власності крупних об'єднань, відділення окремих підприємств, організація мережевих об'єднань тощо [9, 10, 22]. Відповідно до цих напрямів цілком виправданими є процеси створення вертикальних структур на фармацевтичному ринку — оптово-роздрібних об'єднань та аптечних мереж. Об'єднання товаропровідних ланок сприяє виконанню ролі внутрішнього інвестора з числа крупних дистриб'юторів, які або активно розвивають власну аптечну мережу з централізованим управлінням та спільними товарно-фінансовими потоками, або тісно співпрацюють з аптеками на місцях, формально зберігаючи їх юридичну самостійність. Це дозволяє дистриб'юторам координувати діяльність аптек, розробляти та реалізовувати програми підтримки роздрібною ланкою, розвивати партнерські взаємовідносини за рахунок фінансування факторів нецінової конкуренції, які поширюються тільки на аптеки, що належать оптовику. З іншого боку, це дозволяє дистриб'ютору забезпечувати свій бізнес і залишати за собою гарантований ринок збуту. До того ж, оптово-роздрібні об'єднання, які іноді працюють за принципом холдингу, створюють умови для диверсифікації інвестицій, зменшення ризиків, розширення асортименту товарів та обсягів продажу, впровадження передового управлінського досвіду в об'єднанні і, як наслідок, підвищення вартості його капіталу [24, 25].

Процес консолідації набуває інтенсивного розвитку і в діяльності аптечних закладів, внаслідок чого утворюються аптечні мережі. Останні сприяють підвищенню ефективності роботи аптек за рахунок:

- централізації та узгодження фінансової, асортиментної, цінової, комерційної, маркетингової комунікативної діяльності;
- укріплення матеріальної бази аптек, ремонту приміщень;
- підвищення професіоналізму в виконанні управлінських, фінансово-економічних, юридичних, кадрових, маркетингових функцій;
- отримання знижок у постачальників за рахунок збільшення обсягу закупівель товарів;
- у необхідних випадках — внутрішньомережевого переміщення товарів, регулювання та оптимізації товарних запасів;

- зменшення витрат та ризиків;
- виправдана доцільність створення та ефективність автоматизованих систем управління;
- збільшення ринкової частки за рахунок використання сучасних методів утримання існуючих та залучення нових клієнтів аптек;
- можливості накопичення та обміну достатньою оперативною, якісною інформацією;
- внутрішньомережевого переміщення кадрів;
- оптимізації структури мережі під впливом зовнішнього середовища та інших чинників [9, 10, 13].

Поряд з перевагами функціонування аптек у структурі мереж існують певні позитивні аспекти діяльності і самостійних аптечних підприємств, які можуть бути використані при виході з кризового стану. До таких особливостей самостійних аптек відносяться гнучкість управління та співпраці з постачальниками, невисокі затрати на управління, забезпечення адаптивної цінової політики, стабільність корпоративної культури тощо.

У будь-якому випадку підприємства оптово-роздрібною торгівлі на фармацевтичному ринку повинні бути готові до своєчасного діагностування, профілактики і насамкінець виходу з кризової ситуації. Узагальнення здійснення антикризових та заходів щодо забезпечення господарювання (фармацевтичних оптових підприємств, аптечних мереж та закладів) за даними літератури [14, 15, 16, 21, 23, 26] та результатів опитування керівників підприємств наведені в таблиці.

ВИСНОВКИ

1. Визначені ознаки, етапи, зовнішні та внутрішні причини кризового стану фармацевтичних та аптечних підприємств.

2. Описані особливості антикризового управління суб'єктом господарювання.

3. Показана роль стратегічного та антикризового бізнес-планування в виведенні фармацевтичної організації з кризового стану.

4. Визначено вплив процесів концентрації, консолідації та інтеграції на управління об'єктами оптово-роздрібною торгівлі фармацевтичним товаром.

5. Узагальнені можливі антикризові дії в управлінні фармацевтичними оптовими підприємствами, аптечними закладами та їх об'єднаннями.

Подальшими дослідженнями передбачається поглиблене опрацювання окремих груп антикризових заходів та моделювання управління кризовими ситуаціями фармацевтичних організацій.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бондарева І.В., Мнушко З.М. // Ефективність використання маркетингу та логістики фармацевтичними організаціями: Матер. наук.-практ. конф. (Харків, 21 жовтня 2008 р.). — Х.: Вид-во НФаУ, 2008. — С. 33-34.
2. Броило Е.В. // Менеджмент в России и за рубежом. — 2007. — №2. — С. 96-103.
3. Воронина В.М., Федорищева О.В., Мулов А.В. // Менеджмент в России и за рубежом. — 2007. — №2. — С. 104-111.
4. Гладков И.С. // Менеджмент в России и за рубежом. — 2006. — №5. — С. 80-88.

5. Ким Д. // *Росс. аптеки.* — 2006. — №11/2. — С. 12-13.
6. Колосова М. // *Росс. аптеки.* — 2008. — №3. — С. 20-25.
7. Ключко В.Н. // *Менеджмент в России и за рубежом.* — 2006. — №2. — С. 107-117.
8. Мнушко З.М., Тутутченко О.В., Пестун І.В. // *Фарм. журн.* — 2006. — №1. — С. 11-17.
9. Мнушко З.М., Підліснюк І.В., Пестун І.В. // *Вісник фармації.* — 2008. — №2 (54). — С. 34-37.
10. Мнушко З.М., Пестун І.В. // *Ефективність використання маркетингу та логістики фармацевтичними організаціями: Матер. наук.-практ. конф. (Харків, 21 жовтня 2008 р.).* — Х.: Вид-во НФаУ, 2008. — С. 3-10.
11. Немченко А.С., Хоменко В.М., Ярмола І.К. // *Фарм. журн.* — 2008. — №1. — С. 3-9.
12. Немченко А.С., Хоменко В.М., Ярмола І.К. // *Фарм. журн.* — 2008. — №2. — С. 3-8.
13. О ГУП с надеждой и ... сомнениями / *Материал подготовили С.Абрамова, Н.Поляков, И.Филиппова, И.Широкова* // *Росс. аптеки.* — 2005. — №11. — С. 34-37.
14. Пестун І.В., Мнушко З.М. // *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації.* — 2008. — №1. — С. 8-14.
15. Солнцев И.В. // *Менеджмент в России и за рубежом.* — 2006. — №5. — С. 114-120.
16. Шарафанович А. // *Росс. аптеки.* — 2007. — №23. — С. 12-14.
17. Bateman Th.S., Snell S.A. *Management.* — 4-th ed. — 1999. — 642 p.
18. Hagel J., Seely J. // *Business Week Online.* — 2008. — P. 23.
19. Hartley R.F. *Management Mistakes and Successes.* — 7-th ed. — 2003. — 354 p.
20. Karolin K.A., Norries T., Stockdate R. // *Health Inform. J.* — 2008. — Vol. 14. — Iss. 4. — P. 259-266.
21. Chinho Lin, Chang Shofang // *Intern. J. of Technol. Management.* — 2008. — Vol. 43. — Iss. 4. — P. 320-348.
22. Lopounidis C. // *Eur. J. of Operational Res.* — 2008. — Vol. 195. — Iss. 3. — P. 827-828.
23. Jeston J. // *Industrial Engineer.* — 2008. — Vol. 40. — Iss. 5. — P. 33-37.
24. Gareth J.R., Jennifer M.G., L.Hill C.W. *Contemporary management.* — 2-nd ed. — 2000. — 683 p.
25. Shulman Sh., Healy E.M. // *J. of Pharmac. Marketing & Management.* — 2005. — Vol. 12, №2/3. — P. 34-45.
26. Wilson A.L. *Issues in Pharmacy Practice Management / Ed. by A.L.Wilson.* — 1997. — 400 p.

УДК 615.12:338.124.4

МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К АНТИКРИЗИСНОМУ УПРАВЛЕНИЮ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИМИ ОРГАНИЗАЦИЯМИ

И.В.Пестун, З.Н.Мнушко

Представлены характеристики признаков кризисного состояния фармацевтических организаций, возникающего под воздействием внешних и внутренних факторов. Описаны особенности антикризисного управления предприятием. Обобщены направления и действия относительно выведения субъектов ведения хозяйствования фармацевтического рынка из кризисного состояния.

UDC 615.12:338.124.4

METHODICAL APPROACHES TO ANTI-RECESSIONARY MANAGEMENT OF PHARMACEUTICAL ORGANIZATIONS

I.V.Pestun, Z.N.Mnushko

Characteristics of the signs of the crisis state of pharmaceutical organizations arising under the influence of external and internal factors are presented. The peculiarities of anti-recessionary operation of business have been described. Directions and actions concerning bringing the subjects of conducting of the pharmaceutical market managing out the crisis state have been generalized.

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

УДК 614.27:615.036.8:616.61

ФАРМАКОЕКОНОМІЧНІ АСПЕКТИ СЕЧОКАМ'ЯНОЇ ХВОРОБИ

В.М.Толочко, Т.І.Єрмоленко

Національний фармацевтичний університет
Харківський національний медичний університет

Досліджені фармакоеконімічні аспекти лікарського забезпечення хворих на сечокам'яну хворобу в умовах стаціонару шляхом опрацювання фармакоеконімічних параметрів їх фармакотерапії відповідно до стандартів лікування. Обґрунтований мінімальний перелік лікарських препаратів, їх потреба на курс лікування та один ліжко-день в умовах стаціонару. Досліджений вплив додаткових ринкових чинників на доступність і оптимізацію лікарського забезпечення таких хворих у цілому.

В умовах сучасної економіки при виборі схем лікування захворювань, а також для забезпечення раціональності рішень при складанні формулярів лікування і при плануванні фінансування на розвиток охорони здоров'я необхідний виважений підхід до використання коштів, що реалізується завдяки проведенню фармакоеконімічних досліджень [5, 8, 9]. У повній мірі це відноситься до хворих із сечокам'яною хворобою [1, 6, 7, 10].

Актуальність соціально-економічного і загального медичного аспекту сечокам'яної хвороби полягає в тому, що ця хвороба є однією з найпоширеніших урологічних захворювань, схильною до рецидивів, яка нерідко характеризується агресивним, важким перебігом. Захворюваність на сечокам'яну хворобу серед населення світу становить від 0,5 до 5,3%. У 68% випадків сечокам'яна хвороба розвивається в працездатному віці (20-60 років), а щорічний приріст захворілих становить у середньому 0,1%. У структурі захворювань нирок і сечовивідних шляхів сечокам'яна хвороба посідає друге місце за поширеністю, третє — як причина смертності і четверте — як причина інвалідності внаслідок урологічної патології [2, 4].

Тому метою нашого дослідження було опрацювання фармакоеконімічних аспектів терапії хворих на сечокам'яну хворобу з метою обґрунтування мінімального переліку ЛП для забезпечення пацієнтів в умовах стаціонарного лікування, а також вивчення додаткових ринкових чинників, що можуть впливати на вартість придбання ЛП. Дослідження проводились у 7 регіонах України

(26,0% від загальної кількості): у Дніпропетровській, Запорізькій, Луганській, Одеській, Чернівецькій, Харківській областях та місті Києві. Дослідженнями було охоплено 38 профільних відділень лікувально-профілактичних установ, у яких функціонує 1317 ліжок і працює 366 осіб лікарів-фахівців за профілем. При проведенні досліджень використані методи: експертних оцінок, системного, маркетингового, фармакоеконімічного, кореляційно-регресійного і економіко-статистичного аналізу, комплексного підходу, вибіркового спостереження, анкетування.

Встановлено, що для консервативного лікування хворих на сечокам'яну хворобу в умовах стаціонару використовується 38 ЛП. З'ясоване коливання їх номенклатури і потреба стосовно кожного хворого з урахуванням термінів перебування у стаціонарі і перебігу хвороби. Для узагальнення таких даних застосовані розрахунки середніх значень використання ЛП на підставі складених карток потреби в них (на кожне найменування окремо). У подальшому розраховувались середні значення використання ЛП на курс лікування одного хворого (X) за формулою середньої арифметичної зваженої. Оцінка середніх значень використання ЛП нами здійснювалась через коефіцієнт частоти їх призначення (K_i), значення якого мають наближатись до 1,0 і тим самим свідчити про високу частоту використання того чи іншого препарату [3]:

$$K_i = \frac{n}{N}, \quad (1)$$

де: N — кількість хворих у добірці;
 n — кількість історій хвороб, наглядів.

Встановлено, що для відібраних базових ЛП коефіцієнт (K_i) коливається від 0,02 до 0,89. Тобто, не всі ЛП однаково використовують у схемах лікування хворих на сечокам'яну хворобу. Разом з тим за показником (K_i) повністю з'ясувати фармакоеконімічні аспекти лікарського забезпечення хворих неможливо, бо відсутні дані про варіабельність призначення ЛП. Тільки при оцінці варіабельності можна сформулювати мінімізований

Таблиця 1

Мінімальний перелік лікарських препаратів, потреба та витрати на їх придбання для консервативного лікування одного хворого на сечокам'яну хворобу (приклад варіанту №1)

Мінімальний перелік лікарських препаратів (ЛП)	Од. виміру	Середнє значення використання ЛП на курс лікування (X)	Витрати на придбання однієї од. виміру (у.о.) (D)
Спазмолістенал по 10 мл	фл.	0,5	0,06
Розчин промедолу 2% по 1 мл № 5	амп.	1,71	0,41
Розчин омнопону 2% по 1 мл №5	амп.	1,74	0,19
Розчин еуфіліну 2,4% по 5 мл №10	амп.	4,2	0,05
Лазикс 1% по 2 мл №10	амп.	4,9	0,23
Кетонал 5% по 2 мл №10	амп.	5,5	0,48
Максиган по 5 мл № 5	амп.	6,0	0,30
Верошпірон по 0,025 №20	табл.	6,8	0,05
Флуконазол по 0,05 №10	табл.	7,2	0,36
Баралгетас по 5 мл №5	амп.	8,2	0,45
Зинацеф по 0,75 №1	фл.	10,0	3,54
Фортум по 1,0 №1	фл.	10,0	9,61
Розчин анальгіну 50% по 2 мл №10	амп.	10,4	0,04
Цефтриаксон по 1,0 №1	фл.	10,5	1,66
Розчин гентаміцину 4% по 2 мл №10	амп.	11,3	0,06
Розчин папаверину гідрохлориду 2% по 2 мл №10	амп.	11,9	0,06
Цефазолін по 1,0 №1	фл.	12,3	0,88
Іфіципро по 0,5 №10	табл.	12,9	0,10
Офлоксацин по 0,2 №10	табл.	15,6	0,14
Ністатин по 500000 ОД №20	табл.	29,3	0,05
5-Нок по 0,05 №50	табл.	58,9	0,05
Блемарен по 200,0	гр.	140,9	0,09
Загальні витрати на курс лікування (у.о.) (B_x)			16,22
Витрати на 1 ліжко-день (у.о.)			1,46

Примітка: умови та термін лікування: стаціонар, середній ліжко-день — 11, 1.

перелік ЛП із збереженням ефективності та безпеки лікування. Тому нами введений показник варіації (P_B) призначення ЛП за формулою [3]:

$$P_B = \frac{\sum (X_n - \bar{X})^2}{\bar{X}^2 \cdot n} \cdot 100\% , \quad (2)$$

де: X_n — використання ЛП за всією сукупністю хворих;

X — середнє значення використання ЛП на курс лікування одного хворого;

n — кількість історій хвороб, наглядів.

У розрахунках виходили зі значень (P_B), які не перевищують 10%. Більш високі його значення ставили під сумнів доцільність включення ЛП до мінімального переліку.

На підставі проведених досліджень сформована номенклатура ЛП (28 найменувань), яка покладена в основу мінімального переліку, потреб та витрат на

їх придбання для консервативного лікування хворих на сечокам'яну хворобу за трьома варіантами поєднання. Загальні витрати на придбання ЛП за такими варіантами знаходяться в межах від 16,22 у.о. до 25,10 у.о. на курс лікування одного хворого.

Отримані в межах трьох варіантів дані дозволили визначити загальну потребу в коштах на придбання ЛП для лікування одного хворого (B_x) залежно від середнього використання на курс лікування (X), вартості придбання одиниці виміру ЛП (D), частоти їх призначення (K_i) [3]:

$$B_x = X \cdot K_i \cdot D. \quad (3)$$

Для прикладу результати розрахунків за варіантом №1 наведені у табл. 1.

Дослідженнями встановлено, що витрати на придбання ЛП для лікування хворих на сечокам'яну хворобу підпадають під вплив ринкових

Таблиця 2

Коефіцієнти для розрахунку оптимізованих витрат на придбання лікарських препаратів для забезпечення хворих на сечокам'яну хворобу у залежності від впливу ринкових чинників (приклад)

Лікарський препарат	Виробник		Синоніми			
	вітчизняний ($K_{ц}$)	закордонний ($K_{ц}$)	вітчизняні		закордонні	
			назва	$K_{ц}$	назва	$K_{ц}$
Зинацеф по 0,75 №1	—	1,00	Цефуроксим	0,64	Біофураксим	0,39
			Цефоктам	0,66	Аксетин	0,72
			Кімацеф	0,68	Спіцеф	0,81
			$K_{min} = 0,64; K_{max} = 0,68$		Мікрекс	0,83
					Йокель	0,91
				$K_{min} = 0,39; K_{max} = 0,91$		
Фортум по 1,0 №1	—	1,00	Цефтазидим	0,54	Цефтадим	0,43
			Цефтум	0,58	Орзид	0,46
			$K_{min} = 0,54; K_{max} = 0,58$		Біотум	0,62
					Цефтаридем	0,66
					Лоразидим	0,68
				$K_{min} = 0,43; K_{max} = 0,68$		

чинників, які пов'язані з надходженням різних пропозицій від вітчизняних і закордонних виробників і наявною можливістю використання дозволених до обігу в Україні синонімів. Вказане обумовило подальші дослідження з метою з'ясування їх впливу на витрати для придбання ЛП. Для цього були запропоновані коригувальні коефіцієнти ($K_{ц}$). Коефіцієнти за своїм значенням можуть коливатись від 1,00 як у більшу, так і у меншу сторону залежно від співвідношення між цінами на одиницю виміру базового ЛП (D) і цінами на неї від інших виробників або цінами на конкретні синоніми, на які він може бути замінений.

Для прикладу, у табл. 2 наведені значення коригувальних коефіцієнтів для ЛП “Зинацеф” і “Фортум”, які увійшли до мінімального переліку.

Із табл. 2 видно, що базові ЛП “Зинацеф” і “Фортум” надходять тільки від закордонного виробника за ціною, яка за значеннями корегувального коефіцієнта дорівнює 1,00. Але для цих ЛП існують синоніми вітчизняного і закордонного виробництва, ціни на які нижчі і за значеннями $K_{ц}$ коливаються для вітчизняних від 0,64 до 0,68 у.о. і закордонних від 0,39 до 0,91 у.о. (Зинацеф) і, відповідно, 0,54-0,58 у.о. і 0,43-0,68 у.о. (Фортум). Тому, якщо до схеми лікування замість базових ЛП ввести той чи інший синонім, витрати коштів на фармакотерапію хворих із сечокам'яною хворобою можуть бути скорочені. Для цього ведуться перерахунки за формулою:

$$D_s = D \cdot K_{ц}, \quad (5)$$

де: D_s — перераховані витрати коштів на одиницю виміру введеного ЛП;

D — витрати коштів на одиницю виміру базового ЛП;

$K_{ц}$ — коефіцієнт перерахунку. Наприклад, якщо замість зинацефу використовують біофураксим а розрахунки здійснюють за схемою: $D_s = D \times 0,39$.

З метою диференціації можливого впливу вказаних ринкових чинників на витрати для придбання ЛП ми видокремили три складові: “економ” (е), коли $K_{ц}$ знаходиться в межах від 1,00 до “-”1,00. Тобто, альтернативні пропозиції в цих межах сприяють зменшенню витрат на придбання ЛП; “інтерес” (і), коли $K_{ц}$ знаходиться в межах від 1,00 до “+” 1,5. Тобто, альтернативні пропозиції в цих межах призводять до помірного зростання витрат; “ризик” (р), коли значення $K_{ц}$ в межах від “+” 1,5 і більше. Тобто, вони можуть призвести до значного зростання витрат.

У нашому прикладі для ЛП “Зинацеф” і “Фортум” альтернативні пропозиції відносяться до першої складової “економ”.

ВИСНОВКИ

1. Фармакоеконімічні аспекти сечокам'яної хвороби свідчать про можливість оптимізації витрат на придбання ЛП за рахунок їх опрацьованого мінімального переліку і варіантів фармакотерапії, потреби на курс лікування і один ліжко-день в умовах стаціонару, а також доцільність врахування впливу додаткових ринкових чинників на доступність лікарського забезпечення таких хворих в цілому.

2. Отримані результати покладені в основу методичних рекомендацій, які затверджені ПК “Фармація” АМН і МОЗ України і знайшли широке практичне застосування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аркатов А.В., Книгавко А.В., Ермоленко Т.И. // Альманах клинической медицины. — 2005. — Т. VIII, ч. 1. — С. 161-163.

2. Возіанов О.Ф., Пасечніков С.П., Сайдакова Н.О. // Урологія. — 2005. — Т. 9, №1. — С. 5-9.
3. Дремова Н.Б., Овод А.Н., Солянина В.А. и др. Фармакоэкономические исследования в практике здравоохранения: Учеб.-метод. пособие. — Курск: КГМУ, 2003. — 331 с.
4. Шіфріс І.М. // Укр. журн. нефрол. та діалізу. — 2005. — №1. — С. 28-31.
5. Burke T.A., Zabinski R.A., Pettit D. et al. // *Pharmacoeconomics*. — 2001. — Vol. 19, №3. — P. 33-47.
6. Grass F., Melero G., Costa-Bauza A. et al. // *Int. Urol. Nephrol.* — 2003. — Vol. 26 (5). — P. 507-511.
7. Kahlmeter G. // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2003. — Vol. 51. — P. 69-76.
8. Malek M., Cunningham-Davis J., Malek L. et al. // *Int. J. Clin. Pract.* — 1999. — Vol. 1, №53. — P. 19-23.
9. McCombs J.S. // *American J. of Hypertension.* — 1999. — Vol. 11. — P. 112-119.
10. Naber K.G., Bergman B., Bishor M.C. et al. // *Eur. Urol.* — 2001. — Vol. 40. — P. 576-588.

УДК 614.27:615.036.8:616.61

ФАРМАКОЭКОНОМИКА МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ
В.М.Толочко, Т.И.Ермоленко

Исследованы фармакоэкономические аспекты лекарственного обеспечения больных с мочекаменной болезнью в условиях стационарного лечения путем обработки фармакоэкономических параметров их фармакотерапии соответственно стандартам лечения. Обоснован минимальный перечень лекарственных препаратов, их потребность на курс лечения и на один койко-день в условиях стационарного лечения. Исследовано влияние дополнительных рыночных факторов на доступность и оптимизацию лекарственного обеспечения таких больных в целом.

UDC 614.27:615.036.8:616.61

PHARMACOECONOMICS OF UROLITHIASIS
V.M.Tolochko, T.I.Yermolenko

The pharmacoeconomic aspects of medicinal providing of patients with urolithiasis in the hospital conditions have been investigated by processing of pharmacoeconomic parameters of their pharmacotherapy in accordance with the standards of treatment. The minimal list of medicines, its necessity for a course of treatment for one hospital day has been grounded. The influence of additional market factors on availability and optimization of medicinal providing of such group of patients in general has been investigated.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ФАРМАКОЛОГІЯ

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

УДК 616.61'153.49-008.64-085:547.814.5

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ПАРЕНТЕРАЛЬНОЇ ФОРМИ КВЕРЦЕТИНУ В УМОВАХ РОЗВИТКУ ХРОНІЧНОЇ НИРКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

І.А.Зупанець, С.К.Шебеко, Д.С.Харченко

Національний фармацевтичний університет

Встановлено, що в останні роки в усьому світі спостерігається значне збільшення кількості хворих із хронічною нирковою недостатністю (ХНН). Слід зазначити, що результати етіологічного та патогенетичного лікування більшості хронічних захворювань нирок, у тому числі і ниркової недостатності, залишаються незадовільними. У зв'язку з цим було вивчено вплив парентеральної форми кверцетину на перебіг ХНН у щурів, викликаної підшкірним введенням сулеми. Установлено, що під впливом кверцетину відзначалося підвищення діурезу і показників швидкості клубочкової фільтрації та каналцевої реабсорбції. Крім того, проведені дослідження свідчать про позитивний вплив кверцетину на азотистий обмін у щурів. Так, під впливом кверцетину у щурів зменшувався рівень креатиніну і сечовини крові та збільшувався кліренс сечовини. Результати експерименту свідчать про те, що в умовах розвитку у щурів ХНН кверцетин при парентеральному введенні поліпшує показники функціонального стану нирок і азотистого обміну лабораторних тварин, а також чинить загальний позитивний вплив на перебіг захворювання, при цьому не поступаючись референс-препарату "Леспенефрил".

В останні роки в світі спостерігається значне збільшення кількості хворих на хронічну ниркову недостатність (ХНН). Так, за даними літератури кількість таких пацієнтів у країнах Європи, США та Японії коливається від 157 до 443 осіб на 1 млн населення [8, 14]. Поширеність ниркової недостатності в нашій країні тільки за офіційною статистикою складає 212 осіб на 1 млн населення віком старше 15 років. Летальність серед хворих, які страждають на ХНН, протягом останніх 10-15 років зросла до 18-25% [13, 17], серед пацієнтів,

які потребують проведення діалізу, виживання протягом 5 років становить 35% [5, 16].

Слід відзначити, що результати етіологічного та патогенетичного лікування більшості хронічних захворювань нирок, у тому числі і ниркової недостатності, залишаються незадовільними. Крім того, збільшення хворих з термінальною стадією ХНН, які потребують засобів ниркової замісної терапії, та значне подорожчання цих засобів призводять до збільшення витрат державної системи охорони здоров'я на забезпечення даної категорії пацієнтів [2, 8, 10].

З огляду на вищесказане пошук ефективних засобів фармакологічної корекції порушень функції нирок при нирковій недостатності є актуальним питанням сучасної фармакології.

Аналіз літературних даних свідчить, що комплекс фармакологічних властивостей деяких біофлавоноїдів, зокрема кверцетину, можна використати в лікуванні ниркової недостатності [9, 11, 12, 15].

Таким чином, метою даної роботи було дослідження впливу кверцетину у вигляді препарату "Корвітин" ("Боршагівський ХФЗ", Україна) при парентеральному введенні на перебіг ХНН у щурів.

Матеріали та методи

Дослідження було проведено на 64 білих нелінійних щурах-самцях, у яких ниркову недостатність відтворювали шляхом підшкірного введення 0,1% розчину сулеми в дозі 4 мг/кг тричі протягом трьох днів. Всі тварини були розділені на 4 групи по 16 тварин у кожній: інтактний контроль, контрольна патологія, тварини з патологією, що отримували внутрішньоочеревинно корвітин у дозі 33,8 мг/кг (ЕД₅₀ при нирковій недостатності) [3]; тварини з патологією, які отримували внутрішньошлунково леспенефрил у дозі 1,2 мл/кг, що відповідає середній терапевтичній дозі для людини, перерахованій за допомогою

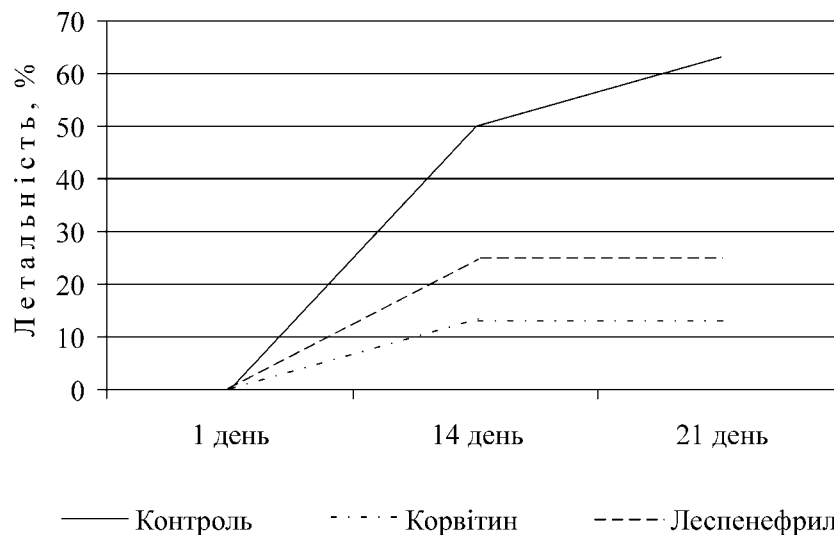


Рис. Летальність щурів з ХНН в експерименті.

коєфіцієнтів видової чутливості [1]. Препарати вводили 1 раз на добу, починаючи після останнього введення сулеми, в необхідній кількості фізіологічного розчину. Тварини інтактної та контрольної груп за такою ж схемою отримували фізіологічний розчин в еквівалентній кількості.

На другий та третій тиждень експерименту у щурів визначали добовий та відносний діурез, вміст сечовини і креатиніну у крові та сечі, розраховували швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) за кліренсом ендogenous креатиніну, канальцеву реабсорбцію та кліренс сечовини за допомогою стандартних формул [4, 7]. Для цього тварин попередньо поміщали до метаболітних кліток, збирали добову сечу, після чого відразу виводили з досліду шляхом декапітації під ефірним наркозом і збирали кров для проведення біохімічних досліджень.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою комп'ютерних програм

методами варіаційної статистики з використанням критеріїв Фішера-Стьюдента та непараметричних методів аналізу [6].

Результати та їх обговорення

Перші ознаки нефропатії виникали вже через тиждень після відтворення патології. У тварин відзначалася слабкість, млявість, зниження рухової активності, тварини не з'їдали добову норму їжі, спостерігався високий рівень летальності. Так, у групі контрольної патології летальність на 14-й день склала 50%, на 21-й день — 63%. У групі, тварини якої отримували леспенефрил, летальність на 14-й і 21-й день склала 25%, у групі, де тварини отримували кверцетин — 13% (рис.).

Результати дослідження динаміки показників функціонального стану нирок щурів з ХНН наведені в табл. 1.

У групі контрольної патології відбувається зниження показників спонтанного та відносного діурезу у порівнянні з інтактними тваринами. На

Таблиця 1

Динаміка показників функціонального стану нирок щурів з хронічною нирковою недостатністю під впливом експериментального лікування (n=64)

Дослідна група	Термін дослід, доба	Діурез, мл/добу	Відносний діурез, %	ШКФ, мл/добу	Канальцева реабсорбція, %
1 група (інтактний контроль)	14	6,59±0,32	50,24±0,73	392,9±8,7	98,32±0,08
	21	6,60±0,33	50,43±0,76	383,6±9,7	98,27±0,09
2 група (контрольна патологія)	14	3,30±0,44*	40,29±1,85*	85,2±10,9*	96,13±0,06*
	21	3,37±0,37*	42,53±1,42*	78,8±7,5*	95,74±0,07*
3 група (корвітин)	14	4,44±0,1**/***	48,81±0,54**	223,0±16,7**	97,91±0,24**/***
	21	7,06±0,31**/***	51,33±0,47**	308,2±17,8**	97,69±0,08**/***
4 група (леспенефрил)	14	8,75±0,23**	51,55±0,35**	235,3±15,9**	96,19±0,24*
	21	14,27±0,50**	54,08±1,10**	278,1±13,0**	94,84±0,16*

Примітки: * — $p \leq 0,05$ відносно інтактних тварин; ** — $p \leq 0,05$ відносно групи контрольної патології; *** — $p \leq 0,05$ відносно тварин, які отримували препарат порівняння "Леспенефрил".

Таблиця 2

Динаміка показників азотистого обміну щурів з хронічною нирковою недостатністю під впливом експериментальної терапії (n=64)

Умови досліджу	Термін досліджу, доба	Креатинін крові, мкмоль/л	Сечовина крові, ммоль/л	Кліренс сечовини, мл/добу
1 група (інтактний контроль)	14	57,8±3,3	4,30±0,27	166,6±8,4
	21	57,0±5,0	4,33±0,33	176,6±8,7
2 група (контрольна патологія)	14	197,6±15,9*	16,69±1,49*	52,4±9,4*
	21	295,3±13,7*	19,16±1,66*	45,2±4,4*
3 група (кверцетин)	14	159,8±19,0*	11,17±1,05**	115,3±11,2**
	21	134,0±9,0**	8,46±0,66**	124,8±10,2**
4 група (леспенефрил)	14	150,6±9,9**	12,65±1,15*	101,7±9,1**
	21	111,0±8,2**	9,67±0,67**	106,3±10,6**

Примітки: * — $p \leq 0,05$ відносно інтактних тварин; ** — $p \leq 0,05$ відносно групи контрольної патології.

відміну від цього при застосуванні кверцетину відмічається підвищення цих показників протягом усього експерименту, яке на 21 добу досягло найвищих значень: спонтанний діурез виріс у 2,9 рази, а відносний — в 1,4 рази. Така ж динаміка спостерігається і під впливом леспенефриту, але при більшому посиленні діурезу, що пояснюється вираженою діуретичною активністю препарату.

Значні зміни протягом експерименту спостерігались у показниках ШКФ, що особливо проявлялось при розвитку у тварин ниркової недостатності. Так, у групі контрольної патології відбувалось зменшення показника гломерулярної фільтрації в 4,6-4,9 рази у порівнянні з інтактними тваринами. При застосуванні кверцетину та леспенефриту цей показник вірогідно збільшувався і досягав максимальних значень під впливом кверцетину на 21 день експерименту, коли перевищував показники ШКФ тварин з нирковою недостатністю в 4 рази. Але за рівнем впливу на гломерулярну фільтрацію між цими препаратами не було відмічено вірогідних розбіжностей.

При аналізі змін каналцевої реабсорбції виявляється значне зниження цього показника у групі контрольної патології, що свідчить про пошкодження каналцевого апарату нирок. При цьому під впливом кверцетину відбувалось вірогідне підвищення цього показника, яке також було виражено більше, ніж під впливом препарату порівняння “Леспенефрил”. Це дозволяє зробити висновки, що леспенефрил має більш виражену діуретичну активність, ніж кверцетин за рахунок впливу не тільки на гломерулярну фільтрацію, а й переважно за рахунок зниження каналцевої реабсорбції. На відміну від цього кверцетин чинить свій вплив на функціональний стан нирок переважно за рахунок посилення гломерулярної фільтрації.

Для дослідження впливу парентеральної форми кверцетину на азотистий обмін у щурів з ХНН на 14-у та 21-у добу експерименту визначали

концентрацію креатиніну і сечовини в крові та сечі і розраховували кліренс сечовини. Отримані дані наведені в табл. 2.

При розвитку ниркової недостатності у щурів спостерігається значне підвищення рівня креатиніну крові, яке на 21 добу експерименту збільшилось приблизно у 5 разів у порівнянні з інтактними тваринами. Під впливом кверцетину та леспенефриту цей показник вірогідно знижувався і на 21 добу перевищував рівень інтактних тварин лише в 2-2,3 рази, при цьому вірогідних розбіжностей в рівні впливу препаратів не спостерігалось.

При аналізі рівня сечовини крові у тварин з нирковою недостатністю спостерігалась аналогічна картина. На 14 добу досліджу в контрольній групі було зареєстровано ріст сечовини в 4,0 рази у порівнянні з інтактними тваринами, і далі цей показник зростав ще більше, перевищуючи рівень інтакту в 4,2 рази. На відміну від цього, при застосуванні кверцетину рівень сечовини крові був вірогідно меншим, ніж у тварин з контрольною патологією і на третій тиждень досліджу перевищував рівень інтакту всього у 2 рази. При цьому протягом усього експерименту цей показник був нижчим, ніж у тварин, що отримували леспенефрил, але не мав вірогідних відмінностей, що також характеризує з позитивного боку вплив кверцетину на перебіг ниркової недостатності, оскільки леспенефрил є одним з найвідоміших гіпоазотемічних засобів з доведеним рівнем клінічної ефективності.

Описані вище тенденції змін показників азоту крові корелюють з інтенсивністю виведення основного продукту азотистого обміну — сечовини. Так, на 21 добу досліджу у тварин з контрольною патологією кліренс сечовини був менше рівня інтактних тварин приблизно у 4 рази. При використанні кверцетину цей показник був вірогідно більшим, ніж у тварин з контрольною нирковою

недостатністю і досягав найбільших значень на 21 добу, коли був меншим, ніж у інтактних тварин лише в 1,4 рази. При використанні леспенефрилу кліренс сечовини також зростав у порівнянні з контрольною патологією, але він був меншим, хоча і не вірогідно відрізнявся від показників у групі, де лікування проводили кверцетином.

Таким чином, дослідження фармакологічних властивостей кверцетину при парентеральному введенні на тлі хронічної ниркової недостатності у щурів показало, що даний засіб позитивно впливає на функціональний стан нирок, нормалізує показники азотистого обміну, значно знижує ле-

тальність тварин, не поступаючись при цьому референс-препарату леспенефрилу.

ВИСНОВКИ

1. В умовах розвитку у щурів хронічної ниркової недостатності кверцетин при парентеральному введенні значно покращує показники функціонального стану нирок та азотистого обміну, що обумовлює його загальний позитивний вплив на перебіг вищезазначеної патології.

2. За впливом на показники функціонального стану нирок парентеральна форма кверцетину не поступається, а за деякими показниками перевищує вплив референс-препарату леспенефрилу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації. / За ред. чл.-кор. АМН України О.В. Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — 528 с.
2. Дудар І., Величко М. // Ліки України. — 2004. — №7-8. — С. 26-32.
3. Зупанець І.А., Шебеко С.К., Харченко Д.С. // Фармакол. та лікарська токсикол. — 2009. — №1 (8). — С. 28-33.
4. Клінічні лабораторні методи дослідження: Навч. посіб. / І.А. Зупанець, В.Ф. Москаленко, С.В. Місюрьова та ін.; За ред. І.А. Зупанця, В.Ф. Москаленка. — Х.: Вид-во НФАУ; Золоті сторінки, 2001. — 178 с.
5. Кучма І.Л. // Therapia. — 2006. — №6. — С. 25-29.
6. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. — К.: Морион, 2000. — 320 с.
7. Маршалл В.Дж. Клиническая биохимия / Пер. с англ. — С.Пб.: БИНОМ, 2000. — 368 с.
8. Смирнов А.В., Каюков И.Г., Есаян А.М. и др. // Нефрол. — 2004. — Т. 8, №3. — С. 7-14.
9. Anjaneyulu M., Chopra K. // Clinical and Experimental Pharmacol. and Physiol. — 2004. — №31. — P. 244-248.
10. Caimi G., Carollo C., Lo Presti R. et al. // Clinical Nephrol. — 2004. — Vol. 62 (5). — P. 331-335.
11. Garcia-Saura M.F., Galisteo M., Villar I.C. et al. // Molecular and Cellular Biochem. — 2005. — Vol. 270 (1-2). — P. 147-155.
12. Inal M., Altinisik M., Bilgin M.D. et al. // Cell Biochem. and Function. — 2002. — Vol. 20 (4). — P. 291-296.
13. Levey A.S. // Kidney Int. — 2005. — Vol. 67. — P. 2089-2100.
14. Locatelli F., Del Vecchio L., Pozzoni P., Manzoni C. // J. Nephrol. — 2006. — Vol. 19. — P. 6-11.
15. Morales A.I., Vicente-Sanchez C., Sandoval J.M. et al. // Food and Chemical Toxicol. — 2006. — Vol. 44 (12). — P. 2092-2100.
16. National Kidney Foundation. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. Executive Summary. — N.Y., 2002. — 94 p.
17. Schieppfii A., Perico N., Remuzzi G. // Nephrol. Dial. Transplant. — 2003. — Vol. 18, №5. — P. 858-859.

УДК 616.61'153.49-008.64-085:547.814.5

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ПАРЕНТЕРАЛЬНОЙ ФОРМЫ КВЕРЦЕТИНА В УСЛОВИЯХ РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

И.А.Зупанец, С.К.Шебеко, Д.С.Харченко

Установлено, что в последние годы во всем мире наблюдается значительное увеличение количества больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН). Следует отметить, что результаты этиологического и патогенетического лечения большинства хронических заболеваний почек, в том числе и почечной недостаточности, остаются неудовлетворительными. В связи с этим было проведено изучение влияния парентеральной формы кверцетина на течение ХПН у крыс, вызванной подкожным введением сулемы. Установлено, что под влиянием кверцетина отмечалось повышение диуреза и показателей скорости клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции. Кроме того, проведенные исследования свидетельствуют о положительном влиянии кверцетина на азотистый обмен у крыс. Так, под влиянием кверцетина у крыс уменьшался уровень креатинина и мочевины крови и увеличивался клиренс мочевины. Результаты эксперимента свидетельствуют о том, что в условиях развития у крыс ХПН кверцетин при парентеральном введении улучшает показатели функционального состояния почек и азотистого обмена лабораторных животных, а также оказывает общее позитивное влияние на течение заболевания, при этом не уступая референс-препарату "Леспенефрил".

UDC 616.61'153.49-008.64-085:547.814.5

THE EXPERIMENTAL STUDY OF PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF THE QUERCETIN PARENTERAL FORM IN CONDITIONS OF DEVELOPMENT OF THE CHRONIC RENAL INSUFFICIENCY

I.A.Zupanets, S.K.Shebeko, D.S.Kharchenko

There is a significant increase of the amount of patients with chronic renal insufficiency (CRI) for the last several years. It is worth mentioning that the results of etiopathogenetic treatment of the majority of chronic renal diseases including renal insufficiency remain imperfect. So, the study of the influence of the quercetin parenteral form on the clinical course of CRI in rats caused by the subcutaneous introduction of sulema has been conducted. It has been found that the increase of diuresis, the indexes of glomerular filtration rate and tubular reabsorption was observed under the influence of quercetin. In addition, the research conducted testifies the positive effect of quercetin on the nitrous exchange in rats. Thus, the blood levels of creatinine and urea were decreased and the clearance of urea was increased in rats under the influence of quercetin. The experimental results testify that in conditions of the development of CRI in rats quercetin introduced parenterally improves the indexes of the functional state of the kidneys and the nitrous exchange of laboratory animals, as well as it has a general positive effect on the clinical course of the disease and it is not inferior to the reference-medicine — Lespenefril.

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

УДК 57.083.2+578.74

НОВИЙ НАПРЯМОК У РОЗРОБЦІ ЛІКІВ — ХІМІЧНА МОДИФІКАЦІЯ ГЕННО-ІНЖЕНЕРНИХ БІЛКОВИХ ЛІКІВ ТА ВАКЦИННИХ АНТИГЕНІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Н.П.Волянська, А.В.Мартинів

Інститут мікробіології та імунології ім. І.І.Мечнікова АМН України

Наведені дані про вплив на біологічні властивості та фармакокінетику генно-інженерних білків процесу їх ацилювання ангідридами та імідами дитрикарбонових кислот. Показано, що в деяких випадках спостерігається стократно збільшення активності препаратів, збільшується їх афінність до відповідних рецепторів, стабільність до дії протеолітичних ферментів крові. Зроблені висновки про перспективність досліджень в області хімічної модифікації генно-інженерних ліків та вакцинних препаратів.

Ацильовані протеїди давно використовують у біомедичних дослідженнях [6]. Наприклад, ацильований хлорангідридом лаурилової кислоти інсулін має дуже пролонговану дію в організмі, є нетоксичним і неалергенним, може застосовуватися для перорального використання як окремо, так і у вигляді ліпосом [3]. Ацильовані білкові агрегати використовуються в діагностиці інфекційних захворювань та в імунології як кислі буферні системи та підсилювачі комплексоутворення між антитілами та антигенами — мішенями [2].

Сукцинільований лектин конканавалін-А використовується як мітогенний стимулятор лімфоцитів [11]. Крім того встановлено, що цей ацильований лектин здатен блокувати поділ клітин культури фібробластів, тоді як неацильований лектин таких властивостей не має [5]. Також було отримано інший сукцинільований лектин — лектин з пшениці SWGA. Дослідники показали, що SWGA здатен зв'язувати свій субстрат N-ацетил-глюкозамін при повній втраті здатності до зв'язування N-ацетилнейрамінової кислоти [23]. Ацильовані порфіриновмісні білки (гем та його похідні, цитохром) чинять помірну противірусну дію відносно вірусу ВІЧ/СНІДу як у культурі клітин, так і у тварин при повній відсутності таких ефектів у нативних неацильованих білків [1].

Більшість модифікованих таким методом білків значно змінює свої властивості. Наприклад, було отримано ряд сукцинільованих пептидних гормонів, біологічні та хімічні властивості яких

значно змінилися. Імуногенність та здатність викликати утворення специфічних імуноглобулінів аденкортикотропного гормону (АКТГ), ацильованого за лізиновими аміногрупами бурштиновим ангідридом, значно збільшувалась. При цьому антигенна структура та відповідно специфічність антитіл до неї залишалися незмінними [15]. Утворені моноклональні антитіла були використані для розробки тест-систем для встановлення концентрації АКТГ в плазмі крові людини методом імуноферментного та радіоімунного методів аналізу [14]. Ebenizer та співавтори [12] отримали та дослідили активність іншого пептидного гормону — холецистокініну (ХЦК). Вони показали, що афінність ацильованого гормону до рецепторів ХЦК та здатність активувати ці рецептори значно збільшилися. Більш тонкі методи досліджень використали Huang та співавтори, які дослідили, як саме буде впливати ацилювання тільки лізинових груп окремо та спільно з ацилюванням серинових та треонінових гідроксильних груп на активність нейрофізину. Вони підтвердили, що нейрофізін, ацильований за лізиновими аміногрупами, не втрачає своєї біологічної активності, тоді як ацильований і за гідроксильними групами гормон повністю інактивується. Дослідники зробили висновки про те, що в активації нейрофізинових рецепторів беруть активну участь серинові та треонінові залишки [12].

Останнім часом з'явилося дуже багато посилань на ацильований полілізин та його використання у молекулярно-біологічних дослідженнях [25]. Перші посилення на здатність сукцинільованого полілізину відігравати роль транспортного чи векторного (carrier peptide) білка з'явилися у 70-х роках минулого сторіччя [26]. Цей поліаніон має здатність накопичуватися у клітинному ядрі та вступати у взаємодію з ДНК. Інше похідне полілізину — сукцинамід полілізину використовується як засіб для зв'язування імуноглобулінів з іншими білками, наприклад, рослинними токсинами чи дифероксамідом. Такі комплекси вважають найбільш перспективними протипухлинними

векторними засобами, здатними до селективного накопичення в тканині-мішені [24]. Але утворення таких хімерних кон'югатів все ж таки призводить до часткової втрати чутливості та специфічності моноклональних імуноглобулінів у зв'язку зі зміною третинної структури імуноглобуліну.

До цього часу невирішеною залишається проблема збільшення біодоступності цих речовин завдяки дослідженню більшої кількості різноманітних ацил-похідних із різним ступенем поверхневого електростатичного заряду та гідрофобністю білків. Ці параметри піддаються корекції при використанні імідів аконітової та бурштинової кислот з різними замісниками як ацилюючих агентів. Такі замісники можуть мати як гідрофобні нейтральні групи (залишки насичених жирних кислот з кількістю вуглецю більше за 10, ароматичні групи) малорозчинні у полярних розчинниках, так і дуже полярні групи (карбоксільні, аміногрупи, залишки вуглеводів та ін.). Відповідно ацилювання різноманітними імідами лізинових аміногруп білків може призвести до появи великої кількості напівсинтетичних білків з різною розчинністю у воді — від повністю нерозчинних до гідрофільних, а також із різним значенням рН. На прикладі малеїніміду, бурштинового ангідриду, малеїнового ангідриду достовірно підтверджено, що у білках першими ацилюються лізинові аміногрупи і тільки при відсутності таких вільних груп перебігає реакція ацилювання треонінових, тирозінових та серинових залишків [19]. При цьому для проявлення противірусної дії не має великого значення, які саме лізинові аміногрупи ацилюються, але має значення структура білка, його заряд та ступінь гідрофобності. Таким чином, маючи різноманітні похідні білків можна знайти такі, які б *in vivo* мали високу біодоступність та могли б бути впроваджені у виробництво як лікарські засоби. Встановлено, що модифікація протеїнів значно змінює їх фізико-хімічні властивості. Наприклад, ацилювання желатину призводить до значного гальмування активності багатьох металопротеїназ, тобто такий желатин стає стабільним щодо дії руйнуючих його ферментів [7]. Такий желатин використовується за кордоном як дезінтоксикант та реологічний протишоковий засіб, так як утримує рідину в судинах, зменшує набряк та виводить організм з шокового стану. В іншій роботі показано, що сукцинільований желатин на відзнаку від нативного желатину утворює зі свіжою та замороженою людською плазмою стабільні гелі, які у подальшому не руйнуються завдяки ефекту синерезису [18].

Цікавим є питання про зміну функцій у ферментів при модифікації їх структури. Деякі ферменти, такі як цитохром Р-450, після його ацилювання повністю втрачає здатність зв'язувати адрендоксин, тобто виконувати свою основну функ-

цію [4]. Інший фермент — трипсин після ацилювання бурштиновим ангідридом лізинових аміногруп не втрачає здатності до протеолізу, а навпаки, його активність збільшується. Окрім того, його краще розділяти на сефарозі та виділяти іонно-обмінною хроматографією завдяки надлишковому негативному заряду, відсутності буферних властивостей, цвіттер-іонів у структурі та вільних аміногруп (здатних реагувати з альдегідними та напівацетальними групами полісахаридних хроматографічних гелів — сефарози, агарози, сефадексу). Окрім того, такий трипсин не руйнує власну молекулу. Всі ці властивості вже давно використовуються у біохімічних дослідженнях, але у фармації ще не використовується. Залишаються невиясненими багато питань, пов'язаних з ефективною високомолекулярних противірусних речовин — біополімерів: чи буде зменшуватися активність нуклеази від ступеня ацилювання лізинових аміногруп? Нуклеаза є одним із важливих факторів захисту організму від залишків інфекційних нуклеотидів та віроїдів, введена до ліпосом нуклеаза здатна руйнувати внутрішньоклітинні нуклеїнові кислоти, які не мають клітинного "кепу" (захисний поліаденіловий хвіст у про-М-РНК, який часто відсутній у вірусних полінуклеотидів) [9]. Це питання не є риторичним. У природі фосфорилування ферментів інколи на 2-3 порядки підвищує активність одних ферментів, тоді як таке ж фосфорилування повністю гальмує активність інших. Ферменти, які регулюють швидкість біохімічних процесів у клітинах шляхом фосфорилування, мають назву "фосфокінази" [8]. Аналогічну функцію виконують ферменти глюкозидази та метилази, які модифікують ферменти (а метилази — і полінуклеотиди) шляхом пристосування до їх аміногруп залишків глюкози і метильних груп через амідування та алкілювання відповідно [20]. Таким чином, хімічна модифікація структури білків є одним з природних механізмів змін функції та активності існуючих білків. Одним з найбільш агресивних канцерогенних факторів, який експресується в пухлинній клітині, теж є фосфокіназа. Вона фосфорилує фермент ДНК-полімерази та відповідно на декілька порядків підвищує її активність при тому, що активність проапоптотичного білка Р53 повністю гальмується, тобто клітина перетворюється на ракову та безперервно поділяється [27].

Також є поодинокі посилання на те, що у хімічно модифікованих імуноглобулінів групи G збільшується чутливість до антигену-мішені завдяки зміні заряду важких ланцюгів та гальмуванню низькоафінної взаємодії між антитілами та малоспецифічними антигенами [16].

Імуноглобуліни групи А були ацильовані бурштиновим ангідридом іще в 70-х роках минулого сторіччя, але фармакологічні та фізико-хімічні

властивості таких сукцинільованих антитіл не досліджували, а тільки встановлювали структуру легких ланцюгів (повністю сукцинільовані білки добре кристалізуються та відповідно краще підлягають рентгеноструктурному аналізу, фактично всі дифракційні структури білків встановлені не на оригінальних білкових кристалах, а на кристалах сукцинільованих похідних) [13]. Модифікація токсичних рослинних лектинів ацилюванням при незмінній цитотоксичності збільшує стабільність таких лектинів та зменшує їх алергенні властивості [22]. Гамаглобуліни (суміш IgG та IgM) також були сукцинільовані та досліджені їх властивості. Показано, що ацилювання не призводить до втрати специфічності (бо Fab- ланцюг антитіл позбавлений лізинових залишків) при втраті алергенності та імуногенності [21].

У цей час проходить 3 фазу клінічних випробувань у Великобританії хімерний кон'югат між моноклональними антитілами, специфічними до рецептора В- клітинної лімфоми, та ацилюваним рицином [10]. Отримані дуже обнадійливі результати щодо ефективності такого кон'югату. Раніше використання рослинних лектинів було обмежене

у зв'язку з їх високою алергенністю та чужорідністю [17].

Щодо імуногенності ацилюваних вакцин, то таких посилань нам знайти не вдалося, але є дані про те, що часткове ацилювання кортикотропіну (3%) збільшує його імуногенність як мінімум втричі [15]. Відповідно імунізація тварин таким модифікованим гормоном призводить до збільшення кількості та епітопних варіантів антитіл до цього гормону. Дослідники рекомендують використовувати цей метод для більш детального епітопного картування кортикотропіну [14].

Таким чином, хімічна модифікація структури білкових ліків, вакцинних та діагностичних білкових препаратів є перспективним напрямком сучасної медицини та фармації і вимагає більшої уваги від дослідників. Цей напрямок досліджень є відносно новим та почав розвиватися з появою можливості встановлення просторової структури білків та з розвитком молекулярної біотехнології лікарських засобів. Аналізуючи вищевказане, можна зробити висновки про появу у найближчий час нових білкових генно-інженерних ліків із значно більшою біологічною активністю та зміненою фармакокінетикою.

ЛІТЕРАТУРА

1. Пат. США №5629198. Anti-HIV agent. A 61 K 039/00; G 01 N 033/564. / Meiji Milk Products (JP) / K.Mizumoto, H.Tsuboi, H.Miyajima et al.
2. Пат. США №5998157. Ацилированные белковые агрегаты и их использование как усилителей сигнала в иммунопробах для детекции антител. G 01 N 033/53. / Roche Diagnostics GmbH(DE) / U.Schmitt, D.Schlieper, F.Schmidt.
3. Пат. США №8342931. Ацилированные аналоги инсулина. A 61 K 38/28, C 07 K 14/62. / Эли Лилли энд компани / Джеффри Клейтон Бейкер (US), Жозе Мишель Анкье (Fr).
4. Adamovich T.B., Pikuleva I.A., Chashchin V.L. et al. // *Biochim. Biophys. Acta.* — 1989. — Vol. 996, №3. — P. 247-253.
5. Ballmer K., Burger M.M. // *J. Supramol. Struct.* — 1980. — Vol. 14, №2. — P. 209-214.
6. Baragi V.M., Shaw B.J., Renkiewicz R.R. et al. // *Matrix Biol.* — 2000. — Vol. 19, №3. — P. 267-273.
7. Baragi V.M., Shaw B.J., Renkiewicz R.R. et al. // *Matrix Biol.* — 2000. — Vol. 19, №3. — P. 267-273.
8. Bengur A.R., Robinson E.A., Appella E., Sellers J.R. // *J. Biol. Chem.* — 1987. — Vol. 262, №16. — P. 7613-7617.
9. Cinatl J.Jr., Cinatl J., Kotchetkov R. et al. // *Int. J. Oncol.* — 1999. — Vol. 15. — P. 1001-1009.
10. Demidem A., Lam T., Alas S. et al. // *Cancer Chemother. Radiopharmac.* — 1997. — Vol. 12. — P. 177-186.
11. Diaz-Romero J., Vogt G., Weckbecker G. // *J. Immunol. Methods.* — 2001. — Vol. 1, №254 (1-2). — P. 1-12.
12. Ebenezer I.S., Parrott R.F., Goode J.A. // *Pharmacol. Biochem. Behav.* — 1996. — Vol. 54, №1. — P. 255-259.
13. Fair D.S., Sledge C., Krueger R.G. et al. // *Biochem.* — 1975. — Vol. 14, №26. — P. 5561-5568.
14. Kertesz G., Bourcier B., Barranté C. et al. // *J. Immunol. Methods.* — 1997. — Vol. 200, №1-2. — P. 161-172.
15. Kertesz G., Bourcier B., Cailla H., Jean F. // *Clin. Chem.* — 1998. — Vol. 44, №1. — P. 78-85.
16. Khaw B.A., Torchilin V.P., Klivanov A.L. et al. // *J. Mol. Cell Cardiol.* — 1989. — Vol. 21, №1. — P. 31-35.
17. Lambrecht B.N., Salomon B., Klatzmann D., Pauwels R.A. // *J. Immunol.* — 1998. — Vol. 160. — P. 4090-4097.
18. Murray F., Hutton P. // *Anaesthesia.* — 1989. — Vol. 44, №5. — P. 392-393.
19. Przybylski M., Glocker M.O., Nestel U. et al. // *Protein Sci.* — 1996. — Vol. 5, №8. — P. 1477-1489.
20. Ramalingam K., Bello J., Aimoto S. // *Biopolymers.* — 1993. — Vol. 33, №2. — P. 305-314.
21. Rennick D.M., Morrow P.R., Benjamini E. // *J. Immunol.* — 1983. — Vol. 131, №2. — P. 567-571.
22. Rousseau C., Felin M., Doyennette-Moyne M.A., Seve A.P. // *J. Cell Biochem.* — 1997. — Vol. 66, №3. — P. 370-385.
23. Rudner X.L., Zheng Z., Berk R.S. et al. // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 1992. — Vol. 33, №7. — P. 2185-2193.

24. Slinkin M.A., Klibanov A.L., Khaw B.A., Torchilin V.P. // *Bioconjug. Chem.* — 1990. — Vol. 1, №4. — P. 291-295.
25. Trubetskoy V.S., Loomis A., Hagstrom J.E. et al. // *Nucleic Acids Res.* — 1999. — Vol. 27, №15. — P. 3090-3095.
26. Vallotton M.B. // *Experientia.* — 1971. — Vol. 27, №3. — P. 326-327.
27. Wang Q., Beck W.T. // *Cancer Res.* — 1998. — Vol. 58. — P. 5762-5769.

УДК 57.083.2+578.74

НОВОЕ НАПРАВЛЕНИЕ В РАЗРАБОТКЕ ЛЕКАРСТВ — ХИМИЧЕСКАЯ МОДИФИКАЦИЯ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫХ БЕЛКОВЫХ ПРЕПАРАТОВ И ВАКЦИННЫХ АНТИГЕНОВ

Н.П.Волянская, А.В.Мартынов

В обзоре приведены данные о влиянии на биологические свойства и фармакокинетику генно-инженерных белков процесса их ацилирования ангидридами и имидами ди- и трикарбоновых кислот. Показано, что в некоторых случаях наблюдается стократное увеличение активности препаратов, увеличивается их афинность к соответствующим рецепторам, стабильность к действию протеолитических ферментов крови. Сделаны выводы о перспективности исследований в области химической модификации генно-инженерных лекарств и вакцинных препаратов.

UDC 57.083.2+578.74

THE NEW APPROACH IN DEVELOPING MEDICINES — CHEMICAL MODIFICATION OF GENE -ENGINEERED PROTEINOUS MEDICINES AND VACCINE ANTIGENS

N.P.Volyanskaya, A.V.Martynov

The review presents the data about the influence of the gene-engineered proteins on the biological properties and pharmacokinetics in the process of their acylation by anhydrides and di- and tricarboxylic acids imides. It has been shown that in some cases 100-fold increase in the drug activity, the increase of their affinity to the corresponding receptors, stability to the action of blood proteolytic enzymes are observed. The conclusions have been made about the perspective of studying in the field of chemical modification of gene-engineered medicines and vaccines preparations.

ЗМІСТ

СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН	3
СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ КАЛІЄВИХ СОЛЕЙ γ -(R-БЕНЗОЛОКСАМІДО)-БУТАНОВИХ КИСЛОТ І 2-[γ -(R-БЕНЗОЛОКСАМІДО)-ПРОПІЛ]-БЕНЗІМІДАЗОЛІВ В.А.Георгіянци, Н.І.Банна, В.М.Савченко, І.П.Банний	3
УЛЬТРАФІОЛЕТОВІ СПЕКТРИ ПОГЛИНАННЯ ПОХІДНИХ 5-(ФУРАН-2-ІЛ)-4-R-1,2,4-ТІАЗОЛ-3-ТІОНУ. ОСНОВНІ ОПТИЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЕЛЕКТРОННИХ СМУГ ПОГЛИНАННЯ 4-АЛКІЛ- ТА АРИЛПОХІДНИХ 5-(ФУРАН-2-ІЛ)-4-R-1,2,4-ТІАЗОЛ-3-ТІОНУ В.П.Буряк, В.В.Парченко, О.І.Панасенко, Є.Г.Книш, Т.О.Панасенко	8
СИНТЕЗ ТА ВИВЧЕННЯ АНТИМІКОБАКТЕРІАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ МОНОФТОРБЕНЗИЛАМІДІВ 1-R-4-ГІДРОКСИ-2-ОКСО-1,2-ДИГІДРОХІНОЛІН-3-КАРБОНОВИХ КИСЛОТ Л.В.Сидоренко, І.В.Українець, Т.В.Алексеева	12
ВАЛІДАЦІЯ АРГЕНТОМЕТРИЧНОЇ МЕТОДИКИ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ПРОКАЇНУ ГІДРОХЛОРИДУ В АПТЕЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМАХ В.А.Георгіянци, Є.І.Бисага, О.А.Євтіфеева	16
МАКРО-, МІКРОЕЛЕМЕНТНИЙ ТА АМІНОКИСЛОТНИЙ СКЛАД БУРОЇ ВОДОРОСТІ RADINA RAVONICA Х.М.Канаан, О.В.Криворучко, С.Авада, А.Яссін	20
КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ФЕНОЛЬНИХ СПОЛУК LENS CULINARIS С.В.Романова, С.В.Ковальов	24
ДОСЛІДЖЕННЯ СІРКОВІСНИХ СПОЛУК BRASSICA OLERACEA L. VAR. ITALICA PLENCK І.М.Владимирова, В.С.Кисличенко, С.М.Губарь	27
ДОСЛІДЖЕННЯ СКЛАДУ ТОКОФЕРОЛІВ ТА ЖИРНИХ КИСЛОТ RUBUS IDAEUS С.О.Мамедова, І.О.Журавель, О.І.Павлій	31
ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ	35
РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ НАСТОЙКИ “РАВІСОЛ” ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ПОКАЗНИКІВ ЯКОСТІ У ПРОЦЕСІ ЗБЕРІГАННЯ О.І.Тихонов, С.І.Трутаєв	35
ОСОБЛИВОСТІ ОТРИМАННЯ ГЕЛІВ, УТВОРЕНИХ ЗА ДОПОМОГОЮ ПОЛІМЕРНОЇ КОМПОЗИЦІЇ “SALCARE-80” І.І.Баранова	40
ПЕРСПЕКТИВИ СТВОРЕННЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ КОМБІНОВАНИХ ПРЕПАРАТІВ У ТЕРАПІЇ ЗАХВОРЮВАНЬ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ С.В.Степаненко, В.І.Чуєшов	43
ДОСЛІДЖЕННЯ АМІНОКИСЛОТНОГО СКЛАДУ ГОМЕОПАТИЧНОЇ МАТРИЧНОЇ НАСТОЙКИ ПІД УМОВНОЮ НАЗВОЮ “ЦИКЛАМЕН” О.І.Тихонов, С.В.Олійник, В.М.Чушенко	46
ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ПРИРОДИ І СКЛАДУ ОСНОВИ НА ВИВІЛЬНЕННЯ СУКЦИФЕНАТУ ТА ДІАКАМФУ ІЗ СУПОЗИТОРІВ Н.А.Кондратюк, В.О.Грудько, Д.І.Дмитрієвський, С.І.Мерзлікін	52
ВИВЧЕННЯ КРИСТАЛОГРАФІЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИК І СТУПЕНЯ ПОДРІБНЕННЯ ГОМЕОПАТИЧНОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ ТРИТУРАЦІЇ З СУРФАКТАНТОМ А.В.Шереметьєва, С.О.Тихонова, О.І.Тихонов	56
РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ОПТИМІЗАЦІЯ ТЕХНОЛОГІЇ ПОЛІМЕРНОЇ КОМПОЗИЦІЇ ТРАНСДЕРМАЛЬНОЇ ТЕРАПЕВТИЧНОЇ СИСТЕМИ С.В.Ратушний, І.А.Єгоров, Т.О.Шитеєва, А.А.Асланьянц	60
ОРГАНІЗАЦІЯ ТА ЕКОНОМІКА ФАРМАЦІЇ	64
ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОФЕСІЙНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ ТА ПІДГОТОВКИ СПЕЦІАЛІСТІВ ФАРМАЦІЇ ЗА КОРДОНОМ (НА ПРИКЛАДІ НІМЕЧЧИНИ) В.М.Толочко, Л.В.Галій, В.Ю.Василін, Т.О.Артюх	64
МЕТОДИЧНІ ПІДХОДИ ДО АНТИКРИЗОВОГО УПРАВЛІННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНИМИ ОРГАНІЗАЦІЯМИ І.В.Пестун, З.М.Мнушко	67
ФАРМАКОЕКОНОМІЧНІ АСПЕКТИ СЕЧОКАМ'ЯНОЇ ХВОРОБИ В.М.Толочко, Т.І.Єрмоленко	71
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ФАРМАКОЛОГІЯ	75
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ПАРЕНТЕРАЛЬНОЇ ФОРМИ КВЕРЦЕТИНУ В УМОВАХ РОЗВИТКУ ХРОНІЧНОЇ НИРКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ І.А.Зупанець, С.К.Шебеко, Д.С.Харченко	75
НОВИЙ НАПРЯМОК У РОЗРОБЦІ ЛІКІВ — ХІМІЧНА МОДИФІКАЦІЯ ГЕННО-ІНЖЕНЕРНИХ БІЛКОВИХ ЛІКІВ ТА ВАКЦИННИХ АНТИГЕНІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ) Н.П.Волянська, А.В.Мартинов	79

Адреса для листування: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, Національний фармацевтичний університет, редакція журналу “Вісник фармації”, тел./факс (057) 706-30-63; E-mail:press@ukrfa.kharkov.ua.
Передплатні індекси: для індивідуальних передплатників — 74102; для підприємств — 74103.

Міністерство юстиції України. Реєстраційний №14938-3910ПР серія КВ від 04.02.2009 р.

Підписано до друку 02.06.2009 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 БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КАЛИЕВЫХ СОЛЕЙ γ -(R-БЕНЗОЛОКСАМИДО)-БУТАНОВЫХ КИСЛОТ И 2-[γ -(R-БЕНЗОЛОКСАМИДО)-ПРОПИЛ]-БЕНЗИМИДАЗОЛЫ В.А.Георгиянц, Н.И.Банная, В.Н.Савченко, И.П.Банний	3
УЛЬТРАФИОЛЕТОВЫЕ СПЕКТРЫ ПОГЛОЩЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ 5-(ФУРАН-2-ИЛ)-4-R-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТИОНА. ОСНОВНЫЕ ОПТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЭЛЕКТРОННЫХ ПОЛОС ПОГЛОЩЕНИЯ 4-АЛКИЛ- И АРИЛПРОИЗВОДНЫХ 5-(ФУРАН-2-ИЛ)-4-R-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТИОНА В.П.Буряк, В.В.Парченко, А.И.Панасенко, Е.Г.Кныш, Т.А.Панасенко	8
СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ АНТИМИКОБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ МОНОФЛУОРБЕНЗИЛАМИДОВ 1-R-4-ГИДРОКСИ-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОКИНОЛИН-3-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ Л.В.Сидоренко, И.В.Украинец, Т.В.Алексеева	12
ВАЛИДАЦИЯ АРГЕНТОМЕТРИЧЕСКОЙ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРОКАИНА ГИДРОХЛОРИДА В АПТЕЧНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМАХ В.А.Георгиянц, Е.И.Бисага, О.А.Евтифеева	16
МАКРО-, МИКРОЭЛЕМЕНТНЫЙ И АМИНОКИСЛОТНЫЙ СОСТАВ БУРОЙ ВОДОРОСЛИ <i>PADINA PAVONICA</i> Х.М.Канаан, Е.В.Криворучко, С.Авада, А.Яссин	20
КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ <i>LENS CULINARIS</i> С.В.Романова, С.В.Ковалев	24
ИЗУЧЕНИЕ СЕРОСОДЕРЖАЩИХ СОЕДИНЕНИЙ <i>BRASSICA OLERACEA L. VAR. ITALICA PLENCK</i> И.Н.Владимирова, В.С.Кисличенко, С.Н.Губарь	27
ИЗУЧЕНИЕ СОСТАВА ТОКОФЕРОЛОВ И ЖИРНЫХ КИСЛОТ <i>RUBUS IDAEUS</i> С.А.Мамедова, И.А.Журавель, А.И.Павлий	31
РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ НАСТОЙКИ "РАВИСОЛ" И ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА В ПРОЦЕССЕ ХРАНЕНИЯ А.И.Тихонов, С.И.Трутаев	35
ОСОБЕННОСТИ ПОЛУЧЕНИЯ ГЕЛЕЙ, ОБРАЗОВАННЫХ С ПОМОЩЬЮ ПОЛИМЕРНОЙ КОМПОЗИЦИИ "SALCARE-80" И.И.Баранова	40
ПЕРСПЕКТИВЫ СОЗДАНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНИРОВАННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ С.В.Степаненко, В.И.Чуешов	43
ИССЛЕДОВАНИЯ АМИНОКИСЛОТНОГО СОСТАВА ГОМЕОПАТИЧЕСКОЙ МАТРИЧНОЙ НАСТОЙКИ ПОД УСЛОВНЫМ НАЗВАНИЕМ "ЦИКЛАМЕН" А.И.Тихонов, С.В.Олейник, В.Н.Чушенко	46
ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ПРИРОДЫ И СОСТАВА ОСНОВЫ НА ВЫСВОБОЖДЕНИЕ СУКЦИФЕНАТА И ДИАКАМФА ИЗ СУППОЗИТОРИЕВ Н.А.Кондратюк, В.А.Грудко, Д.И.Дмитриевский, С.И.Мерзликін	52
ИЗУЧЕНИЕ КРИСТАЛЛОГРАФИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК И СТЕПЕНИ ИЗМЕЛЬЧЕНИЯ ГОМЕОПАТИЧЕСКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ТРИТУРАЦИИ С СУРФАКТАНТОМ А.В.Шереметьева, С.А.Тихонова, А.И.Тихонов	56
РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕХНОЛОГИИ ПОЛИМЕРНОЙ КОМПОЗИЦИИ ТРАНСДЕРМАЛЬНОЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ С.В.Ратушный, И.А.Егоров, Т.А.Шитеева, А.А.Асланьянц	60
ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ И ПОДГОТОВКИ СПЕЦИАЛИСТОВ ФАРМАЦИИ ЗА РУБЕЖОМ (НА ПРИМЕРЕ ГЕРМАНИИ) В.М.Толочко, Л.В.Галий, В.Ю.Василин, Т.А.Артыук	64
МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К АНТИКРИЗИСНОМУ УПРАВЛЕНИЮ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИМИ ОРГАНИЗАЦИЯМИ И.В.Пестун, З.Н.Мнушко	67
ФАРМАКОЭКОНОМИКА МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ В.М.Толочко, Т.И.Ермоленко	71
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ПАРЕНТЕРАЛЬНОЙ ФОРМЫ КВЕРЦЕТИНА В УСЛОВИЯХ РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И.А.Зупанец, С.К.Шебеко, Д.С.Харченко	75
НОВОЕ НАПРАВЛЕНИЕ В РАЗРАБОТКЕ ЛЕКАРСТВ — ХИМИЧЕСКАЯ МОДИФИКАЦИЯ ГЕНО-ИНЖЕНЕРНЫХ БЕЛКОВЫХ ПРЕПАРАТОВ И ВАКЦИННЫХ АНТИГЕНОВ Н.П.Волянская, А.В.Мартынов	79

CONTENTS

THE SYNTHESIS AND BIOLOGICAL PROPERTIES OF POTASSIUM SALTS OF γ -(R-PHENYLOXAMIDO)-BUTANOIC ACIDS AND 2-[γ -(R-PHENYLOXAMIDO)-PROPYL]-PHENIMIDAZOLES V.A.Georgiyants, N.I.Bannaya, V.N.Savchenko, I.P.Banniy	3
THE ULTRA-VIOLET ABSORPTION SPECTRA OF 5-(FURAN-2-YL)-4-R-1,2,4-TRIAZOL-3-THIONE DERIVATIVES. THE BASIC OPTIC CHARACTERISTICS OF THE ELECTRON ABSORPTION STRIPS OF 4-ALKYL- AND ARYL DERIVATIVES OF 5-(FURAN-2-YL)-4-R-1,2,4-TRIAZOL-3-THIONE V.P.Buryak, V.V.Parchenko, A.I.Panasenko, Ye.G.Knysh, T.A.Panasenko	8
THE SYNTHESIS AND STUDY OF THE ANTIMYCOBACTERIAL ACTIVITY OF MONOFLUOROBENZYLAMIDES OF 1-R-4-HYDROXY-2-OXO-1,2-DIHYDROQUINOLINE-3-CARBOXYLIC ACIDS L.V.Sidorenko, I.V.Ukrainets, T.V.Alexeeva	12
VALIDATION OF THE ARGENTOMETRIC QUANTITATIVE DETERMINATION METHOD FOR PROCAINE HYDROCHLORIDE IN THE DRUGSTORE MEDICINAL FORMS V.A.Georgiyants, Ye.I.Bisaga, O.A.Yevtifeeva	16
THE STUDY OF MACRO-, MICROELEMENTS AND AMINO ACIDS COMPOSITION FROM BROWN ALGAE OF <i>PADINA PAVONICA</i> H.M.Kanaan, Ye.V.Krivoruchko, S.Awada, A.Yassin	20
THE QUANTITATIVE DETERMINATION OF <i>LENS CULINARIS</i> PHENOLIC COMPOUNDS S.V.Romanova, S.V.Kovalyov	24
THE STUDY OF SULFURIC COMPOUNDS OF <i>BRASSICA OLERACEA L. VAR. ITALICA PLENCK</i> I.N.Vladimirova, V.S.Kislichenko, S.N.Gubar	27
THE STUDY OF TOCOFEROLS AND FATTY ACIDS COMPOSITION OF <i>RUBUS IDAEUS</i> S.A.Mamedova, I.A.Zhuravel, A.I.Pavliy	31
DEVELOPMENT TECHNOLOGY'S OF TINCTURE "RAVISOL" AND DEFINITION OF PARAMETERS QUALITY'S DURING STORAGE A.I.Tikhonov, S.I.Trutaev	35
THE PECULARITIES OF PREPARING GELS OBTAINED BY THE "SALCARE-80" POLYMERIC COMPOSITION I.I.Baranova	40
PERSPECTIVES OF CREATING AND USING COMBINED MEDICINES IN THERAPY OF RESPIRATORY TRACT DISEASES S.V.Stepanenko, V.I.Chuëshov	43
THE RESEARCH OF THE AMINOACID COMPOSITION OF THE HOMOEOPATHIC MATRIX TINCTURE UNDER THE CONDITIONAL NAME "CYCLAMEN" A.I.Tikhonov, S.V.Oleynik, V.N.Chushenko	46
INVESTIGATION OF THE INFLUENCE OF THE BASE'S NATURE AND COMPOSITION ON RELEASING OF SUCCIPHENATE AND DIACAMPH FROM SUPPOSITORIES N.A.Kondratyuk, V.A.Grudko, D.I.Dmitrievsky, S.I.Merzlikin	52
THE STUDY OF CRYSTALLOGRAPHIC DESCRIPTION AND DEGREE OF POWDERING OF THE HOMOEOPATHIC MEDICINAL TRITURATION FORM WITH A SURFACTANT A.V.Sheremetyeva, S.A.Tikhonova, A.I.Tikhonov	56
DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION AND OPTIMIZATION OF TECHNOLOGY FOR THE POLYMER COMPOSITION OF A NEW TRANSDERMAL THERAPEUTIC SYSTEM S.V.Ratushny, I.A.Yegorov, T.A.Shiteeva, A.A.Aslanyants	60
RESEARCH OF THE PROFESSIONAL ACTIVITY AND TRAINING OF SPECIALISTS IN PHARMACY ABROAD (AT THE EXAMPLE OF GERMANY) V.M.Tolochko, L.V.Galiy, V.Yu.Vasilin, T.A.Artyukh	64
METHODOICAL APPROACHES TO ANTI-RECESSIONARY MANAGEMENT OF PHARMACEUTICAL ORGANIZATIONS I.V.Pestun, Z.N.Mnushko	67
PHARMACOECONOMICS OF UROLITHIASIS V.M.Tolochko, T.I.Yermolenko	71
THE EXPERIMENTAL STUDY OF PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF THE QUERCETIN PARENTERAL FORM IN CONDITIONS OF DEVELOPMENT OF THE CHRONIC RENAL INSUFFICIENCY I.A.Zupanets, S.K.Shebeko, D.S.Kharchenko	75
THE NEW APPROACH IN DEVELOPING MEDICINES — CHEMICAL MODIFICATION OF GENE-ENGINEERED PROTEINOUS MEDICINES AND VACCINE ANTIGENS N.P.Volyanskaya, A.V.Martynov	79