

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ВІСНИК 
ФАРМАЦІЇ

NEWS
OF PHARMACY

№4(52)2007

Харків
Видавництво НФаУ

Спонсори:

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Редакційна колегія:

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

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

Редакційна рада:

С.А.Андронаті (Одеса), О.М.Біловол (Київ), Ю.Л.Волянський (Харків),
Gerassim Milchev Kitanov (Sofia), О.І.Гризодуб (Харків), В.І.Грищенко (Харків),
О.П.Гудзенко (Луганськ), Д.І.Дмитрієвський (Харків), Т.Г.Калинюк (Львів),
Ю.М.Краснопольський (Харків), В.Й.Кресюн (Одеса), М.О.Лозинський (Київ),
І.А.Мазур (Запоріжжя), В.І.Мальцев (Київ), В.П.Музиченко (Львів),
Б.Л.Парновський (Львів), Piotr Szefer (Gdansk), В.В.Петренко (Запоріжжя),
В.І.Прокопшин (Кишинів), Stefan Dimitrov Nikolov (Sofia), Ю.П.Теміров (Харків),
М.М.Тимченко (Харків), Zoltan Vincze (Budapest), Л.В.Яковлева (Харків),
Т.Г.Ярних (Харків)

У черговому випуску журналу надані оригінальні роботи з синтезу та аналізу біологічно активних речовин, розглянуті окремі напрямки досліджень організації та економіки фармації, представлені роботи з експериментальної фармакології, висвітлені питання технології лікарських препаратів. Для науковців, провізорів, лікарів, організаторів системи охорони здоров'я.

Рекомендовано Вченою радою Національного фармацевтичного університету
(протокол №4 від 30.11.2007 р.)

Журнал "Вісник фармації" включений до затвердженого ВАК України переліку видань з фармацевтичних та медичних наук для опублікування результатів дисертаційних робіт

З 2002 року Chemical Abstracts Service здійснює відбір та розміщення 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, ГОСТРА ТОКСИЧНІСТЬ ТА ДІУРЕТИЧНА АКТИВНІСТЬ γ -(R-БЕНЗОЛСУЛЬФОНІЛОКСАМІДО)-БУТАНОВИХ КИСЛОТ

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 активністю здійснено синтез нової групи хімічних сполук γ -(R-бензолсульфонілоксамідо)-бутанових кислот, одержаних за реакцією амідування метилових естерів аренсульфонілоксамінових кислот γ -амінобутановою кислотою. Структуру синтезованих сполук доведено методами елементного аналізу, УФ-, ІЧ- та ПМР-спектроскопії. Фармакологічні дослідження показали, що гостра токсичність нових сполук знаходиться в діапазоні 1585-3415 мг/кг. Вплив синтезованих сполук на видільну функцію нирок вивчений на білих щурах. Встановлено, що більшість сполук підвищує видільну функцію нирок. Дві речовини перевищують за діуретичною активністю гіпотіазид в 1,8-2,2 рази.

Арсенал лікарських засобів певною мірою забезпечує успіх лікування хворих, тому пошук ефективних біологічно активних сполук є актуальною проблемою сучасної медицини.

В останні роки ведеться інтенсивний пошук біологічно активних речовин серед похідних оксамоїламінооцтової, оксамоїламінокапронової та інших кислот. У цих рядах сполук знайдені речовини з різноманітними видами фармакологічної дії [1, 2, 7-16].

Сучасні діуретичні засоби не є досконалими, всі вони мають небажані побічні ефекти, що стимулює хіміків та фармакологів вести цілеспрямований пошук сполук сечогінної дії.

Метою даної роботи є синтез нових хімічних сполук, які поєднують у своїй структурі γ -амінобутанову кислоту з аренсульфамідним та оксамідним радикалами, а також здійснення пошуку серед них речовин з високою діуретичною активністю.

В якості вихідних продуктів для синтезу γ -(R-бензолсульфонілоксамідо)-бутанових кислот були використані аренсульфаміди (I) (схема).

Значення R наведені у табл. 1.

Конденсацією натрієвих солей аренсульфамідів (I) з діетиловим естером щавлевої кислоти в середовищі абсолютного метанолу при кімнатній температурі були синтезовані метилові естери аренсульфонілоксамінових кислот (II). Вказана реакція перебігає за SN_2 механізмом через стадію утворення натрієвих солей метилових естерів II, які перевищують вихідні солі аренсульфамідів за стійкістю до гідролітичного впливу атмосферної вологи за рахунок високої кислотності їх амідного центру, флангованого електрооакцепторними сульфонільною та карбонільною групами. Ця обставина дозволяє виділяти натрієві солі естерів II у звичайних умовах у кристалічному вигляді. Підкисленням водних розчинів натрієвих солей метилових естерів осаджують вільні естери аренсульфонілоксамінових кислот II.

У результаті амідування метилових естерів аренсульфонілоксамінових кислот (II) γ -амінобутановою кислотою у присутності еквімолекулярної кількості гідроксиду калію при кімнатній температурі утворюються γ -карбоксіпропіламонієві солі γ -(R-бензолсульфонілоксамідо)-бутанових кислот, при підкисленні яких з високими виходами отримані γ -(R-бензолсульфонілоксамідо)-бутанові кислоти IIIa-p.

γ -(R-бензолсульфонілоксамідо)-бутанові кислоти (IIIa-p, табл. 1) являють собою безбарвні кристалічні речовини за винятком сполук IIIг, д, е, які мають жовте забарвлення, легко розчиняються у водних лугах, а при нагріванні — у спирті, ДМФА, діоксані, льодяній оцтовій кислоті.

Будова амідів IIIa-p підтверджена даними елементного аналізу, УФ-, ІЧ- та ПМР-спектрів, а чистота та індивідуальність — методом тонкошарової хроматографії (табл. 1-3).

В УФ-спектрах найбільш інтенсивним є поглинання основного структурного фрагменту моле-

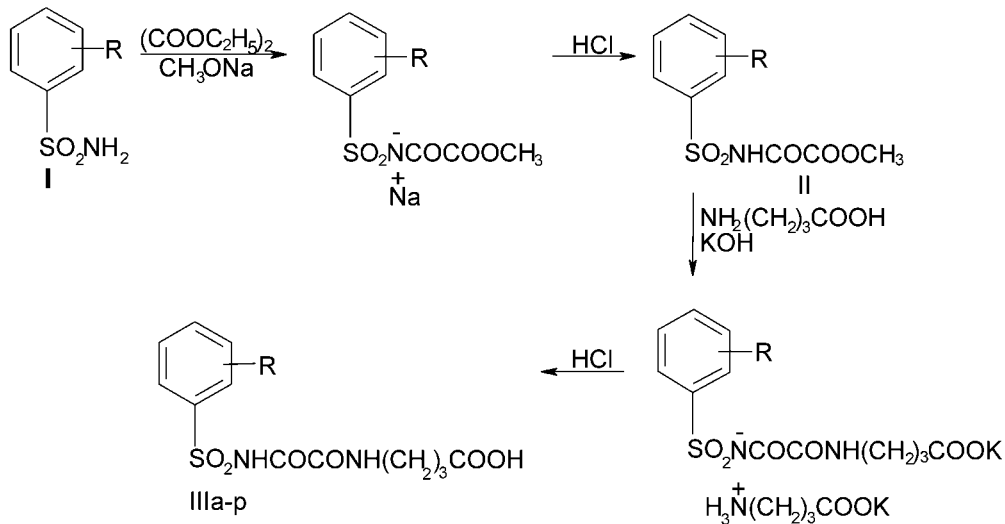


Схема.

кули, що містить бензолний цикл. Тому інтерес представляло визначення зміни частот характеристичної р-смуги поглинання бензолу ($\lambda=204$ нм, $\varepsilon=8000$ $\text{cm}^{-1} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{л}$) при зміні структури основної молекули. УФ-спектри синтезованих сполук мають одну смугу поглинання, експериментальні дані також підтверджують закономірне батхромне зміщення частоти р-смуги поглинання

бензолу, що супроводжується гіперхромним ефектом при введенні в бензолне кільце електронодорних замісників [5].

В ІЧ-спектрах сполук IIIa-p (табл. 2) виявлені смуги поглинання на ділянці $1710-1683$ cm^{-1} , які відповідають валентним коливанням карбонільної групи (I амідна смуга). Смуги поглинання на ділянці $1593-1524$ cm^{-1} відносяться до деформа-

Таблиця 1

Характеристики γ -(R-бензолсульфонілоксамідо)-бутанових кислот

Сполука	R	Вихід, %	Т.пл. *, °C	Знайдено, %				Брутто-формула	Вирахувано, %				R _f **
				C	H	N	S		C	H	N	S	
IIIa	H	67	146-7	45,98	4,37	13,48	10,28	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₆ S	45,85	4,49	13,37	10,20	0,54
б	4-CH ₃	72	184-6	47,67	4,98	8,47	9,85	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₆ S	47,55	4,91	8,53	9,76	0,48
в	4-OCH ₃	62	117-8	45,42	4,76	8,22	9,40	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₇ S	45,34	4,68	8,13	9,31	0,62
г	2-NO ₂	76	153-4	40,32	3,71	11,82	9,04	C ₁₂ H ₁₃ N ₃ O ₈ S	40,11	3,64	11,69	8,92	0,58
д	3-NO ₂	70	150-1	40,28	3,56	11,80	8,86	C ₁₂ H ₁₃ N ₃ O ₈ S	40,11	3,64	11,69	8,92	0,72
е	4-NO ₂	79	170-2	40,22	3,72	11,76	8,98	C ₁₂ H ₁₃ N ₃ O ₈ S	40,11	3,64	11,69	8,92	0,68
ж	4-COOC ₂ H ₅	71	173-5	46,75	4,65	7,32	8,38	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₈ S	46,63	4,69	7,25	8,30	0,46
з	4-NHCOOCH ₃	71	215-7	43,38	4,50	11,00	8,36	C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O ₈ S	43,41	4,42	10,85	8,28	0,52
і	4-CH ₂ NH ₂	66	208-10	45,52	5,10	12,36	9,28	C ₁₃ H ₁₇ N ₃ O ₆ S	45,47	4,99	12,24	9,34	0,74
к	4-COOH	75	210-12	43,68	4,06	7,96	9,12	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₈ S	43,57	3,94	7,82	8,95	0,66
л	4-Cl	84	155-6	41,52	3,68	8,16	9,22	C ₁₂ H ₁₃ N ₂ ClO ₆ S	41,33	3,76	8,03	9,19	0,70
м	2-Br	72	194-6	36,74	3,42	7,23	8,24	C ₁₂ H ₁₃ N ₂ BrO ₆ S	36,65	3,33	7,12	8,15	0,65
н	4-Br	76	150-1	36,58	3,38	7,20	8,10	C ₁₂ H ₁₃ N ₂ BrO ₆ S	36,65	3,33	7,12	8,15	0,53
о	4-NHCONHC ₆ H ₁₁ -цикло	72	230-2	50,10	5,81	12,48	7,14	C ₁₉ H ₂₆ N ₄ O ₇ S	50,21	5,76	12,33	7,05	0,72
п	3,5-Cl ₂ -4-NH ₂ C ₆ H ₂	77	226-8	36,24	3,32	10,68	8,16	C ₁₂ H ₁₃ N ₃ Cl ₂ O ₆ S	36,19	3,29	10,55	8,05	0,49
р	3,5-Br ₂ -4-NH ₂ C ₆ H ₂	67	202-4	30,14	2,74	8,72	6,52	C ₁₂ H ₁₃ N ₃ Br ₂ O ₆ S	29,59	2,69	8,63	6,58	0,51

* Кристалізують IIIa-в, з, і з пропанолу; IIIг, ж — з пропанолу-2; IIIд, е, к-н — з діоксану; IIIо-р — з ДМФА водного.

** Константи R_f визначені методом ТШХ в системі розчинників: для сполук IIIa-ж, і н-бутанол-оцтова кислота — вода (32:14:5); для сполук IIIз, о р-бутанолоцтова кислота — вода (35:12:4) на пластинках "Silufol UV-254", проявлення парами йоду.

Таблиця 2

УФ- та ІЧ-спектри γ -(R-бензолсульфонілоксамідо)-бутанових кислот

Сполука	ІЧ-спектри, cm^{-1}								УФ-спектри	
	$\sqrt{\text{NH}}$	$\sqrt{\text{OH}}_{\text{COOH}}$	$\sqrt{\text{C=O}}$ I амід. смуга	δ_{NH} II амід. смуга	$\sqrt{\text{SO}_2}$	$\sqrt{\text{NO}_2}$	$\sqrt{\text{C-Cl}}$	$\sqrt{\text{C-Br}}$	λ , нм	ϵ , $\text{л} \cdot \text{cm}^{-1} \cdot \text{моль}^{-1}$
IIIa	3364	3120	1698	1524	1365 1160				205	10631
б	3364	3156	1693	1548	1360 1155				201	6310
в	3365	3157	1693	1548	1359 1154				203	8284
г	3370 3269	3104	1697	1542	1344 1166	1469 1304			206	8261
д	3350 3257	3100	1703	1530	1352 1164	1435 1340			212	5815
е	3338 3253	3128	1692	1569	1351 1163	1521 1314			202	10680
ж	3317 3291	2976	1710	1524	1365 1178				203	8426
з	3364	3188	1683	1542	1360 1151				203	9034
і	3391	3300	1697	1593	1341 1162				203	7937
к	3361 3261	3103	1703	1530	1352 1164				203	10370
л	3294	2971	1706	1524	1403 1189		787		203	12998
м	3347 3268	2946	1710	1583	1365 1147			550	204	6239
н	3294	2972	1706	1590	1403 1189			538	205	8178
о	3385	3190	1684	1545	1311 1152				206	9042
п	3370	3080	1704	1617	1365 1162		744		216	19434
р	3363 3297	3080	1692	1544	1362 1160			611	219	9149

ційних коливань NH-групи (II амідна смуга), а при 3391-3317 cm^{-1} та 3297-3253 cm^{-1} — до валентних коливань NH-групи. Валентні коливання на ділянці 3190-2946 cm^{-1} відповідають гідроксильній групі. Нітрогрупа має поглинання при 1521-1435 cm^{-1} та 1340-1304 cm^{-1} , що відповідає асиметричним та симетричним валентним коливанням (сполуки IIIг, д, е). В ІЧ-спектрах сполук також присутній дуплет смуги асиметричних (1365-1311 cm^{-1}) та симетричних (1189-1147 cm^{-1}) коливань SO_2 -групи, а їх положення відповідає літературним даним [4]. В ІЧ-спектрах поглинання синтезованих речовин також присутні смуги, характерні для замісників у бензолному циклі: смуги коливання зв'язків C-Cl (787-744 cm^{-1}) та C-Br (611-538 cm^{-1}).

В ПМР-спектрах γ -(R-бензолсульфонілоксамідо)-бутанових кислот (IIIa-р, табл. 3) присутня група сигналів при δ — 8,12-7,12 м.ч., яка від-

повідає протонам ароматичної системи. Квартет сигналів γ -метиленової групи спостерігається при δ — 3,20-3,05 м.ч. Квінтетність сигналів при δ — 1,70-1,54 м.ч. обумовлена поглинанням протонів середньої метиленової групи. Триплет сигналів α -метиленової групи спостерігається при δ — 2,42-2,12 м.ч. У слабкому полі з хімічним зсувом 9,18-8,10 м.ч. та 8,40-7,55 м.ч. знаходяться сигнали NH-груп, а в більш слабкому полі виявляються протони карбоксильної групи у вигляді широкого піку.

Експериментальна хімічна частина

УФ-спектри синтезованих сполук зареєстровані на приладі SPECORD 200 (фірма "Analytikjena") в етанолі. ІЧ-спектри виміряні на спектрофотометрі TENSOR 27 (фірма "Bruker") у таблетках калію броміду (концентрація речовин 0,5%). Спектри ПМР записані у $\text{DMSO-}d_6$ на спектро-

Таблиця 3

ПМР-спектри γ -(R-бензолсульфонілоксамідо)-бутанових кислот

Сполука	Наромат.	CONHCH ₂	SO ₂ NH	γ -CH ₂	-CH ₂ -	α -CH ₂	Інші протони
IIIa	7,12(2H,т) 7,33(3H,т)	9,00(1H,т)	7,78(1H,д)	3,18(2H,к)	1,70(2H,кв)	2,25(2H,т)	12,00 (1H,ушир.СООН)
б	7,42(2H,д) 7,82(2H,д)	8,94(1H,т)	7,82(1H,д)	3,08(2H,к)	1,60(2H,кв)	2,18(2H,т)	2,35 (3H,д)CH ₃ 11,96 (1H,ушир.СООН)
в	7,40(2H,д) 7,80(2H,д)	8,90(1H,т)	7,80(1H,д)	3,05(2H,к)	1,58(2H,кв)	2,12(2H,т)	2,42 (3H,д)ОСН ₃
г	7,85(3H,м) 7,93(1H,м)	8,90(1H,т)	7,85(1H,с)	3,15(2H,к)	1,63(2H,кв)	2,17(2H,т)	
д	7,72(1H,с) 7,88(3H,т)	8,90(1H,т)	7,70(1H,с)	3,08(2H,к)	1,66(2H,кв)	2,18(2H,т)	
е	7,72(2H,с) 8,02(2H,д)	8,86(1H,т)	8,40(1H,т)	3,10(2H,к)	1,60(2H,кв)	2,15(2H,т)	
ж	7,90(4H,т)	9,02(1H,т)	7,90(1H,т)	3,18(2H,к)	1,68(2H,кв)	2,22(2H,т)	1,30 (3H,т)COOCH ₂ CH ₃ 4,25 (2H,к)COOCH ₂ CH ₃ 12,10 (1H,ушир.СООН)
з	7,64(2H,д) 7,85(2H,д)	8,92(1H,т)	7,98(1H,с)	3,05(2H,к)	1,58(2H,кв)	2,13(2H,т)	3,68 (3H,с)ОСН ₃ 10,19 (1H,с)NHCOO
і	7,65(2H,д) 7,94(2H,д)	9,03(1H,т)	7,55(3H,д) (+CH ₂ NH ₂)	3,15(2H,к)	1,63(2H,кв)	2,18(2H,т)	6,62 (2H,д)NH ₂
к	7,52(2H,с) 7,92(2H,т)	8,10(1H,д)	7,88(1H,д)	3,15(2H,к)	1,70(2H,кв)	2,42(2H,т)	13,12 (1H,ушир.,СООН)
л	7,38(2H,д) 7,82(2H,д)	9,05(1H,т)	7,82(1H,д)	3,18(2H,к)	1,68(2H,кв)	2,18(2H,т)	12,08 (1H,ушир.,СООН)
м	7,38(2H,т) 7,78(1H,т) 8,12(1H,д)	9,18(1H,т)	8,30(1H,д)	3,18(2H,к)	1,70(2H,кв)	2,22(2H,т)	12,06 (1H,ушир.,СООН)
н	7,40(2H,д) 7,85(2H,д)	9,02(1H,т)	7,85(1H,д)	3,20(2H,к)	1,54(2H,кв)	2,22(2H,т)	12,00 (1H,ушир.,СООН)
о	7,62(4H,д)	8,86(1H,с)	7,77(1H,д)	3,08(2H,к)	1,62(2H,кв)	2,15(2H,т)	6,21 (1H,д)NHС ₆ H ₁₁ 1,18 (10H,м)(CH ₂) ₅ СН
п	7,23(1H,с) 7,65(1H,д)	8,73(1H,т)	7,65(1H,д)	3,05(2H,к)	1,60(2H,кв)	2,12(2H,т)	6,48 (2H,с)NH ₂
р	7,85(2H,с)	8,99(1H,т)	7,79(1H,с)	3,05(2H,к)	1,58(2H,кв)	2,15(2H,т)	6,43 (2H,с)NH ₂ 11,90 (1H,ушир.,СООН)

метри Varian Mercury VX-200, внутрішній стандарт — ТМС.

γ -(4-Метилбензолсульфонілоксамідо)-бутанова кислота (IIIб, табл. 1). До розчину 1,12 г (0,02 Моль) калію гідроксиду в 10 мл метанолу додають 2,06 г (0,02 Моль) γ -амінобутанової кислоти. Отриманий розчин додають до розчину 2,57 г (0,01 Моль) метилового естеру 4-метилбензолсульфонілоксамінової кислоти у 10 мл діоксану та залишають стояти до зникнення лужного середовища. Осад, що випав, відфільтровують, розчиняють у 10 мл води. Розчин підкислюють HCl (1:1) до рН 3. Осад, що випав, відфільтровують, сушать і кристалізують з пропанолу. Т.пл. — 184–186°C. Вихід — 2,35 г.

Аналогічно отримують сполуки IIIa, в-р.

Експериментальна біологічна частина

Вивчення гострої токсичності γ -(R-бензолсульфонілоксамідо)-бутанових кислот проведено на

інтактних безпородних білих мишах різної статі масою 18–24 г. Сполуки, що вивчалися, вводили внутрішньошлунково в об'ємі не більше 1 мл. Кількість тварин, що вижили та загинули, відмічали через кожні 24 години. Середні смертельні дози (ЛД₅₀) визначали за методом Кьорбера [6].

Результати отриманих даних наведені в табл. 4.

Вплив синтезованих сполук на видільну функцію нирок вивчений на білих щурах-самцях лінії Вістар масою 120–160 г за методом Є.Б.Берхіна [3]. Для дослідження сечогінної дії використані серії тварин по сім щурів у кожній групі. Сполуки, що досліджувались, вводили внутрішньошлунково в дозі 0,01 ЛД₅₀.

При вивченні водного діурезу щурів утримували на постійному раціоні при вільному доступі до води. До водного навантаження тварин витримували на протязі двох годин без їжі та води. Потім

Таблиця 4
Гостра токсичність γ -(R-бензолсульфоніл-оксамідо)-бутанових кислот

Сполука	Параметри гострої токсичності (мг/кг)		
	ЛД ₁₆	ЛД ₅₀ (M±m)	ЛД ₈₄
IIIa	1465	1585,0±34,8	1650
б	2175	2495,0±39,6	2955
в	2160	2540,0±28,7	3015
г	1370	1690,0±32,7	1860
д	1565	1796,0±28,8	1890
е	1615	1810,0±31,7	1905
ж	2110	2570,0±36,6	3025
з	2155	2495,0±40,2	2945
і	2250	2735,0±37,7	3115
к	2670	3350,0±29,8	3545
л	2375	2630,0±30,7	2810
м	2450	3365,0±26,8	3560
н	2510	3415,0±35,5	3630
о	2650	3380,0±22,8	3510
п	2260	2930,0±31,4	3215
р	2345	3015,0±38,2	3310

шурам вводили у шлунок за допомогою зонду сполуки, що досліджували, у вигляді водної суспензії одночасно з водним навантаженням у кількості 3 мл на 100 г маси тіла тварини. Сечу збирали через кожну годину впродовж чотирьох годин. Кількість сечі, що виділилась у тварин контрольної групи, приймали за 100%. Аналіз отриманих експериментальних даних проводили у порівнянні з еталонними діуретиками гіпотіазидом та фуросемідом. Результати досліджень наведені в табл. 5.

Результати та їх обговорення

Результати досліджень показали, що гостра токсичність групи сполук, які вивчали, знаходиться в діапазоні 1585-3415 мг/кг. З даних табл. 4 видно, що з вивченого ряду сполук IIIa-р найменш токсичною виявилась γ -(4-бромбензолсульфонілоксамідо)-бутанова кислота (сполука IIIн), ЛД₅₀ якої складала 3415 мг/кг. Заміна в бензолному ядрі сполук IIIн 4-бромом на 4-циклогексилуреїдо (сполука IIIо), 2-бром (сполука IIIм) та 4-карбоксі (сполука IIIк) підвищує токсичні властивості сполук (ЛД₅₀ — 3380, 3365, 3350 мг/кг відповідно). Подальше збільшення токсичності спостерігається при введенні в бензолне кільце сполук радикалів 3,5-дибром-4-аміно (сполука IIIр), 3,5-дихлор-4-аміно (сполука IIIп), 4-амінометил (сполука IIIі)

Таблиця 5

Діуретична активність γ -(R-бензолсульфонілоксамідо)-бутанових кислот

Сполука	Доза, мг/кг	Діурез			
		через 2 години		через 4 години	
		(M±m), мл	% до контролю	(M±m), мл	% до контролю
IIIa	15,8	1,85±0,13	126,7	3,68±0,26	132,4
б	24,9	1,87±0,17	128,1	3,71±0,19	133,4
в	25,4	2,40±0,21**	164,4	4,71±0,16**	169,4
г	16,9	2,35±0,19*	160,9	4,54±0,13*	163,3
д	18,0	2,55±0,16**	174,6	4,91±0,21**	176,6
е	18,1	4,17±0,24**	285,6	10,41±0,25**	374,5
ж	25,7	1,81±0,11	124,1	3,56±0,18	128,1
Контроль		1,46±0,16	100	2,78±0,14	100
з	24,9	1,32±0,14	103,1	2,58±0,11	103,2
і	27,3	1,14±0,12	89,1	2,16±0,13	86,4
к	33,5	3,69±0,23**	288,3	9,54±0,20**	381,6
л	26,3	1,44±0,09	112,5	2,79±0,17	111,6
м	33,6	1,51±0,14	118,0	3,08±0,24	123,2
н	34,1	1,48±0,18	115,6	2,88±0,12	115,2
о	33,8	1,55±0,15	121,1	3,21±0,23	128,4
Контроль		1,28±0,11	100	2,50±0,22	100
п	29,3	1,67±0,21	124,6	3,49±0,13	131,7
р	30,1	1,71±0,14	127,6	3,54±0,10	133,6
Гіпотіазид	50,0	2,12±0,10**	158,2	4,62±0,19**	174,3
Фуросемід	10,0	4,25±0,19**	317,2	10,95±0,21**	413,2
Адiурекрин	1,0	0,76±0,07**	56,7	1,47±0,11**	55,5
Контроль		1,34±0,14	100	2,65±0,19	100

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

та 4-хлор (сполука III) (ЛД₅₀ — 3015, 2930, 2735, 2630 мг/кг відповідно). Найбільш токсичною виявилась сполука з незаміщеним бензольним кільцем (сполука IIIа), ЛД₅₀ якої складає 1585 мг/кг.

Аналіз результатів фармакологічних досліджень показав, що більшість вивчених сполук в умовах водного навантаження викликає збільшення видільної функції нирок в середньому на 15,2–281,6% (табл. 5). Виражену діуретичну активність, яка перевищує дію гіпотіазиду в 1,8–2,2 рази, проявляють сполуки, які містять в бензольному кільці молекули 4-карбокси- та 4-нітрорадикали (сполуки IIIк, IIIе). Ці сполуки в дозах 33,5 та 18,1 мг/кг за дві години збільшували діурез в середньому на 188,3 та 185,6%, а за 4 години — на 281,6 та 274,5% відповідно. Речовина, яка має в бензольному кільці радикал 3-нітро, показала активність на рівні гіпотіазиду (сполука IIIд). Заміна вказаних радикалів у бензольному кільці молекул на 4-метокси (сполука IIIв) або 2-нітро (сполука IIIг) значно

знижує діуретичний ефект. Вказані сполуки за дві години збільшували діурез на 64,4 та 60,9%, а за чотири години — на 69,4 та 63,3%. Подальша заміна радикалів у бензольному кільці призводить до різкого зниження сечогінного ефекту. Сполука IIIі, яка має в бензольному кільці 4-амінометильний радикал, проявляє зворотний фармакологічний ефект.

Таким чином, у результаті проведених досліджень знайдені нові хімічні речовини, які в 1,8–2,2 рази перевищують за діуретичною активністю гіпотіазид при значно нижчій токсичності.

ВИСНОВКИ

1. Здійснено синтез нової групи хімічних сполук γ -(R-бензолсульфонілоксамідо)-бутанових кислот, структуру яких підтверджено елементарним аналізом, УФ-, ІЧ- та ПМР-спектрами.

2. У результаті фармакологічних досліджень знайдені речовини, які за діуретичною активністю перевищують гіпотіазид в 1,8–2,2 рази.

ЛІТЕРАТУРА

1. Банний І.П., Георгіянци В.А., Банна Н.І. та ін. // Ліки України. — 2005. — №9. — С. 141-143.
2. Банний І.П., Самура Б.А., Банна Н.І. та ін. // Укр. вісник психоневрол. — 2006. — Т. 14, вип. 2. — С. 111-113.
3. Берхин Е.Б. // Хім.-фарм. журн. — 1977. — Т. 11, №5. — С. 3-11.
4. Беллами П. Новые данные по ИК-спектрам сложных молекул. — М.: Мир, 1971. — 313 с.
5. Бранд Дж., Энглинтон Г. Применение спектроскопии в органической химии. — М.: Мир, 1976. — 276 с.
6. Гацура В.В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ. — М.: Медицина, 1977. — 131 с.
7. Пат. 47157 А Україна. МКВ С 07 С 311/01, А 61 К 31/18 І.П.Банний, В.П.Черних, В.Д.Лук'ячук та ін. (Україна). — №2001085648. — Заявл.: 08.08.2001. Опубл.: 17.06.2002. — Бюл. №6.
8. Awouters F., Megens A.A.H.P., Niemegeers C.J.E. et al. // Jap. Pharmacol. Therapy. — 1991. — Vol. 19. — P. 73-89.
9. Chena M., Betz W.J. // Biophys. J. — 1991. — Vol. 59, №6. — P. 1251-1260.
10. Collins K.S., Franzblau S.G. // Antimicrob. Agents and Chemotherapy. — 1997. — Vol. 41. — P. 1004-1009.
11. Gentry C., Melarange R., Durie M. et al. // Clin. Drug. Invest. — 1996. — Vol. 11, №1. — P. 49-59.
12. Geerts W.H., Sayr M. // N. Engl. J. Med. — 1996. — №36. — P. 701-707.
13. Haykawa J., Ando S.H. // J. Jap. Dent. Mater. — 1997. — Vol. 7, №7. — P. 79-82.
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. I. — 2855 p.
16. The world book Encyclopedia. — Vol. 2B. — Chicago; London; Sydney; Toronto; World Book Inc., 1994. — 770 p.

УДК 547.461.2:547.466.3

СИНТЕЗ, ОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ И ДИУРЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ γ -(R-БЕНЗОЛСУЛЬФОНИЛОКСАМИДО)-БУТАНОВЫХ КИСЛОТ

В.А.Георгіянци, Н.І.Банная, В.Н.Савченко, І.П.Банний
С целью поиска веществ с диуретической активностью осуществлен синтез новой группы химических соединений γ -(R-бензолсульфонілоксамідо)-бутановых кислот, которые получены по реакции амидирования метиловых эстеров аренсульфонілоксамінових кислот γ -амінобутановой кислотой. Структура синтезированных соединений доказана методами элементного анализа, УФ-, ИК- и ПМР-спектроскопии. Фармакологические исследования показали, что острая токсичность новых соединений находится в диапазоне 1585-3415 мг/кг. Влияние синтезированных соединений на выделительную функцию почек изучено на белых крысах. Установлено, что большинство соединений повышает выделительную функцию почек. Два вещества превышают по диуретической активности гипотиазид в 1,8–2,2 раза.

UDC 547.461.2:547.466.3

THE SYNTHESIS, ACUTE TOXICITY AND DIURETIC ACTIVITY OF γ -(R-BENZOSULFONYLOXAMIDO)-BUTANOIC ACIDS

V.A.Georgiyants, N.I.Bannaya, V.N.Savchenko, I.P.Banny
With the aim of searching substances with the diuretic activity the synthesis of a new group of compounds of γ -(R-benzosulfonyloxamido)-butanoic acids has been carried out. This group was obtained by the amidation reaction of arensulfonyloxaminy acids methyl esters with the γ -aminobutanoic acid. The structure of the compounds synthesized has been proven by the methods of the ultimate analysis, UV-, IR- and NMR-spectroscopy. The pharmacological research has shown that the acute toxicity of new compounds is in the range of 1585-3415 mg/kg. The influence of the compounds synthesized on the renal excretory function has been studied in white rats. Most compounds have been shown to increase the renal excretory function. Two substances exceed hypothiazide in 1.8–2.2 times by their diuretic activity.

Рекомендована д.ф.н., професором С.Г.Таран

УДК 547.298.1:547.831.9:615.28:616.441:616-002.5

СИНТЕЗ ТА АНТИМІКОБАКТЕРІАЛЬНА АКТИВНІСТЬ N-R-АМІДІВ 4-ГІДРОКСИ-2-ОКСО-1-ПРОПІЛ- 1,2,5,6,7,8-ГЕКСАГІДРОХІНОЛІН-3-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ

Л.В.Сидоренко, О.В.Колісник, І.В.Українець, П.О.Безуглий

Національний фармацевтичний університет

З метою визначення впливу окремих функціональних груп на протитуберкульозну активність хінолін-3-карбоксамідів здійснено синтез N-R-амідів 4-гідрокси-2-оксо-1-пропіл-1,2,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонової кислоти. Проведений мікробіологічний скринінг дозволив встановити, що метильна група в положенні 6 гексагідрохінолінового ядра повністю дезактивує молекулу.

При проведенні розширеного пошуку потенційних протитуберкульозних засобів у ряду амідованих похідних 4-гідрокси-2-оксохінолін-3-карбонових кислот раніше було переконливо показано, що відновлення бензольної частини хінолінового ядра призводить до суттєвого спаду активності [7]. Подальші дослідження виявили, що аналогічна модифікація базової хімічної структури з одночасним метилуванням взагалі практично повністю позбавляє речовини здатності хоча б у якійсь мірі впливати на розвиток мікобактерій туберкульозу [8]. Ця обставина дозволила зробити попередній висновок про негативний вплив на антимікобактеріальні властивості, перш за все, саме метильної групи у положенні 6 гексагідрохінолінового циклу. Разом з тим таке твердження навряд чи можна вважати у повній мірі коректним, оскільки вивчити вдалося лише N-R-аміди 4-гідрокси-6-метил-2-оксо-1-пропіл-1,2,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонової кислоти загальної формули (1), тоді як їх неметильовані аналоги (2) взагалі були незаміщені ($R' = H$ [7]) або ж мали циклопропільний ($R' =$ циклопропіл [2]) чи фурфурильний ($R' =$ фурфурил [1]) замісники при циклічному хіноліновому атомі азоту. Усунути зазначений недолік і покликати наше дослідження, метою якого є беззаперечне визначення ролі метильної групи в біологічних властивостях гексагідрохінолонів.

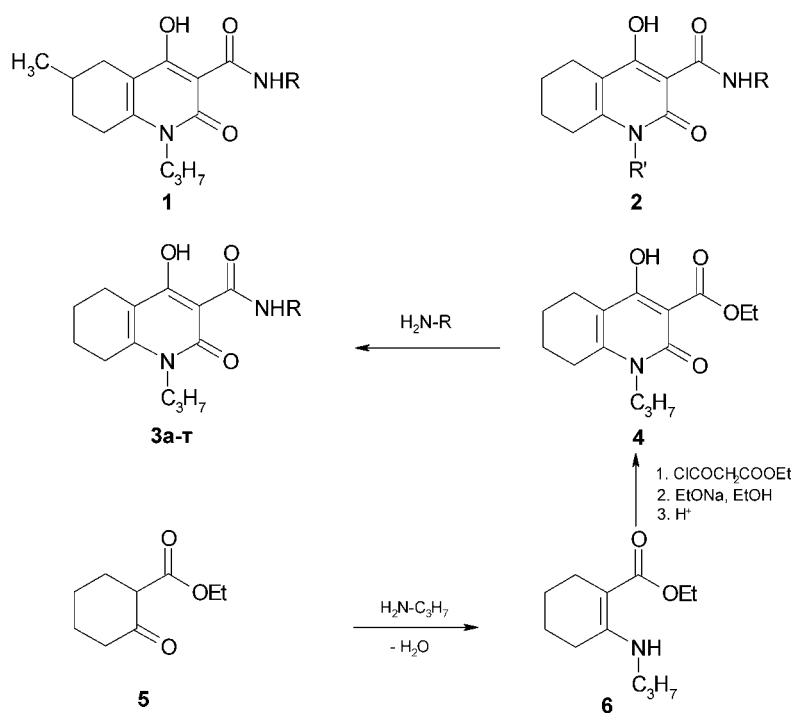
Для досягнення поставленої мети нами проведено порівняльний аналіз протитуберкульозної активності описаних раніше сполук формули (1) [8] та їх найбільш близьких структурних аналогів — відповідних N-R-амідів 4-гідрокси-2-оксо-1-пропіл-1,2,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонової кис-

лоти (3а-т), різниця між якими полягає тільки у відсутності 6-метильного фрагменту.

Синтез цільових N-R-амідів 3а-т здійснено за неодноразово апробованою схемою, тобто амідванням етилового ефіру 4-гідрокси-2-оксо-1-пропіл-1,2,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонової кислоти (4) відповідними гетериламінами та анілінами. У свою чергу, вихідний ефір 4 одержано за також добре відомою методикою, виходячи з етилцикло-гесанон-2-карбоксилату (5), який при взаємодії з пропіламіном легко утворює етиловий ефір 2-пропіламіно-циклогекс-1-ен карбонової кислоти (6). Подальше ацилювання етоксималонілхлоридом та гетероциклізація приводять до ключового ефіру 4 (схема).

Всі одержані N-R-аміди 3а-т являють собою безбарвні кристалічні речовини з чіткими температурами плавлення (табл. 1), при кімнатній температурі практично нерозчинні у воді та помірно розчинні в ДМСО та ДМФА.

Хімічна будова всіх синтезованих похідних 4-гідрокси-2-оксо-1-пропіл-1,2,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонової кислоти доведена спектрами ЯМР 1H (табл. 2). При аналізі спектральних даних нами використані результати попередніх досліджень близьких за структурою амідів (1) та (2), проведених раніше з використанням спеціальних прийомів ЯМР — гомоядерного ефекту Оверхаузера (ЯЕО) та двовірної спектроскопії ЯМР 1H (COSY) [1, 2, 4, 7, 8]. Це дало змогу зробити однозначні віднесення зазвичай важких для інтерпретації сигналів протонів метиленових ланок гексагідрохінолінового ядра та N-пропільного замісника. Слід все ж таки зазначити, що навіть за таких умов ідентифікувати абсолютно всі протонівмісні функціональні групи вдалося лише для вихідного етилового ефіру 4-гідрокси-2-оксо-1-пропіл-1,2,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонової кислоти (4), тоді як у N-R-амідів 3а-т магнітні властивості протонів NCH_2CH_2 та $6-CH_2$ груп виявились настільки близькими, що їх резонансні частоти практично співпали. У результаті у спектрах для сигналів протонів цих двох груп можна спостерігати



Схема

- 3: а R = Py-4; б R = Py-3; в R = Py-2; г R = 3-Ме-Py-2; д R = 4-Ме-Py-2; е R = 5-Ме-Py-2;
 ж R = 6-Ме-Py-2; з R = 3-ОН-Py-2; и R = 1,3-тіазол-2-іл; і R = 4-метил-1,3-тіазол-2-іл;
 к R = 5-метил-1,3-тіазол-2-іл; л R = 4-етоксикарбонілметил-1,3-тіазол-2-іл;
 м R = 4-(адамантил-1)-1,3-тіазол-2-іл; н R = бензтіазол-2-іл; о R = 4-F-Ph; п R = 3-F-Ph;
 р R = 2-F-Ph; с R = 2-Cl-Ph; т R = 3-Br-Ph

один складний мультиплет загальною інтенсивністю 4H при 1,60-1,65 м.д. (табл. 2).

Вивчення протитуберкульозних властивостей N-R-амідів 3a-т проведено *in vitro* Національним інститутом алергії та інфекційних захворювань США радіометричним методом [3, 5, 6] у концентрації 6,25 кг/мл по відношенню до *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv ATCC 27294. Порівняння наведених у табл. 1 експериментальних даних первинного мікробіологічного скринінгу синтезованих сполук 3a-т з активністю їх структурних аналогів показує, що видалення з молекули 1 б-метильної групи супроводжується досить значним посиленням протитуберкульозної дії. Таким чином, проведені дослідження дають усі підстави для того, щоб беззаперечно констатувати — метильна група в положенні 6 гексагідрохінолінового циклу дійсно надзвичайно негативно впливає на антимікобактеріальні властивості і її присутність слід визнати недоцільною.

Експериментальна частина

Спектри ЯМР ¹H синтезованих речовин зареєстровані на спектрометрі Varian Mercury-VX-200, робоча частота складає 200 МГц, в усіх випадках розчинник ДМСО-*D*₆, внутрішній стандарт — ТМС. У роботі використані комерційні етилциклогексанон-2-карбоксилат (5) та пропіламін фірми “Fluka”.

Етиловий ефір 4-гідрокси-2-оксо-1-пропіл-1,2,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонової кислоти (4). У колбу зі зворотним холодильником та мішалкою

поміщують 17,02 г (0,1 Моль) етилциклогексанон-2-карбоксилату (5). При інтенсивному перемішуванні та охолодженні проточною водою краплями додають 10,7 мл (0,13 Моль) пропіламіну. Через 1 год охолодження знімають і реакційну суміш підігривають до 50°C, продовжуючи перемішування протягом 5 год. Залишають на добу при кімнатній температурі. Надлишок пропіламіну відганяють. Залишок розчиняють у 200 мл CH₂Cl₂. Відганяють біля 50 мл розчинника, видаляючи при цьому у вигляді азеотропу воду, яка утворилась внаслідок реакції циклогексанону 5 з аміном. До одержаного розчину енаміну 6 в CH₂Cl₂ додають спочатку 14 мл (0,1 Моль) триетиламіну, а потім при перемішуванні та охолодженні 15,05 г (0,1 Моль) етоксималонілхлориду. Через 5-6 год до реакційної суміші додають 300 мл холодної води і після перемішування відокремлюють органічний шар. Розчин одержаного амідоефіру малонової кислоти в CH₂Cl₂ сушать над безводним CaCl₂. Розчинник видаляють у кінці під зниженим тиском. До залишку додають розчин етилату натрію [з 4,6 г (0,2 Моль) металічного натрію і 150 мл абсолютного етилового спирту], нагрівають до кипіння, після чого залишають на 3 год. До охолодженої реакційної маси додають 500 мл холодної води, підкислюють HCl до pH 4. Осад ефіру 4 відфільтровують, промивають холодною водою, сушать. Вихід складає 23,1 г (83%). Т.пл. — 84-86°C

Таблиця 1

Характеристики N-R-амідів 4-гідрокси-2-оксо-1-пропіл-1,2,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонової кислоти (За-т)

Сполука	Емпірична формула	Т.пл., °С	Знайдено, %			Вирахувано, %			Вихід, %	Протитуберкульозна активність*
			С	Н	N	С	Н	N		
1а	C ₁₈ H ₂₁ N ₃ O ₃	175-177	66,13	6,58	12,72	66,04	6,47	12,84	87	5
1б	C ₁₈ H ₂₁ N ₃ O ₃	127-129	65,95	6,39	12,75	66,04	6,47	12,84	99	0
1в	C ₁₈ H ₂₁ N ₃ O ₃	182-184	65,97	6,52	12,94	66,04	6,47	12,84	80	14
1г	C ₁₉ H ₂₃ N ₃ O ₃	146-148	66,91	6,70	12,25	66,84	6,79	12,31	75	4
1д	C ₁₉ H ₂₃ N ₃ O ₃	165-167	66,80	6,85	12,37	66,84	6,79	12,31	82	26
1е	C ₁₉ H ₂₃ N ₃ O ₃	161-163	66,78	6,86	12,34	66,84	6,79	12,31	88	31
1ж	C ₁₉ H ₂₃ N ₃ O ₃	143-145	66,93	6,72	12,23	66,84	6,79	12,31	90	69
1з	C ₁₈ H ₂₁ N ₃ O ₄	194-196	63,05	6,21	12,30	62,96	6,16	12,24	82	3
1и	C ₁₆ H ₁₉ N ₃ O ₃ S	155-157	57,57	5,82	12,53	57,64	5,74	12,60	85	19
1і	C ₁₇ H ₂₁ N ₃ O ₃ S	202-204	58,85	6,18	11,97	58,77	6,09	12,09	87	14
1к	C ₁₇ H ₂₁ N ₃ O ₃ S	150-152	58,88	6,04	12,13	58,77	6,09	12,09	83	16
1л	C ₂₀ H ₂₅ N ₃ O ₅ S	143-145	57,34	5,95	10,09	57,26	6,01	10,02	85	27
1м	C ₂₆ H ₃₃ N ₃ O ₃ S	279-281	66,87	7,19	8,89	66,78	7,11	8,99	89	3
1н	C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₃ S	206-208	62,59	5,46	11,05	62,64	5,52	10,96	92	0
1о	C ₁₉ H ₂₁ FN ₂ O ₃	160-162	66,20	6,07	8,19	66,27	6,15	8,13	90	2
1п	C ₁₉ H ₂₁ FN ₂ O ₃	125-127	66,22	6,10	8,21	66,27	6,15	8,13	87	39
1р	C ₁₉ H ₂₁ FN ₂ O ₃	134-136	66,34	6,18	8,11	66,27	6,15	8,13	83	17
1с	C ₁₉ H ₂₁ ClN ₂ O ₃	129-131	63,30	5,83	7,68	63,24	5,87	7,76	81	0
1т	C ₁₉ H ₂₁ BrN ₂ O ₃	171-173	56,39	5,17	6,84	56,31	5,22	6,91	89	13

* Пригнічення росту (в%) *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv ATCC 27294 в концентрації 6,25 мкг/мл

Таблиця 2

Спектри ЯМР ¹H N-R-амідів 4-гідрокси-2-оксо-1-пропіл-1,2,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонової кислоти (За-т)

Сполука	Хімічні зсуви, δ, м. д.								
	ОН (1H, c)	NH (1H, c)	NCH ₂ (2H, т)	8-CH ₂ (2H, м)	5-CH ₂ (2H, м)	7-CH ₂ (2H, м)	6-CH ₂ + NCH ₂ CH ₂ (4H, м)	CH ₃ (в N-Pr) (3H, т)	R
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1а	15,00	13,02	3,97	2,80	2,43	1,80	1,62	0,94	8,50 (2H, д, 2,6-H); 7,62 (2H, д, 3,5-H)
1б	15,21	12,84	3,99	2,79	2,44	1,78	1,64	0,92	8,80 (1H, c, 2-H); 8,38 (1H, д, 6-H); 8,10 (1H, д, 4-H); 7,41 (1H, т, 5-H)
1в	15,18	13,04	3,96	2,77	2,42	1,82	1,60	0,90	8,40 (1H, д, 6-H); 8,14 (1H, д, 3-H); 7,86 (1H, т, 4-H); 7,19 (1H, т, 5-H)
1г	15,49	12,53	3,94	2,78	2,43	1,77	1,61	0,92	8,29 (1H, д, 6-H); 7,75 (1H, д, 4-H); 7,24 (1H, т, 5-H); 2,26 (3H, c, CH ₃)
1д	15,22	12,97	3,95	2,77	2,45	1,80	1,65	0,93	8,21 (1H, д, 6-H); 7,98 (1H, c, 3-H); 7,02 (1H, д, 5-H); 2,33 (3H, c, CH ₃)
1е	15,27	12,96	3,96	2,77	2,44	1,81	1,66	0,93	8,19 (1H, c, 6-H); 8,02 (1H, д, 3-H); 7,65 (1H, д, 4-H); 2,27 (3H, c, CH ₃)
1ж	15,25	12,98	3,94	2,76	2,43	1,80	1,65	0,94	7,93 (1H, д, 3-H); 7,71 (1H, т, 4-H); 7,03 (1H, д, 5-H); 2,48 (3H, c, CH ₃)
1з	15,50	12,71	3,97	2,78	2,41	1,79	1,62	0,93	10,22 (1H, c, OH-Py); 7,88 (1H, д, 6-H); 7,27 (1H, д, 4-H); 7,10 (1H, т, 5-H)
1и	14,24	13,90	3,98	2,77	2,42	1,78	1,63	0,90	7,54 (1H, д, 4-H); 7,35 (1H, д, 5-H)
1і	14,27	13,79	3,97	2,78	2,44	1,80	1,64	0,94	6,90 (1H, c, 5-H); 2,30 (3H, c, CH ₃)
1к	14,32	13,71	3,97	2,79	2,43	1,82	1,63	0,95	7,22 (1H, c, 4-H); 2,38 (3H, c, CH ₃)
1л	14,15	13,83	3,95	2,78	2,45	1,79	1,64	0,93	7,11 (1H, c, 5-H); 4,13 (2H, к, OCH ₂); 3,71 (2H, c, CH ₂ COO); 1,22 (3H, т, OCH ₂ CH ₃)

Продовження табл. 2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1м	14,28	13,66	3,97	2,77	2,42	1,80	1,62	0,92	6,79 (1H, с, 5-H); 2,08 (3H, с, γ-H адамантану); 1,92 (6H, с, δ-H адамантану); 1,75 (6H, с, β-H адамантану)
1н	14,24	13,75	3,99	2,76	2,44	1,76	1,64	0,95	7,97 (1H, д, 7-H); 7,76 (1H, д, 4-H); 7,46 (1H, т, 6-H); 7,33 (1H, т, 5-H)
1о	15,40	12,73	3,97	2,75	2,42	1,80	1,65	0,94	7,65 (2H, дд, 3,5-H); 7,18 (2H, дд, 2,6-H)
1п	15,17	12,86	3,94	2,73	2,40	1,77	1,62	0,90	7,63 (1H, д, 2-H); 7,42 (1H, т, 4-H); 7,27 (1H, д, 6-H); 6,97 (1H, т, 5-H)
1р	15,22	12,98	3,95	2,75	2,41	1,79	1,63	0,92	8,52 (1H, т, 3-H); 7,40-7,11 (3H, м, 4,5,6-H)
1с	15,24	13,03	3,96	2,76	2,40	1,77	1,61	0,90	8,53 (1H, д, 3-H); 7,51 (1H, д, 6-H); 7,36 (1H, т, 4-H); 7,15 (1H, т, 5-H)
1т	15,15	12,84	3,94	2,77	2,42	1,79	1,65	0,91	7,99 (1H, с, 2-H); 7,48 (1H, д, 6-H); 7,34-7,28 (2H, м, 4,5-H)

(етанол). Спектр ЯМР ^1H : 13,20 (1H, с, OH); 4,31 (2H, к, OCH_2); 3,82 (2H, т, NCH_2); 2,73 (2H, т, 8- CH_2); 2,38 (2H, т, 5- CH_2); 1,77 (2H, кв, 7- CH_2); 1,62 (2H, кв, 6- CH_2); 1,54 (2H, м, NCH_2CH_2); 1,30 (3H, т, OCH_2CH_3); 0,89 м.д. (3H, т, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$). Знайдено, %: С — 64,56; Н — 7,66; N — 5,10. $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_4$. Вираховано, %: С — 64,50; Н — 7,58; N — 5,01.

N-R-Аміди 4-гідрокси-2-оксо-1-пропіл-1,2,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонової кислоти (За-т). Загальна методика одержання. Суміш 2,79 г (0,01 Моль) етилового ефіру 4-гідрокси-2-оксо-1-пропіл-1,2,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонової кислоти (4), 0,01 Моль відповідного гетериламіну чи аніліну та 1 мл ДМФА витримують на металічній бані при 160-170°C протягом 5 хв. Реакційну масу охолод-

жують, додають 20 мл етанолу і ретельно перемішують. Осад аміду За-т відфільтровують, промивають декілька разів спиртом, сушать. Кристалізують з ДМФА.

ВИСНОВКИ

1. Для виявлення закономірностей взаємозв'язку "хімічна будова — протитуберкульозна дія" здійснено синтез та вивчені мікробіологічні властивості серії гетериламідів та анілідів 4-гідрокси-2-оксо-1-пропіл-1,2,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонової кислоти.

2. Експериментально доведено, що метильна група у положенні 6 гексагідрохінолінового ядра здатна практично повністю позбавити молекулу протитуберкульозної активності.

ЛІТЕРАТУРА

1. Українець І.В., Березнякова Н.Л., Колісник О.В., Туров О.В. // *ЖОФХ*. — 2007. — Т. 5, вип. 1 (17). — С. 32-38.
2. Українець І.В., Сидоренко Л.В., Горохова О.В. та ін. // *Вісник фармації*. — 2004. — №2 (38). — С. 7-12.
3. Collins K.S., Franzblau S.G. // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. — 1997. — Vol. 41. — P. 1004-1009.
4. Gunther H. *NMR Spectroscopy: Basis principles, concepts, and applications in Chemistry*. — Chichester: John Wiley and Sons Ltd., 1995. — 602 p.
5. Heifets L.B. *Drug susceptibility teste in the management of chemotherapy of tuberculosis / In: Drug Susceptibility in the Chemotherapy of Mycobacterial Infections / Ed. Heifets L.B.* — Boca Raton: CRC Press, 1991. — P. 89-122.
6. Siddiqui S.H. *Radiometric (BACTEC) tests for slowly growing mycobacteria / In: Clinical Microbiology Procedures Handbook / Ed. Isenberg H.D.* — Washington D.C.: American Society for Microbiology, 1992. — Vol. 1. — P. 5.14.2-5.14.25.
7. Ukrainets I.V., Kolisnyk E.V., Sidorenko L.V. et al. // *Chem. Heterocycl. Comp.* — 2006. — Vol. 42, №6. — P. 765-775.
8. Ukrainets I.V., Kolisnyk E.V., Sidorenko L.V. et al. // *Chem. Heterocycl. Comp.* — 2007. — Vol. 43, №3. — P. 326-333.

УДК 547.298.1:547.831.9:615.28:616.441:616-002.5

СИНТЕЗ И АНТИМИКОБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ N-R-АМИДОВ 4-ГИДРОКСИ-2-ОКСО-1-ПРОПИЛ-1,2,5,6,7,8-ГЕКСАГИДРОХИНОЛИН-3-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ Л.В.Сидоренко, Е.В.Колесник, И.В.Украинец, П.А.Безуглый С целью определения влияния отдельных функциональных групп на противотуберкулёзную активность хинолин-3-карбоксамидов осуществлен синтез N-R-амидов 4-гидрокси-2-оксо-1-пропил-1,2,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонової кислоти. Проведенный микробиологический скрининг позволил установить, что метильная группа в положении 6 гексагідрохінолінового ядра полностью дезактивирует молекулу.

UDC 547.298.1:547.831.9:615.28:616.441:616-002.5

THE SYNTHESIS AND ANTIMYCOBACTERIAL ACTIVITY OF 4-HYDROXY-2-OXO-1-PROPYL-1,2,5,6,7,8-HEXAHYDROQUINOLINE-3-CARBOXYLIC ACID N-R-AMIDES L.V.Sidorenko, Ye.V.Kolisnyk, I.V.Ukrainets, P.A.Bezugly The synthesis of 4-hydroxy-2-oxo-1-propyl-1,2,5,6,7,8-hexahydroquinoline-3-carboxylic acid N-R-amides has been performed with the purpose of determination of the influence of some functional groups on antituberculous activity of quinoline-3-carboxamides. The microbiological screening performed has allowed to find that the methyl group in the 6 position of the hexahydroquinoline nucleus inactivates the molecule completely.

Автори щиро вдячні Національному інституту алергії та інфекційних захворювань США за проведену згідно з програмою ТААСФ (Tuberculosis Antimicrobial Acquisition & Coordinating Facility) вивчення протитуберкульозних властивостей синтезованих нами речовин (контракт №01-AI-45246).

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

УДК 543.866: 543.066:577.175.822

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ДЕКАМЕТОКСИНУ У ЛІКАРСЬКИХ ФОРМАХ ЕНЗИМНО-КІНЕТИЧНИМ МЕТОДОМ

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

Національний фармацевтичний університет

Опрацьований новий ензимно-кінетичний метод кількісного визначення декаметоксину (ДМ) в таблетках "Септефрил" по 0,0002 г, який ґрунтується на ефекті інгібування ДМ реакції ензимного (у присутності ферменту холіноестерази) гідролізу субстрату ацетилхоліну. Порівняння між собою ступенів інгібування реакції в присутності проби препарату та РСЗ ДМ дозволяє знаходити вміст ДМ у лікарській формі. Як індикаторна реакція на ацетилхолін використана реакція окиснення п-анізидину надацетатною кислотою, утвореною в допоміжній реакції пергідролізу ацетилхоліну. При визначенні 1-2 мкг/мл інгібітора $s_T \leq 6\%$. Нижня межа визначуваної концентрації, яка відповідає 20% інгібування реакції, становить 1 нг/мл.

Декаметоксин-[1,10-декаметилен-біс-N-диметил(карбметоксиметил)-амонію] дихлорид (ДМ) належить до катіонних поверхнево-активних антимікробних та антисептичних препаратів [6, 10]. Йому притаманна відносно висока специфічна біологічна активність [15], що обумовлює широке застосування препарату у вигляді достатньо розбавлених розчинів у медичній практиці, а тому опрацювання високочутливих та вибіркового методик кількісного визначення ДМ становить неабиякий практичний інтерес. Широковживані в теперішній час аналітичні методики екстракційно-спектрофотометричного [8, 12], іонометричного [2, 3, 4, 5, 11] та мікробіологічного [6, 9] визначення ДМ є трудомісткими, складними і не завжди достатньо чутливими [14].

Робота присвячена опрацюванню нової високочутливої та водночас достатньо селективної методики ензимно-кінетичного визначення ДМ в таблетках для розсмоктування у порожнині рота "Септефрил" по 0,0002 г виробництва Борщагівського хімфармзаводу, сер. 591200 (Україна), яка ґрунтується на ефекті інгібування ДМ реакції ензимного (у присутності ферменту холіноестерази) гідролізу субстрату ацетилхоліну. Порівняння між собою ступенів інгібування реакції в присутності проби препарату та РСЗ ДМ дозволяє знаходити

вміст ДМ в лікарській формі. Для визначення протихоліностеразної активності ДМ використували запропонований нами раніше кінетичний метод [1]. Як стандартний зразок використовували декаметоксин-порошок (субстанцію) Дослідного виробництва Інституту органічної хімії НАН України, Київ (Україна). Як індикаторна реакція на ацетилхолін нами використана реакція окиснення п-анізидину надацетатною кислотою, утвореною в допоміжній реакції пергідролізу ацетилхоліну.

Швидкість індикаторної реакції характеризують тангенсом кута нахилу прямолінійної ділянки кінетичної кривої ($tq \alpha$) в координатах оптична густина продукту окиснення п-анізидину (A_{358}) — час (τ) [13].

Контрольний дослід (на реактиви) виконують аналогічно, але замість аліквотної частини досліджуваного розчину інгібітора використовують двічі перегнану воду.

Виходячи із одержаних даних, розраховують ступінь інгібування як відношення різниці тангенсів нахилу кінетичної кривої досліді з пробою і кривої контрольного досліді до різниці тангенсів нахилу кінетичної кривої на вихідний вміст субстрату і кривої контрольного досліді.

Приготування розчину робочого стандартного зразка (РСЗ) декаметоксину. Біля 0,05 г декаметоксину субстанції (точна наважка), що відповідає вимогам чинної фармакопейної статті, в перерахунку на суху речовину переносять у мірну колбу на 50 мл, додають 200 мл води, збовтують до повного розчинення, після чого доводять об'єм водою до позначки і перемішують (основний розчин), 10,00 мл основного розчину переносять у мірну колбу на 500 мл, доводять об'єм водою до позначки і ретельно перемішують, при цьому 1 мл одержаного розчину містить 20 мкг декаметоксину.

Приготування розчину субстрату ферментної реакції ацетилхоліну. Вміст ампули фармакопейного препарату ацетилхоліну гідрохлориду (по 0,02 г) розчиняли у 10 мл двічі дистильованої води. Реактиви зберігали в холодильнику. Придатні протягом 6-7 діб (через гігроскопічність цієї речовини відкриту ампулу з ацетилхоліном гідрохлоридом

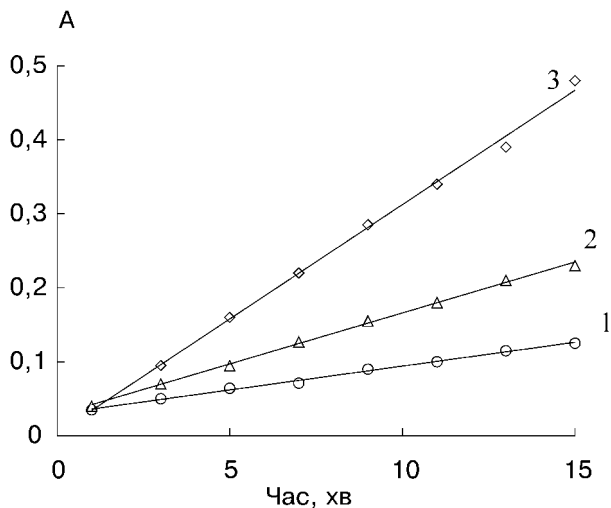


Рис. Кінетичні криві спряженого окиснення n-анізидину гідроген пероксидом у присутності ACh+ChE (1), суміші ACh+(ChE+Inh) (2) та ACh (3). C(ACh)= 0,02%; C(H₂O₂) = 0,05%; AChE = 10 од./кювету; C(ДМ)=1,0 мкг/мл (Inh); C(n-анізидину)=0,05%.

тримають в ексікаторі з хлоридом кальцію в холодильнику).

Приготування розчину ферменту холінестерази, 200 АО/мл: розчиняли вміст флакону (80 мг) ацилгидролази сироватки крові коня К.Ф.3.1.1.8 (НВО "Биомед", Росія) в 10 мл двічі дистильованої води при 38°C.

Приготування фосфатного буферного розчину з рН 8,4. 35,8 г двозаміщеного фосфату натрію (Na₂HPO₄ · 12H₂O) розчиняли в 500 мл води та додавали до нього 19 мл 0,1 М НСІ до рН 8,4. Значення рН контролювали потенціометрично.

Розчин гідроген пероксиду, 5%. Одержували шляхом відповідного розбавлення пергідролу марки осч. бідистиліят. Вміст гідроген пероксиду у пергідролі та розчині готовому до застосування контролювали перманганатометрично [7].

Розчин n-анізидину, 0,5%. 0,5 г n-анізидину гідрохлориду чда., очищеного перекристалізацією з етанолу ректифікату з додаванням активованого вугілля, розчиняли у двічі дистильованій воді у мірній колбі на 100 мл і доводили об'єм розчинів водою до позначки.

Методика кількісного визначення декаметоксину в таблетках "Септефрил" (по 0,0002 г). Зважену з точністю до ±0,0001 г таблетку в агатовій ступці ретельно подрібнювали, додавали 4 мл 96% етанолу, перемішували впродовж 2 хв скляною паличкою і одержану суспензію переносили у центрифужну пробірку. Центрифугували впродовж 2 хв з частотою 3000 об/хв. Надосадову рідину переносили у мірну колбу на 10 мл. Залишок у ступці тричі споліскували 2 мл 96% етанолу. Надосадову рідину переносили до тієї ж мірної колби, довели об'єм розчину 96% етанолом до позначки і перемішували. 1,00 мл одержаного розчину (або РСЗ декаметоксину 20 мкг/мл) переносили у градуйовану пробірку, додавали 5,0 мл 0,2 моль/л

фосфатного розчину (рН 8,4), 1,0 мл розчину ферменту холінестерази та інкубували впродовж 10 хв при +38°C. Потім додавали 1,0 мл 0,2% розчину ацетилхоліну, ретельно перемішували і ще витримували впродовж 20 хв, а відтак до суміші приливали 1,0 мл 5% розчину гідроген пероксиду, знову інкубували 10 хв і при перемішуванні додавали 1,0 мл 0,5% розчину n-анізидину. Вмикали секундомір і через кожну хвилину вимірювали світловбирання одержаного розчину на спектрофотометрі СФ-26 при довжині хвилі 358 нм у кюветі з товщиною шару 10 мм.

Крім того, додатково проводили ще два контрольних досліди. До градуйованої пробірки вносили послідовно 6,0 мл 0,2 моль/л фосфатного розчину (рН 8,4), 1,0 мл 96% етанолу, 1,0 мл 0,2% розчину ацетилхоліну, 1,0 мл 5% розчину гідроген пероксиду, суміш перемішували та інкубували протягом 10 хв при +38°C. Після цього додавали 1,0 мл 0,5% розчину n-анізидину і знову перемішували суміш. Вмикали секундомір, починаючи відлік часу, і через кожну хвилину вимірювали світловбирання одержаного розчину на спектрофотометрі СФ-26 при довжині хвилі 358 нм у кюветі з товщиною шару 10 мм. Як розчин порівняння використовували розчин буферної суміші.

До іншої градуйованої пробірки послідовно вносили 6,0 мл 0,2 моль/л фосфатного розчину (рН 8,4), 1,0 мл 96% етанолу, 1,0 мл 0,2% розчину ацетилхоліну, 1,0 мл розчину ферменту холінестерази та інкубували впродовж 20 хв при +38°C. Потім додавали 1,0 мл 5% розчину гідроген пероксиду, перемішували та знову інкубували суміш на протязі 10 хв при +38°C. Після цього до одержаної суміші додавали при перемішуванні 1,0 мл 0,5% розчину n-анізидину, вмикали секундомір і через кожну хвилину вимірювали світловбирання розчину на спектрофотометрі СФ-26 при довжині хвилі 358 нм у кюветі з товщиною шару 10 мм, використовуючи як розчин порівняння розчин буферної суміші.

Вміст декаметоксину в одній таблетці в грамах (X) розраховували за формулою:

$$X = \frac{I \cdot m_0 \cdot \bar{m} \cdot 10}{I_0 \cdot m_H \cdot 500 \cdot 5},$$

де: I — ступінь інгібування реакції у робочому досліді з пробією, %;

I₀ — ступінь інгібування реакції у досліді з розчином РСЗ декаметоксину, %;

m₀ — маса наважки РСЗ декаметоксину, г;

500 — об'єм мірної колби, в якій виготовляли розчин РСЗ декаметоксину, мл;

5 і 10 — коефіцієнт розбавлення;

m_H — маса наважки порошку таблеток декаметоксину, г;

m — середня маса однієї таблетки декаметоксину, г.

Ступінь інгібування розраховували за формулою:

$$I = \frac{tg \alpha - tg \alpha_{\phi}}{tg \alpha_{\max} - tg \alpha_{\phi}} 100\%,$$

де: $tg \alpha$ — нахил кінетичної кривої для реакції в присутності інгібітора, xv^{-1} ;

$tg \alpha_{\phi}$ — нахил кінетичної кривої для реакції за відсутності інгібітора, xv^{-1} ;

$tg \alpha_{\max}$ — нахил кінетичної кривої для реакції окиснення п-анізидину в суміші з гідроген пероксидом у присутності невитраченого у ферментній реакції субстрату ацетилхоліну, xv^{-1} .

Рівняння залежності ступеня інгібування ферментної реакції гідролізу ацетилхоліну від концентрації ДМ мало лінійний вигляд: $I (\%) = 9,1 \pm 8,1 (r=0,99)$, де C у ng/ml . Як приклад, на рис. наве-

дені кінетичні криві, одержані при виконанні аналізу запропонованим методом модельної суміші.

Такий характер залежності ступеня інгібування від концентрації інгібітора реакції дозволяє для знаходження вмісту ДМ у препараті використовувати метод стандарту. Методом “уведено-знайдено” доведена правильність одержуваних результатів аналізу ($\beta \leq 3\%$). При визначенні 1-2 mg/ml інгібітора $s_r \leq 6\%$. Нижня межа визначуваної концентрації, яка відповідає 20% інгібування реакції, становить 1 ng/ml кінцевого об'єму.

ВИСНОВОК

Запропонований новий ензимно-кінетичний метод кількісного визначення декаметоксину в таблетках “Септефрил” по 0,0002 г. При визначенні 1 mg/ml декаметоксину $s_r \leq 6\%$.

ЛІТЕРАТУРА

1. Блажеевский Н.Е. Аналитика и аналитики: Катал. рефератов и статей Международ. форума в 2-х томах (2-6 июня 2003 г., г. Воронеж, Россия), Т. 2 / Под ред. Я.И.Коренмана. — Воронеж.: Изд-во Воронеж. гос. технол. акад., 2003. — С. 431.
2. Болотов В.В., Зареченський М.А., Кобзар Г.Л. // Вісник фармації. — №4 (36). — 2003. — С. 30-33.
3. Егоров В.В., Репин В.А., Капуцкий В.Е. // Журн. аналит. химии. — 1996. — Т. 51, №10. — С. 1080-1082.
4. Зареченський М.А., Болотов В.В., Кобзар Г.Л. // Тез. докл. Всеукр. наук.-практ. конф. “Вчені України — вітчизняній фармації”. — Х., 2000. — С. 195-197.
5. Інформ. лист №2 — 2004 / В.В.Болотов, Г.Л.Кобзар, М.А.Зареченський. — К., 2003. — Вип. №5 за проблемі “Фармація”. — 8 с.
6. Красильников А.П. Справочник по антисептике. — Мн.: Высш. шк., 1995. — 376 с.
7. Луцевич Д.Д., Мороз А.С., Рибальська О.В., Огурцов В.В. Аналітична хімія. — К.: Здоров'я, 2003. — 196 с.
8. Марьянчик И.В., Шерстюк Р.А., Молдавер Б.П. // Хим.-фармац. журн. — 2000. — Т. 31, №8. — С. 48-49.
9. Навашин С.М., Фомина И.П. Справочник по антибиотикам. — М.: Медицина, 1984. — С. 46.
10. Палій Г.К. Антисептики у профілактиці і лікуванні інфекцій. — К.: Здоров'я, 1997. — 201 с.
11. Пат. 65965 А Україна, МКІ¹ G 01 N 27/333, №20033076338. — Заявл.: 08.07.2003. Опубл.: 15.04.2004. — Бюл. №4. — 3 с.
12. Таблетки “Септефрил”. ВФС 42У-37-97.
13. Фадеева В.И., Шеховцова Т.Н., Иванов В.М. и др. Основы аналитической химии. Практическое руководство: Учеб. пособ. для вузов / Под ред. Ю.А.Золотова. — М.: Высш. шк., 2001. — 463 с.
14. David Harvey. Modern Analytical Chemistry. — Mc Graw-Hill Higher Education, 2000. — 798 p.
15. Drug Evaluation Annual 1994. — American Medical Association, 1994. — 2364 p.

УДК 543.866: 543.066:577.175.822

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ДЕКАМЕТОКСИНА В ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМАХ ЭНЗИМНО-КИНЕТИЧЕСКИМ МЕТОДОМ

Н.Е.Блажеевский, С.А.Карпушина, В.И.Степаненко, С.В.Баюрка
Разработан новый энзимно-кинетический метод количественного определения декаметоксина (ДМ) в таблетках “Септефрил” по 0,0002 г, который основывается на эффекте ингибирования ДМ реакции энзимного (в присутствии фермента холинэстеразы) гидролиза субстрата ацетилхолина. Сравнение между собой степеней ингибирования реакции в присутствии пробы препарата и РСО ДМ позволяет находить содержание ДМ в лекарственной форме. В качестве индикаторной реакции на ацетилхолин использована реакция окисления п-анізидина надацетатной кислотой, образующейся во вспомогательной реакции пергидролиза ацетилхолина. При определении 1-2 mg/ml декаметоксина $s_r \leq 6\%$. Нижняя граница определяемой концентрации, соответствующей 20% ингибирования реакции, составляет 1 ng/ml .

UDC 543.866: 543.066:577.175.822

QUANTITATION OF DECAMETHOXINE IN DRUGS BY ENZYMATIC-KINETIC METHOD

N.Ye.Blazheevsky, S.A.Karpushina, V.I.Stepanenko, S.V.Bayurka
A new enzymatic-kinetic method of decamethoxine quantitation (DM) in pills Septefril by 0,0002 g based on the inhibition effect of the reaction of enzymatic (in the presence of cholinesterase enzyme) hydrolysis of acetylcholine by DM has been developed. Comparison of the inhibition degrees of the reaction in the presence of test of the preparation and SSS of DM allows to find maintenance of DM in a drug. As an indicator reaction for acetylcholine the reaction of oxidation of p-anisidine by peracetic acid formed in the auxiliary reaction of acetylcholine perhydrolysis has been used. Under the determination of 1-2 g/ml of decamethoxine $s_r \leq 6\%$. The lower limit of the tested concentration, corresponding to 20% of the reaction inhibition, is 1 ng/ml .

ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

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

УДК 615.28:615.014.21:619

РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКАРСЬКОГО ПРЕПАРАТУ ДЛЯ ВЕТЕРИНАРІЇ У ВИГЛЯДІ ПАЛИЧОК З НАСТОЙКОЮ ПРОПОЛІСУ ТА ЦИПРОФЛОКСАЦИНОМ

О.І.Тихонов, О.О.Ковальова

Національний фармацевтичний університет

Вивчені фізико-хімічні властивості спиртової настоянки прополісу 20%. Наведено методику ідентифікації ципрофлоксацину. Розроблено технологічну схему виробництва ветеринарних паличок з піноутворюючими властивостями. Досліджені показники якості готового продукту.

Інтенсивний розвиток тваринництва в значній мірі залежить від розробки нових високоефективних лікарських засобів для профілактики та лікування гінекологічних захворювань інфекційної етіології у корів. Більшість вітчизняних препаратів, що застосовуються з метою профілактики та лікування цих патологій у тварин, має вузький спектр антимікробної дії, що при тривалому використанні в господарстві призводить до виникнення стійких форм мікроорганізмів, які перестають реагувати на антибіотики. У зв'язку з цим забезпечення високоефективними лікувально-профілактичними засобами є однією з актуальних проблем ветеринарії [3, 6].

Заслуженою увагою багатьох учених користуються продукти бджільництва, впровадження яких у медичну практику дозволяє підвищити ефективність фармакотерапії багатьох захворювань. Прополіс — натуральний антибіотик та імуностимулятор. Він проявляє антимікробну дію по відношенню до більш ніж 100 видів бактерій, грибів та вірусів. Під час лікування прополісом не виникає дисбактеріозу та відсутня згубна дія на печінку і нирки. Прополіс дуже добре комбінується з хіміотерапевтичними препаратами, підсилюючи їх лікувальний ефект, та одночасно знижує ризик їх побічної дії [9, 10].

Ципрофлоксацин — синтетичний антимікробний засіб із групи фторхінолонів з широким спектром активності. У комбінації з прополісом його дія посилюється та зменшується ризик виникнення побічних ефектів.

На теперішній час існує багатий арсенал готових лікарських форм у ветеринарії, серед яких найбільш поширеними є тверді форми. Нами була обрана тверда лікарська форма у вигляді паличок з піноутворюючою здатністю. До переваг паличок слід віднести їх гігієнічність, точність дозування лікарських речовин. Твердість паличок дає можливість подолати рефлекторний опір м'язів і тканин. Піна повністю заповнює порожнину матки, проникаючи у складки слизової оболонки, і рівномірно розподіляє лікарські речовини.

Експериментальна частина

Об'єктами досліджень були обрані спиртова настоянка прополісу 20% та ципрофлоксацин. Настоянку прополісу аналізували за зовнішнім виглядом. Ідентифікували за УФ-спектром: УФ-спектр поглинання розчином настоянки прополісу, приготовленого для кількісного визначення в межах довжини хвиль 220–320 нм повинен мати максимальне значення при довжині хвилі 290 ± 2 нм [4].

Для ідентифікації фенольних сполук у настійці застосовували якісні реакції з розчином свинцю ацетату основного та з розчином заліза окисного хлориду. Присутність групи флавонів підтверджували ціанідиною пробою: до 1 мл препарату додавали 3–4 краплі концентрованої соляної кислоти та 0,01 порошку магнію; через 1 хв суміш розводили з 0,5 мл октанолу та збовтували; шар октанолу набував рожево-червоного забарвлення [2].

Показник заломлення та рН визначали за методиками, наведеними у ДФУ 1-ого видання [1].

Кількісне визначення суми фенольних сполук проводили спектрофотометричним методом за власним поглинанням при довжині хвилі 290 нм з використанням зовнішнього стандарту — розчину стандартного зразка (РСЗ) калію біхромату [7, 8].

Визначення ідентичності ципрофлоксацину — проводять методом рідинної хроматографії, порівнюючи час виходу піку ципрофлоксацину на

Таблиця 1
Фізико-хімічні показники спиртової
настойки прополісу 20%

Фізико-хімічні показники	Результати дослідження
pH	4,90±0,05
Показник заломлення (n)	1,3785±0,0004
Вміст спирту, %	94±2
Кількісний вміст суми фенольних сполук, %	7,766±0,005
Якісні реакції	
З розчином заліза окисного хлориду	Буро-зелене забарвлення
З розчином свинцю ацетату основного	Світло-жовтий осад
Ціанідінова проба	Забарвлення октанольного шару в червоний колір

хроматограмі з розчину робочого стандартного зразка (РРСЗ) [5].

Як допоміжні речовини для виготовлення паличок застосовували натрію гідрокарбонат, кислоту лимонну харчову, крохмаль картопляний, натрію сульфат 10-водний, емульгатор №1 (або ланет), моногліцериди дистильовані, кальцію стеарат, поліетиленоксид (ПЕО)-400, тальк, лактозу, мікроцелюлозу та аеросил. Для покращення технологічних властивостей порошок піддавали волюгому гранулюванню.

Виготовлення паличок проводили в декілька етапів: підготовка сировини, приготування зволожувача, підготовка вологої маси, висушування во-

Таблиця 2
Показники якості піноутворюючих паличок

Показник		Характеристика
Зовнішній вигляд		Палички циліндричної форми із заокругленими кінцями
Колір		Від білого до світло-жовтого
Розмір палички	довжина, мм	55,0±1,0
	діаметр, мм	9,0±1,0
pH Розчину паличок		6,2±0,2
Міцність на роздавлювання, Н		73,1±0,8
Міцність на розламування, Н		68,4±1,3
Міцність паличок на стирання, %		98±1
Час розпаду палички у воді при температурі 37±2°C		14±1
Кількість піни, утвореної при розпаді палички, см ³		180±1
Стабільність піни після завершення піноутворення, хв		17±1
Середня вага паличок, г		5,15±0,01

логої маси, обробка висушеної маси, пресування (оброблені гранули пресували у палички масою 5,0 г).

Результати та їх обговорення

Результати визначень фізико-хімічних показників якості спиртової настойки прополісу 20% наведені у табл. 1.

Таким чином, нами було вивчено фізико-хімічні властивості спиртової настойки прополісу 20%. Отримані дані (табл. 1) свідчать, що спиртова настойка прополісу 20% має слабо-кисле середовище, показник заломлення складає 1,3804, що відповідає 94% концентрації спирту. Проведені якісні реакції підтверджують наявність у складі настойки прополісу 20% фенольних сполук та флавоноїдів.

За показниками оптичної густини спиртового розчину прополісу, приготовленого для кількісного визначення вмісту суми фенольних сполук, при різних довжинах хвиль у діапазоні 220-320 нм максимум довжини поглинання досліджуваної рідини складає $\lambda = 290$ нм. За допомогою кількісного визначення встановлено вміст суми фенольних сполук — 7,766%.

За методом рідинної хроматографії була проведена ідентифікація ципрофлоксацину.

Технологічний процес виготовлення піноутворюючих паличок складається з декількох етапів, які наведені на рисунку.

Підготовка сировини. Лимонну кислоту, натрію гідрокарбонат, крохмаль картопляний висушували при температурі 60°C до залишкової вологи 2-3%. Лимонну кислоту, натрію гідрокарбонат і цукор молочний подрібнювали, після чого лимонну кислоту, натрію гідрокарбонат, цукор молочний, мікрокристалічну целюлозу просіювали крізь сито №32 з розміром отворів 0,2 мм. Тальк, аеросил, крохмаль і кальцію стеарат просіювали крізь сито №61 з розміром отворів 10 мм.

Приготування зволожувача. Для отримання паличок відважували розраховану кількість моногліцериду дистильованого та емульгатора №1, змішували і підплавляли на водяній бані. До розпавленої суміші додавали розраховану кількість ПЕО-400, змішували та додавали спиртову настойку прополісу 20%.

Приготування вологої маси. Відважували визначену кількість аеросилу, кислоти лимонної та змішували. До цієї суміші додавали цукор молочний, целюлозу мікрокристалічну, крохмаль та змішували.

Після чого до суміші додавали ципрофлоксацин, натрію гідрокарбонат, натрію сульфат 10-водний та змішували.

Отриману суміш зволожували приготуванним зволожувачем. Робили це частинами з метою уникнення комкування маси і ретельно змішували. Вологу масу протирали на грануляторі з розміром отворів сітки 2 мм.



Рис. Блок-схема технологічного процесу виробництва піноутворюючих паличок.

Сушка вологої маси. Вологі гранули сушили в апараті псевдокип'ячого шару до остаточної вологості 0,5-0,6%.

Обробка висушеної маси. Висушену масу протирали на грануляторі чи крізь ручне сито з розмірами отворів 1,0-1,5 мм. Отримані гранули опудрювали сумішшю тальку медичного та кальцію стеарату.

Пресування. Оброблені гранули пресували у палички масою 5,0 г відповідної довжини $55,0 \pm 1,0$ мм та діаметром $9,0 \pm 1,0$ мм.

Одержані палички з піноутворюючою здатністю характеризували за такими показниками: зовнішній вигляд (оцінювали візуально), визначення часу розпадання, середня маса палички, виз-

начення міцності на роздавлювання, на стирання, на розламування, визначення об'єму і стабільності піни, рН розчину паличок за методиками ДФ XI.

Значення показників якості піноутворюючих паличок буде покладено в основу розробки необхідної документації на промислове виготовлення цього ветеринарного препарату.

Результати контролю якості для готового продукту наведені у табл. 2.

ВИСНОВКИ

1. Вивчені фізико-хімічні властивості спиртової настойки прополісу 20%. Якісними реакціями підтверджено присутність у її складі фенольних сполук та визначено їх кількісний вміст.

2. Ветеринарні палички виготовлялись із до- поміжних речовин встановленої концентрації за методом пресування із застосуванням вологої грануляції. Діючу речовину спиртову настойку про- полісу 20% використовували на стадії зволоження грануляту.
3. За наведеними методиками були встановлені показники якості готового продукту.

ЛІТЕРАТУРА

1. Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
2. Ковальов В.М., Павлій О.І., Ісакова Т.І. Фармакогнозія з основами біохімії рослин. — Х.: Прапор, 2000. — 704 с.
3. Тихонов А.И., Ярних Т.Г., Тихонова С.А. Лекарственные препараты на основе продуктов пчеловодства / Природные биологически активные вещества и их синтетические аналоги: Науч.-практ. семинар. Тезисы. — Гурзуф, 2000. — С. 51-54.
4. Тихонов О.І., Ярних Т.Г., Черних В.П. та ін. Теорія та практика виробництва лікарських препаратів прополісу / За ред. акад. О.І.Тихонова. — Х.: Основа, 1998. — 384 с.
5. European Pharmacopoeia. — 3rd Ed. — Strasbourg, 1997. — 1777 p.
6. Gaiнд K.N., Mital H.C., Bhalla H.L. // *Ind. J. of Pharmacy*. — 1963. — Vol. 5, №11. — S. 368-370.
7. *Handbook of Pharmaceutical Excipients: 2-nd Ed.* / Ed. by Anley Wade and Paul J.Weller. — Washington / London: Amer. Pharm. Association / The Pharm. Press, 1994. — 651 p.
8. Krell R. Value added products from beekeeping. Food and Agriculture Organization of the United Nations Rome. — 1996. — 647 p.
9. Linderfелser Lloyd A. // *Am. Bec. J.* — 1977. — Vol. 107, №3. — P. 90-92.
10. Marusi A., Bonazzi G., Brugnoli C., Truskowska B. // *ODV Obiettivi Doc. Veter.* — 1991. — Vol. 12, №7/8. — P. 57-59.

УДК 615.28:615.014.21:619

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ ВЕТЕРИНАРИИ В ВИДЕ ПАЛОЧЕК С НАСТОЙКОЙ ПРОПОЛИСА И ЦИПРОФЛОКСАЦИНОМ

А.И.Тихонов, О.А.Ковалёва

Изучены физико-химические свойства спиртовой настойки прополиса 20%. Разработана технологическая схема производства ветеринарных палочек с пенообразующими свойствами. Исследованы показатели качества готового продукта. Наведена методика идентификации ципрофлоксацина.

UDC 615.28:615.014.21:619

DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION AND FORMULATION OF A MEDICINE FOR VETERINARY SCIENCE AS STICKS WITH THE OF PROPOLIS TINCTURE AND CIPROFLOXACINE

A.I.Tikhonov, O.A.Kovalyova

The physical and chemical properties of the alcoholic propolis tincture, 20% have been studied. The scheme for manufacturing veterinary sticks with foam-forming properties has been developed. The indexes of the quality of the product prepared have been studied.

Рекомендована д.ф.н., професором В.Г.Дем'яненком

УДК 615.322:615.453.6

РОЗРОБКА НОВИХ ФІТОХІМІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ НА ОСНОВІ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ

Г.Д.Сліпченко, М.О.Казаринов, В.І.Литвиненко, Р.О.Пашнева

Державне підприємство “Державний науковий центр лікарських засобів”

Досліджені фармакотехнологічні властивості діючої речовини — екстракту шоломниці байкальської. Вивчено вплив допоміжних речовин на процес одержання таблеток і показники якості та обґрунтовано їх вибір. Розроблено оптимальний склад нового оригінального таблетованого препарату на основі вітчизняної субстанції та визначені основні параметри технології виробництва.

Понад тисячу років тому в Шумері, Єгипті, Китаї, Тибеті, Індії та інших країнах склалися досить стрункі системи відновлення здоров'я людини шляхом використання складів на основі рослин, тваринних тканин, мінеральної сировини. Із спостережень і досвіду, що передавався з покоління в покоління, народжувалося раціональне лікування [4, 9].

Останніми роками значно зріс інтерес до рослинних препаратів, які практично позбавлені недоліків, властивих антибіотикам і іншим синтетичним лікам. У результаті тривалої еволюції людина користується лікарськими рослинами, які не завдають шкоди, володіють м'якшою дією, менш токсичні, не викликають звикання та алергії. Рослини не тільки не пригніблюють захисні сили організму, а, навпаки, активні відносно штамів мікроорганізмів, що вже придбали стійкість до антибіотиків, і здатні підсилювати імунітет людини, допомагаючи йому тим самим справитися з будь-якою хворобою.

Специфічна особливість рослин полягає в тому, що вони здатні синтезувати величезну кількість різноманітних хімічних сполук, які відносяться до різних класів. Але лікувальними властивостями володіють лише ті, яким властива фізіологічна (біологічна) активність. Діючи на організм завдяки фармакологічним властивостям, біологічно активні речовини (БАР) здатні зупинити або запобігти патологічним станам і повернути хворого до нормальної життєдіяльності [1].

Окрім діючих речовин, у рослинах містяться також супутні речовини, які можуть впливати на головну фармакологічну дію БАР: підвищувати

або знижувати їх всмоктуваність, резорбтивні властивості, бути синергістами або антагоністами, а також зменшувати або підсилювати їх токсичну дію.

На теперішній час у номенклатурі лікарських препаратів більше 40% складають препарати рослинного походження [6, 7, 8].

Метою нашої роботи було створення нових таблетованих препаратів на основі рослинної сировини, зокрема з шоломниці байкальської.

Батьківщиною шоломниці байкальської вважається Далекий Схід і Забайкалля. Завдяки лікувальним властивостям і практичній нешкідливості шоломниця користувалась великою популярністю у народних цілителів Сходу. Її використовували як загальнозміцнюючий, седативний, протисудомний засіб і для зниження тиску. У Монголії шоломницю застосовують для нормалізації обмінних процесів, профілактики передчасного старіння, відновлення сил після важких хвороб. У Китаї, Тибеті, Японії рослину відносять до тих, які найбільш часто вживаються для усунення лихоманки при інфекційних захворюваннях. У старовинних рекомендаціях по застосуванню лікарських трав шоломницю рекомендують при захворюваннях серця, при бронхітах, коліті, епілепсії [3, 10, 11, 12].

Існуючі на ринку препарати, до складу яких входить шоломниця байкальська, в основному представлені у вигляді біологічно активних харчових добавок [3].

Проведені потягом багатьох десятиліть роботи під керівництвом професора В.І.Литвиненко дозволили одержати екстракт шоломниці байкальської та вивчити його хімічний склад і основні фармакологічні властивості [5].

Наступним етапом роботи була розробка таблетованих препаратів на основі екстракту шоломниці.

Експериментальна частина

З метою розробки оптимального складу і технології отримання таблеток по 0,050 г екстракту шоломниці байкальської проводилися експериментальні роботи на субстанції, одержаній в лабораторії хімії і технології фенольних сполук ДП “ДНЦЛЗ”.

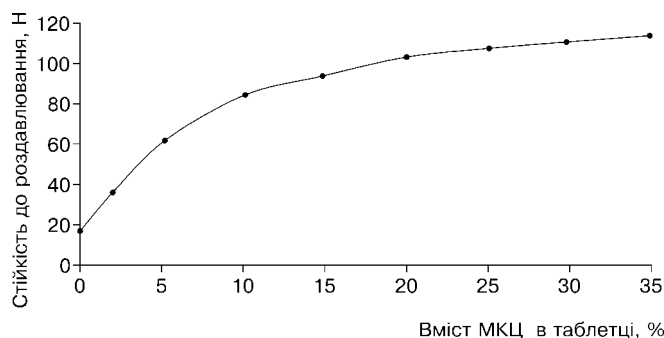


Рис. 1. Залежність стійкості таблеток до роздавлювання від вмісту МКЦ.

Таблиця

Технологічні властивості сухого екстракту шоломниці байкальської

Найменування показника	Одиниця вимірювання	Значення
Вологовміст	%	5,9±0,1
Насипна густина: до ущільнення V_0 після ущільнення V_{1250}	г/мл	0,16±0,01 0,21±0,01
Плинність	с/100 г	400
Кут природного відкосу	град.	46,0±1,0
Пресуємість	Н	35±5

Дослідження були проведені по наступних етапах:

1. Вивчення фармакотехнологічних властивостей сухого екстракту шоломниці байкальської;
2. Визначення оптимального складу таблеткової суміші, що забезпечує необхідні технологічні властивості в процесі пресування;
3. Визначення параметрів якості одержаних таблеток.

Фармакотехнологічні властивості субстанції вивчали на лабораторному обладнанні ВП-12-А (визначення плинності) і АК-3 (насипний об'єм). Таблетки пресували на однопуансонному пресі "Korsch" (Німеччина).

Субстанція — сухий екстракт шоломниці байкальської є порошком жовтого кольору, добре розчинним у воді.

Результати вивчення основних фармакотехнологічних характеристик екстракту: вологовмісту, об'ємної щільності, плинності, кута природного укосу, пресуємість представлені у таблиці.

Результати та їх обговорення

Дані табл. свідчать про недостатню плинність і пресуємість представлених зразків субстанції, що

вимагає введення допоміжних речовин, які підкорегують ці показники з метою отримання раціональної технології виробництва таблеток.

Дозування діючої речовини в лікарській формі — 50 мг, але погана плинність і низькі показники насипної щільності (об'ємність субстанції) як один з найбільш важливих технологічних параметрів при розробці таблетованої лікарської форми призводять до недоцільності корегування технологічних властивостей звичайним підбором допоміжних речовин для отримання таблеток методом прямого пресування. Так, введення до складу препарату лактози і таблетози-100 не надало позитивних результатів, а лише спричинило збільшення маси таблеток.

Тому в даному випадку найбільш раціональним є метод вологого гранулювання маси.

Склад допоміжних речовин і технологія отримання лікарської форми підбиралися з урахуванням забезпечення оптимальних технологічних властивостей таблеткової маси в процесі пресування. З цією метою до складу таблеток були введені: мікрокристалічна целюлоза (МКЦ) для забезпечення міцності розроблюваних таблеток, крох-

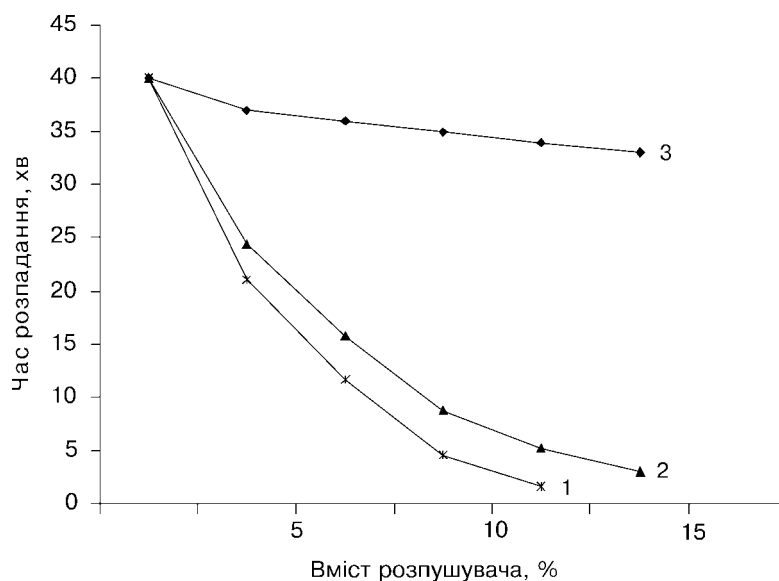


Рис. 2. Залежність розпадання таблеток від вмісту розпушувача. 1 — суміш крохмалю картопляного з натрію кроскармелозою (1,5:1); 2 — натрію кроскармелоза; 3 — крохмаль картопляний.

маль картопляний як розпушувач, цукор молочний як наповнювач і кальцію стеарат як антифрикційна речовина.

Кількість МКЦ у таблетці визначали експериментальним шляхом, досліджуючи таблеткові маси із вмістом МКЦ від 5% до 35%. Результати досліджень представлені на рис. 1.

З рис. 1. видно, що оптимальною кількістю МКЦ у таблетці є 27%. Проте розпадаємість таблеток знаходиться в межах 38-40 хв, що вимагає введення ефективного розпушувача. З цією метою досліджувався крохмаль картопляний, натрію кроскармелоза та їх комбінація у співвідношенні крохмаль:кроскармелоза 1:1,5. Дані проведених досліджень наведені на рис. 2.

З рис. 2 видно, що кращими розпушувачами властивостями володіє комбінація крохмалю картопляного і натрію кроскармелози. При цьому час розпадаємість одержаних таблеток складає 5-7 хв.

Як зволожувач таблеткової маси досліджувалися наступні речовини: вода, водні розчини по-

лівінілпіролідону і крохмалю картопляного. Проведені дослідження показали, що кращими зв'язуючими властивостями володіє 7% крохмальний клейстер, який забезпечує міцність таблеток у межах 70-80 Н.

Необхідною умовою забезпечення однорідності дозування лікарської форми є плинність таблеткової маси, яка забезпечується введенням речовин, які створюють ковзний і змащуючий ефекти. Тому до складу лікарської форми був введений кальцій стеариновоокислий в кількості 1% і тальк медичний.

ВИСНОВКИ

1. У результаті проведених досліджень вивчені фармакотехнологічні властивості сухого екстракту шоломниці байкальської.

2. Підібраний оптимальний склад таблетованої лікарської форми на основі вітчизняної субстанції. Теоретично визначені та обґрунтовані оптимальні формоутворюючі, розпушувачі, зв'язуючі та змащуючі речовини.

ЛІТЕРАТУРА

1. Блинков И.Л., Киселева Т.Л., Цветаева Е.В. *Справочник по лечебному применению растений*. Вып. 4.— М.: Марс, 1999. — С. 20-45.
2. Тутельян В.А. *Биологически активные добавки — нутрицевтики и их использование с профилактической и лечебной целью при наиболее распространенных заболеваниях*. — Тюмень, 1997. — С. 7-8.
3. Чжуд-ши. *Канон тибетской медицины*. — М.: "Восточная литература" РАН, 2001. — Т. III, гл. 57. — С. 331-332.
4. Шретер А.И., Асеева Т.А. // *Растит. ресурсы*. — 1976. — Т. 12, вып. 4. — С. 609-614.
5. Шлемник байкальский. *Фитохимия и фармакологические свойства* / Е.Д. Гольдберг, А.М. Дыгай, В.И. Литвиненко и др. — Томск: Изд-во Том. ун-та, 1994. — 222 с.
6. Barsky A.J., Saintfort R. // *JAMA*. — 2002. — Vol. 287, Febr. 6. — P. 12-18.
7. DeMeo J. *Anti-Constitutional Activities and Abuse of Police Power by the U.S. Food and Drug Administration and other Federal Agencies*. — N Y, 1993. — P. 57-93.
8. Kitagawa I., Chen W.Z., Hori K. et al. // *Chem. Pharm. Bull.* — 1994. — Vol. 42, №5. — P. 1056-1062.
9. O'Hara M.A., Kiefer D., Farrell K. et al. // *Archives of Family Medicine*. — 1998. — Vol. 7, November/December. — P. 523.
10. Stampfli S., Bommeli C., Shwabl Y. // *Gannzheits Med. J. suisse de med. globale*. — 2001. — Vol. 13, №4. — P. 242-245.
11. Takafashi D. // *Mitt. med. Fakult. keiserl. Univ.* — Tokyo, 1989. — Vol. 1., №2. — P. 239-243.
12. Takido M., Aimi M., Takahashi S. // *Pharm. Soc. Japan*. — 1985. — Vol. 95, №1. — P. 108-113.

УДК 615.322:615.453.6

РАЗРАБОТКА НОВЫХ ФИТОХИМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

Г.Д.Слипченко, Н.А.Казаринов, В.И.Литвиненко, Р.А.Пашнева
Исследованы фармакотехнологические свойства действующего вещества экстракта шлемника байкальского. Изучено влияние вспомогательных веществ на процесс получения таблеток и показатели качества, а также обоснован их выбор. Разработан оптимальный состав нового оригинального таблетированного препарата на основе отечественной субстанции и определены основные параметры технологии производства.

UDC 615.322:615.453.6

THE ELABORATION OF NEW PHYTOCHEMICAL DRUGS ON THE BASIS OF THE PLANT RAW MATERIAL

G.D.Slipchenko, N.A.Kazarinov, V.I.Litvinenko, R.A.Pashneva
The pharmaco-technological properties of the active substance — the extract of *Scutellaria baicalensis* have been researched. The influences of auxiliary substances on the process of tablet manufacturing and the indexes of quality have been studied and their choice has been substantiated. The optimal composition of the new original tablets has been developed on the basis of the domestic substance and the basic parameters of the formulation have been determined.

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

УДК 615.453.6:615.322:663.252.6

ДЕРИВАТОГРАФІЧНИЙ АНАЛІЗ ПОРОШКУ ВИЧАВОК VITIS VINIFERA ТА ГРАНУЛ НА ЙОГО ОСНОВІ

Н.А.Домар, А.А.Січкара, В.Є.Виноградов

Національний фармацевтичний університет
Національний технічний університет “Харківський політехнічний інститут”

Досліджено хімічні та фізичні перетворення лікарських і допоміжних речовин у складі таблеток з вичавок винограду культурного за допомогою термографічного методу. Встановлено відсутність хімічної взаємодії між діючими та допоміжними речовинами. На підставі проведених досліджень обґрунтовано оптимальну температуру сушіння вологих гранул при виробництві таблеток.

У сучасній фармацевтичній практиці більшість таблетованих лікарських форм одержують таблетуванням грануляту. Це пов'язано з наявністю у діючої речовини відповідних фізико-хімічних та фармакотехнологічних властивостей [7, 8].

На кафедрі промислової фармації Національного фармацевтичного університету проводиться розробка нового препарату імуномодулюючої дії на основі рослинної сировини — вичавок винограду культурного. Виноградні вичавки — це густі залишки, відділені від соку (мезга), які складаються зі шкірочки, насіння, залишків рідини, гребенів [5]. Щороку від виробництва вин і соків залишаються тонни вичавок різного складу, що використовуються нераціонально.

На кафедрі мікробіології, вірусології та імунології під керівництвом професора Дикого І.Л. була доведена імуномодулююча активність сировини — вичавок винограду культурного сорту Каберне-Совіньон.

Попередніми дослідженнями [2, 3] встановлено, що порошок висушених та подрібнених вичавок винограду культурного (*Vitis Vinifera*) має погану плинність та пресуємість; доведена неможливість отримання таблеток прямим пресуванням. Тому для покращення фармакотехнологічних властивостей порошку вичавок необхідно застосовувати метод вологого гранулювання таблеткової маси [7, 8]. Експериментально доведено, що оптимальним зв'язуючим розчином для таблеткової маси є 20% водний розчин полівінілпіролідону.

Для здійснення процесу гранулювання необхідно знати параметри сушіння грануляту, а саме температуру та тривалість сушіння [14]. Тому ме-

тою проведених досліджень було визначення температурних режимів процесу сушіння вологих гранул, а також визначення оптимального часу сушіння.

Матеріали та методи

Об'єктами дослідження були: порошок вичавок винограду культурного сорту Каберне-Совіньон (діюча речовина — ПВВ), суміш допоміжних речовин, що входять до складу грануляту без діючої речовини (сорбіт, бутилгідроксіанізол, натрію кроскармелоза), вологий та сухий грануляти, до складу яких входять ПВВ, сорбіт, бутилгідроксіанізол, натрію кроскармелоза, полівінілпіролідон.

Для вибору температурного режиму сушіння вологих гранул було використано дериватографічний аналіз, який дозволяє в динамічних умовах прослідкувати за тепловими ефектами, що виникають у речовинах та їх сумішах [1, 4, 6, 9-13].

Дериватографічне дослідження порошку вичавок та грануляту проводили на дериватографі Q-1000 із самописцем фірми “МОМ” виробництва Угорщини. Для отримання дериватограм з доброю роздільною здатністю були підібрані оптимальні умови їх отримання: середня маса наважки порошку чи гранул — близько 34 мг, температурний інтервал — від 30 до 450°C, швидкість нагрівання — 10°C/хв, чутливість дериватографа для кривої ТГ — 94,25 мг, ДТГ — 500 мкВ, ДТА — 250 мкВ, швидкість руху паперу — 2,5 мм/хв. Прилад одночасно записував криві: Т — зміну температури, ТГ — зміну маси, ДТГ — диференційну криву зміни маси, ДТА — диференційну криву нагрівання.

Сушіння грануляту проводилося в лабораторній сушарці псевдорозрідженого шару фірми “Glatt” (Німеччина). Для визначення часу сушіння грануляту до оптимальної залишкової вологості була досліджена кінетика цього процесу. Маса грануляту складала 1 кг.

Результати та їх обговорення

Аналіз дериватограми субстанції (вичавки винограду культурного) з масою наважки 44 мг (рис. 1а) показує, що після нагрівання до температури 60°C порошок починає втрачати вологу, а на

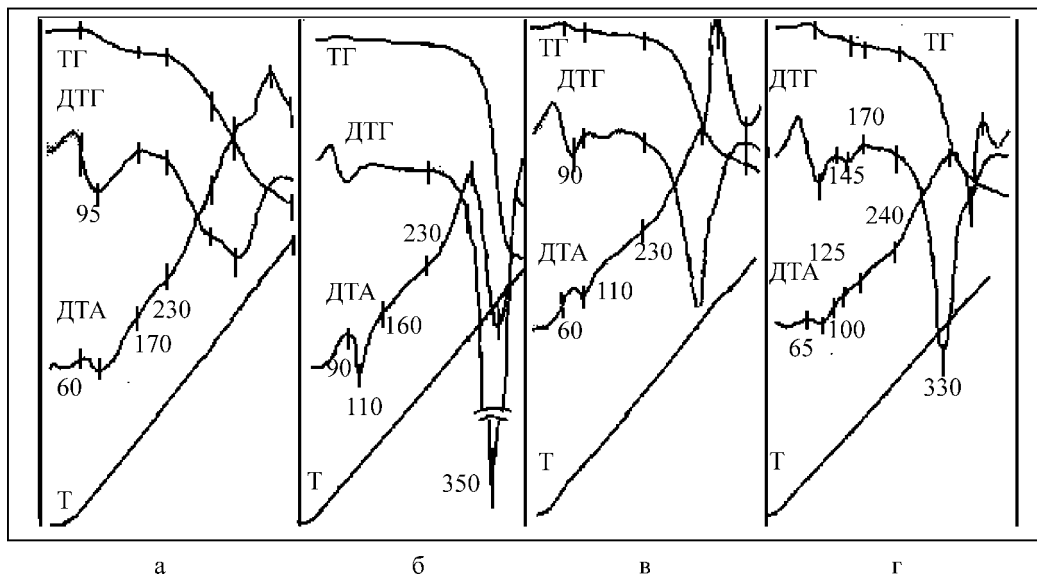


Рис. 1. Дериватограми: а) порошку вичавок винограду культурного; б) суміші допоміжних речовин; в) висушеного грануляту; г) вологого грануляту.

T — проста крива нагрівання; ДТА — диференційна крива нагрівання; TG — проста крива втрати маси; DTG — диференційна крива втрати маси.

дериватограмі зафіксований ендотермічний ефект в інтервалі температур 60-170°C. При температурі 95°C видалення вологи було найбільш інтенсивне (максимум ендотермічного ефекту). Втрата маси при максимальній температурі становила 2,14%. Після нагрівання до температури 230°C починається термоокиснювальна деструкція сировини, про що свідчить безперервна зміна маси та екзоєфекти на кривій ДТА.

Таким чином, для сушіння вичавок оптимальною є температура 60-95°C. Але є певні особливості сушіння цієї сировини. Вичавки містять поліфенольні сполуки — антоціани, які значною мірою визначають фармакологічні властивості препарату. Найсуттєвіший вплив на стійкість антоціанових пігментів має температурний фактор; вони залишаються стабільними при 80°C, крім цього, при цій температурі інактивуються внутрішньотканинні окиснювальні ферменти, що запобігає небажаним змінам молекулярного складу антоціанів і їх знебарвленню. Нагрівання вище вказаної температури приводить до втрати біологічної активності сполуками. Дані літератури свідчать також про наявність у вичавках ферменту — ліпази, яка впливає на якість сировини. Завдяки дії цього ферменту олія, яка знаходиться в кісточках вичавок, поступово гіркне. Фермент втрачає активність при температурі 80°C і вище, тому слід сушити сировину при 80°C.

Дериватограма суміші допоміжних речовин, які входять до складу гранул для отримання таблеток, представлена на рис. 1б. На диференційній кривій нагрівання (ДТА) спостерігається ендотермічний ефект в інтервалі температур 90-160°C з максимумом 110°C. Це свідчить про те, що суміш починає плавитись вже при температурі 90°C, при цьому

маса її залишається незмінною. При температурі 230°C починається екзотермічний процес вигорання зразка з різким зменшенням маси.

На рис. 1в наведена дериватограма висушеного при температурі 60°C грануляту. Диференційна крива втрати маси показує видалення залишкової вологи в інтервалі температур 60-110°C з максимумом при 90°C. Значення втрати маси складає 1,2%. У зразку гранул, зволжених водою, термічний ефект повністю відновлюється. Вже після 110°C починається плавлення компонентів суміші без зміни маси, а після 230°C — вигорання суміші (маса при цьому різко зменшується).

Вологий гранулят (рис. 1г) втрачає вологу поступово порціями, починаючи з температури 65°C, про що свідчать послідовні піки на диференційній кривій втрати маси (DTG) в інтервалі температур 65-125°C та 125-170°C з максимумами при 100°C та 145°C відповідно. У перший період втрата маси складає 2,75% по максимуму та 2,69% у другий період видалення вологи. У зразку гранул, зволжених водою, вказані термічні ефекти повністю відновлюються. При температурі 240°C починається руйнування зразка — він згорає, що супроводжується значним екзоєфектом на кривій ДТА та стрімким зменшенням маси.

Таким чином, можна зробити висновок, що температура сушіння грануляту не повинна перевищувати 80°C, тому що це найвища температура, при якій залишаються стабільними діючі речовини. Видалення вологи починається з 60-65°C у зразках, тому оптимальною температурою сушіння гранул можна вважати 65-80°C.

Дериватограма сушіння грануляту показала повну ідентичність теплових ефектів, які властиві субстанції та суміші допоміжних речовин, що

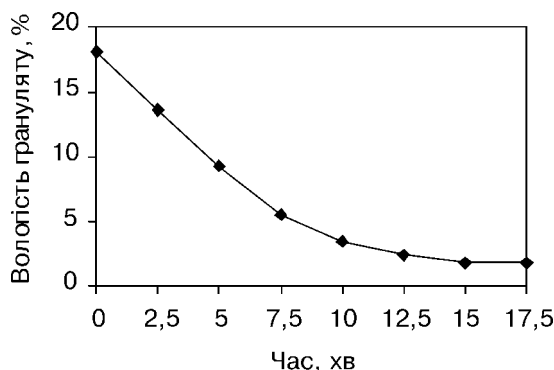


Рис. 2. Кінетика сушіння грануляту.

може свідчити про відсутність хімічної взаємодії між компонентами. Загальний вигляд реєстрованих кривих свідчить про відсутність ймовірної небажаної взаємодії між біологічно активними та допоміжними речовинами в процесі нагрівання. На основі цього можна стверджувати, що гранулят для отримання таблеток після сушіння є механічною сумішшю вихідних інгредієнтів лікарського засобу.

Графічне зображення процесу сушіння представлено на рис. 2, де видно, що зменшення вологості грануляту відбувається інтенсивно протягом перших 7,5 хв за прямолінійним законом. Потім процес сушіння уповільнюється, лінійний

закон втрати вологи порушується і через 15 хв від початку експерименту вологість грануляту наближається до рівноважної вологості 1,8–2,0%, тому що у цей період спостерігається припинення подальшого випару вологи з грануляту. Отже, час сушіння грануляту до оптимальної залишкової вологості 1,8–2,0% складає 15 хв.

Таким чином, за оптимальні технологічні параметри процесу сушіння грануляту до залишкової вологості 1,8–2,0% в сушарці псевдорозрідженого шару нами прийнято: температура сушіння — (65–80)°C і термін сушіння — 15 хв.

ВИСНОВКИ

1. Досліджено фізико-хімічні перетворення при нагріванні лікарських та допоміжних речовин у складі гранул для отримання таблеток з вичавками винограду.

2. Встановлено та доведено відсутність взаємодії між компонентами у складі таблеток під час нагрівання.

3. На підставі термогравіметричного аналізу обґрунтовано оптимальну температуру та час сушіння вологих гранул при виробництві таблеток з вичавок винограду культурного.

4. Визначено оптимальну тривалість висушування грануляту в сушарці псевдорозрідженого шару.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гладух Є.В., Тіманюк В.О. // *Мед. хімія.* — 2003. — №1. — С. 86–88.
2. Домар Н.А., Січкарь А.А., Кисличенко В.С., Пашнев П.Д. // *Тез. доп. II Міжнар. науково-практ. конф. "Дні науки — 2006" 17–28 квітня 2006 р. — Дніпропетровськ: Наука і освіта, 2006. — Т. 33. — С. 29–31.*
3. Домар Н.А., Січкарь А.А., Пашнев П.Д. // *Тез. доп. конф. VI Нац. з'їзду фармацевтів, 28–30 вер. 2005 р. — Х., 2005. — С. 215–216.*
4. Матюхина Н.Л. *Использование метода дериватографии для стандартизации лекарственного растительного сырья: Автореф. дис. ... канд. фарм. наук. — Львов, 1987. — 21 с.*
5. *Хімічний і технологічний контроль виноробства: Навч. посіб. / О.І.Мамай, Г.Ф.Сльозко, О.В.Стоянова. — К.: Фірма "ІНККОС", 2004. — 224 с.*
6. Cheng S.Z.D., Li C.Y., Calhoun B.H. et al. // *Thermochim. Acta.* — 2000. — №355. — P. 59–68.
7. *Enstanbung beim Tablettenherstellen // Chem. Ind. Techn. — 1995. — Vol. 67, №1. — S. 32.*
8. *European Pharmacopoeia. — 4th ed., 2001. — 2416 p.*
9. Giron D. // *Am. Pharm. Rev.* — 2000. — Vol. 3, №3. — P. 43–53.
10. Giron D. // *Encyclopedia of Pharm. Technol.* — 2002. — Vol. 3. — P. 2766–2793.
11. Giron D. // *P.S.S.T.* — 1998. — №1. — P. 191–262.
12. Grant D.J.W. // *J. Pharm. Sci.* — 1999. — Vol. 88. — P. 337–346.
13. Li Z., Grant D.J.W. // *J. Pharm. Sci.* — 1997. — Vol. 86. — P. 1073–1078.
14. Wang Z.H., Chen G. // *Chem. Eng. Sci.* — 1999. — №54. — P. 4233–4243.

УДК 615.453.6:615.322:663.252.6

ДЕРИВАТОГРАФИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПОРОШКА ВЫЖИМОК VITIS VINIFERA И ГРАНУЛ НА ЕГО ОСНОВЕ
Н.А.Домар, А.А.Сичкарь, В.Е.Виноградов

Исследованы химические и физические превращения лекарственных и вспомогательных веществ в составе таблеток из выжимок винограда культурного с помощью термографического метода. Установлено отсутствие химического взаимодействия между действующими и вспомогательными веществами. На основании проведенных исследований обосновано оптимальную температуру сушки влажных гранул при производстве таблеток.

UDC 615.453.6:615.322:663.252.6

DERIVATOGRAPHIC ANALYSIS OF VITIS VINIFERA HUSKS POWDER AND HUSKS GRANULES

N.A.Domar, A.A.Sichkar, V.Ye.Vinogradov

Chemical and physical transformation of medicinal and auxiliary substances in the composition of grape cultural husks tablets have been studied by thermogravimetric method. It has been established the absence of chemical interaction of substances. On the basis of the performed research the optimal drying temperature of wet granules in tablets manufacturing has been substantiated.

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

УДК 658.562.5:661.124:615.2

ОЦІНКА ВИБУХОНЕБЕЗПЕЧНОСТІ ПРИ ВИРОБНИЦТВІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

О.В.Жуковіна, Г.А.Грецька

Національний фармацевтичний університет

Розглянуті причини вибухів горючих сумішей, викликані різноманітними джерелами запалення, виходячи зі статистичних даних. Наведені основні параметри вибухонебезпечності технологічного обладнання, а також комплексний параметр — індекс вибухонебезпечності. Дані розрахунку індексів повинні враховуватися при розробці безпечних режимів роботи технологічного обладнання. На підставі проведених розрахунків зроблені висновки та запропоновані захисні заходи відповідно до кожного класу вибухонебезпеки.

Деякі технологічні процеси у фармацевтичній галузі пов'язані з одержанням і переробкою дрібнодисперсних матеріалів, що потребує проведення подрібнення, сушіння, завантажування та інших операцій, які супроводжуються виникненням пилу. Особливу небезпеку становить завислий у повітрі пил горючих матеріалів. Це пов'язано зі збільшенням поверхні контакту горючої речовини з окиснювачем, що підсилює хімічну активність і служить причиною запалювання матеріалу. Швидкість розповсюдження полум'я в аерозависі співмірна зі швидкістю полум'я в газах, а у деяких випадках може значно її перевищувати.

Найбільш вибухонебезпечними вважаються процеси, при проведенні яких всередині обладнання виникає горюча суміш та існує достатньо велика імовірність появи джерела запалювання.

Причини вибухів горючих сумішей від різноманітних джерел запалювання, виходячи зі статистичних даних [10], розподіляються відповідно до діаграми, яка наведена на рис.

Найбільша кількість вибухів припадає на обладнання, в якому здійснюється подрібнення та сушіння матеріалів.

На сьогоднішній день вибухонебезпечність технологічного обладнання визначається основними параметрами (нижньою концентраційною межею вибуховості (НКМВ), мінімальною енергією запалювання, швидкістю зростання тиску вибуху та ін.) [7], які характеризують горючі властивості матеріалів, що переробляються. Методи визначення та розрахунку показників пожежовибухоне-

безпеки пилу горючих речовин і матеріалів викладені в ГОСТ 12.1.044 — 91 [1].

За основний критерій вибухопожежонебезпечності аерозависів прийнято НКМВ.

Пилоповітряні суміші з $НКМВ \leq 65 \text{ г/м}^3$ вважаються вибухонебезпечними, а з $НКМВ > 65 \text{ г/м}^3$ — пожежонебезпечними. При оцінюванні вибухопожежонебезпечності технологічного обладнання воно вважається вибухонебезпечним, якщо концентрація пилу в апараті буде складати 50% від НКМВ, але для об'єктивного оцінювання вибухопожежонебезпечності горючого пилу необхідно враховувати деякі інші його показники.

Так, у США і деяких інших країнах світу вибухонебезпечність пилоповітряних сумішей визначається комплексним параметром — індексом вибухонебезпечності [12, 14].

Індекс вибухонебезпечності розраховується за формулою:

$$I_w = \frac{(НКМВ \cdot t_{сз} \cdot W_{\min})_{em.}}{(НКМВ \cdot t_{сз} \cdot W_{\min})_d} \cdot \frac{(P_{\max} \cdot (\frac{dP}{dt})_d)}{(P_{\max} \cdot (\frac{dP}{dt})_{em.}}$$

де: НКМВ — нижня концентраційна межа вибуховості, г/м^3 ;

$t_{сз}$ — температура самозапалення пилу, $^{\circ}\text{C}$;

W_{\min} — мінімальна енергія запалювання, мДж;

P_{\max} — максимальний тиск вибуху, кПа;

dP/dt — максимальна швидкість зростання тиску, $\text{кПа} \cdot \text{с}$;

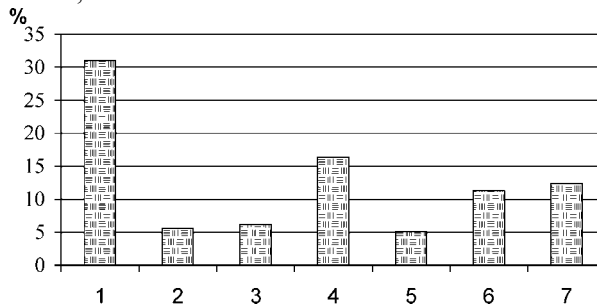


Рис. Вибухи горючих сумішей від різних джерел запалювання.

1 — фрикційні іскри — 31%; 2 — нагріті поверхні — 5,6%;

3 — відкритий вогонь 6,2%; 4 — іскри статичної

електрики — 16,4%; 5 — іскри електрообладнання — 5,1%;

6 — іскри при зварюванні — 11,3%; 7 — інші причини — 12,4%.

Таблиця

Показники вибухонебезпечності лікарських речовин

Речовина (матеріал)	НКМВ, Г/м ³	t _{сам.} , °С	W _{мін.} , мДж	P _{мах.} , кПа	dP/dt, кПа	I _w
Вугілля	170,0	200	20,0	730	29000	—
Анальгін	52,5	530	19,93	310	1860	0,04
Аскорбінова кислота	60,0	460	20,0	610	3200	0,11
Аспірин	35,0	660	25,0	523	68900	2,01
Глюкоза	35,0	403	20,0	200	11000	0,24
Какао	45,0	500	100,0	430	8100	0,05
Крохмаль картопл.	40,0	420	45,0	670	55000	1,57
Метилцелюлоза	30,0	340	20,0	275	11000	0,47
Стеар. кислота	12,5	290	25,0	489	58500	10,13

ет. — для еталонного пилу;

д. — для досліджуваного пилу.

У розрахунках як еталон використовується пил вугілля.

Відносна вибухонебезпечність пилу за значенням індексу визначається наступним шляхом:

- слабка — $I_w < 0,1$;
- помірна — $I_w = 0,1-1,0$;
- потужна — $I_w = 1,0-10,0$;
- висока — $I_w > 10,0$.

Наприклад, для пилу анальгину індекс вибухонебезпечності буде складати:

$$I_w = \frac{(170 \cdot 200 \cdot 20)}{(52,5 \cdot 530 \cdot 19,93)} \cdot \frac{(310 \cdot 1860)}{(730 \cdot 29000)} = 1,23 \cdot 0,03 = 0,04.$$

У табл. наведені довідникові показники пожежовибухонебезпечності [9] та розрахункові дані для деяких речовин, які застосовуються у виробництві лікарських засобів.

Таким чином, на підставі проведених розрахунків можна зробити наступні висновки:

- слабкою вибухонебезпечністю характеризуються пил анальгину та какао;
- помірну вибухонебезпечність має пил аскорбінової кислоти, глюкози та метилцелюлози;
- потужною вибухонебезпечністю характеризується пил аспірину, картопляного крохмалю;
- пил стеаринової кислоти має високу вибухонебезпечність.

Розробка захисних заходів у кожному конкретному виробництві буде полягати або в усуненні утворювання горючих сумішей в апараті, або у відстороненні утворюваних джерел запалювання.

Відповідно до кожного класу вибухонебезпеки застосовуються захисні заходи [13, 11].

Загальні заходи захисту, які зменшують вірогідність вибуху (пожежі) дисперсних матеріалів, надані нижче:

1. Зменшення вмісту кисню у пилоповітряній суміші за рахунок розбавлення її інертним газом.
 2. Виключення потрапляння металевих деталей і каміння в обладнання.
 3. Заземлення апаратів [6].
 4. Конструкція апаратів не повинна спричиняти відкладення та накопичування пилу.
 5. Герметизація апаратів.
 6. Обладнання, в якому переробляються речовини, здатні до самозагоряння, повинно бути обладнане системами пожежогасіння [8].
 7. Температура внутрішніх поверхонь апаратів повинна бути нижче не менш ніж на 50°С за температуру тління пилу або не більше двох третин температури самозаймання для пилу, який горить полум'яним горінням.
 8. Поверхні електрообладнання, що нагріваються, не повинні контактувати з матеріалом, який переробляється [4].
 9. Встановлення електрообладнання повинно відповідати вимогам ПУЕ [2].
 10. Узли тертя повинні виноситися з зони можливого потрапляння дисперсного матеріалу.
 11. Температура нагрітого матеріалу повинна бути нижче за критичну.
 12. В апаратах повинна бути виключена можливість іскроутворювання [3].
- Дані розрахунку індексів повинні враховуватися при розробці безпечних режимів роботи технологічного обладнання.

ЛІТЕРАТУРА

1. ГОСТ 12.1.044-91 ССБТ. Пожаровзрывоопасность веществ и материалов. Номенклатура показателей и методы их определения.
2. ДНАОП 0.00-1.32-01. Правила будови електроустановок. Електрообладнання спеціальних установок (ПБЕ).
3. ДНАОП 0.00-1.29-97. Правила захисту від статичної електрики.

4. ДНАОП 0.00-1.21-98. Правила безпечної експлуатації електроустановок споживачів.
5. НАПБ В.01.051-99191. Правила пожежної безпеки для підприємств з виробництва лікарських засобів. — К., 2001. — 175 с.
6. Методичні вказівки до діючих нормативних актів щодо протипожежного захисту електроустановок / О.М.Волошин, В.А.Андронов. — Х., 2003. — 35 с.
7. Монахов В.Т. Методы исследования пожарной опасности веществ. — М, 2002. — 43 с.
8. Правила пожежної безпеки в Україні. — К.: Основа, 2002. — 352 с.
9. Рожков А.П. Пожежна безпека: навчальний посібник для студентів вищих закладів освіти України. — К.: Пожінформатика, 1999. — 256 с.
10. Таубкин С.Н., Таубкин С.С. Пожаровзрывоопасность пылевидных материалов и технологических процессов их переработки. — М., 1996. — 136 с.
11. Fischkin C.I., Smith R. L. // Chem. Eng. Programm. — 1994. — Vol. 60, №4. — P.45.
12. NFPA 654. Standard for the Prevention of Fire and Dust Explosions from the Manufacturing, Processing, and Handling of Combustible Particulate Solids 2006. www.safetycouncil.com/pdf/702Ebadat.pdf
13. Standard for the prevention of Dust Explosions in the Plastic industry NFPA. 654. — 1993.
14. Understanding Dust Collector Explosion Protection. By John Constance, National Fire Protection Association (NFPA) Standard. — 2006.

УДК 658.562.5:661.124:615.2

ОЦЕНКА ВЗРЫВОПОЖАРООПАСНОСТИ ПРИ ПРОИЗВОДСТВЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

О.В.Жуковина, А.Г.Грецкая

Рассмотрены основные причины взрывов горючих смесей, вызванных разнообразными источниками зажигания, исходя из статистических данных. Приведены основные параметры взрывопожароопасности, а также комплексный параметр — индекс взрывопожароопасности. Данные расчетов индексов должны использоваться при разработке безопасных режимов работы технологического оборудования. На основе проведенных расчетов сделаны выводы и предложены защитные меры в соответствии с классом взрывоопасности.

UDC 658.562.5:661.124:615.2

THE EVALUATION OF THE EXPLOSIVE-FIRE DANGER WHILE MANUFACTURING DRUGS

O.V.Zhukovina, A.G.Gretskaya

The main causes of explosions of the combustible mixtures from various sources of ignition have been considered according to the statistics data. The main parameters of the explosive-fire risk, as well as the complex parameter — the explosive-fire danger index have been given. The data of the indexes calculations should be used while developing the safe labour conditions of the manufacturing equipment. On the basis of the calculations performed the conclusions have been made and the protective measures have been offered according to the type of explosion danger.

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

УДК 615.454:638.178.8:616.72-002

ВИВЧЕННЯ РЕОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ М'ЯКОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ ПРИ РІЗНИХ ТЕМПЕРАТУРНИХ РЕЖИМАХ

О.І.Тихонов, В.В.Михайленко, Т.В.Жукова

Національний фармацевтичний університет

Вивчено реологічні властивості дослідних зразків комбінованого гелю з німесулідом та отрутою бджолиною для лікування артритів та артрозів. На підставі отриманих даних досліджені зразки володіють тиксотропними властивостями, мають здатність розріджуватись при нанесенні на шкіру, намазуватися та екструзіюватися із туб.

На теперішній час ефективне і безпечне лікування ревматичних захворювань суглобів — серйозна та актуальна проблема. Під назвою “ревматичні захворювання суглобів” об’єднані остеоартроз, ревматоїдний артрит, спондилоартропсія та інше. Вони суттєво погіршують якість життя людей і часто призводять до втрати працездатності. На основі вищевказаного одним із шляхів вирішення цієї проблеми є розробка нових комбінованих лікарських препаратів для місцевого застосування з протизапальною і знеболюючою дією та мінімальними побічними ефектами. Використання лікарських форм для місцевого застосування є необхідною частиною комплексного лікування захворювань суглобів. Місцева дія дозволяє знизити дозу препарату, використовувати його внутрішньо, зменшувати ризик розвитку побічних ефектів. У лікарських формах для місцевого застосування можлива комбінація декількох активних речовин, які відрізняються напрямком дії, що дозволяє впливати на різні ланки патологічного процесу. Для лікування хворих з ревматичними захворюваннями суглобів місцево використовуються інгібітори ЦОГ-2 — зокрема німесулід. Він виявляє виражену протизапальну, а також анальгетичну дію. Німесулід не поступається за ефективністю класичним НПЗЗ, але виявляє меншу токсичність і завдяки своїй ефективності і безпечності завоював широку популярність у світі.

Крім цього, для зменшення болю і запальних процесів у суглобах і м’язах ревматичного та іншого походження з успіхом застосовується бджолина отрута. Вона знімає гострі болі, значно зменшує запалення, відновлює рух у суглобах, забезпечує протизапальний, анальгезуючий і біостиму-

люючий ефекти, відновлює функцію судинного русла, сприятливо впливає на обмін речовин, але не впливає на тяжкі форми захворювань суглобів і кісток. Найкращий терапевтичний ефект бджолиної отрути виявляє в тих випадках, коли в суглобах відсутні глибокі анатомічні зміни. Грунтуючись на цих даних, ми створюємо лікарський препарат для локальної терапії захворювань суглобів, міалгій, посттравматичного запалення м’язових тканин і опорно-рухового апарату — гель, до складу якого входить НПЗЗ, інгібітор ЦОГ-2 (німесулід) і бджолина отрута.

Дослідження зразків проводили на віскозиметрі обертового типу “Брукфільд НВ DV-II PRO” (США). Приготовлені зразки вносили в спеціальну камеру об’ємом 8 мл, яка знаходиться в адаптері, підключеному до водяної циркуляційної бані віскозиметра Брукфільда НВ DV + PRO. При вимірюванні показників використовувався шпіндель SC4-21.

Експериментальна частина

Нами були вивчені реопараметри готової м’якої лікарської форми при різних температурних режимах: 13°C; 20°C; 30°C і 50°C. Як біологічно активні речовини в експерименті використовували: німесулід, бджолина отрута, олія сосни сибірської. Допоміжними речовинами слугували пропіленгліколь і гліцерин.

Результати та їх обговорення

На основі вивчених літературних [1] та проведених експериментальних досліджень встановлено, що концентрація карбополу 974Р в досліджених зразках гелю становить 1%.

Враховуючи багатогранність факторів, що впливають на дисперсний стан системи, важливим є вивчення її консистентних властивостей. Під терміном консистенція прийнято розуміти комплекс реологічних властивостей системи.

М’які лікарські форми з реологічної точки зору представляють собою складні системи, що поєднують у собі властивості пружних, пластичних і в’язких тіл і характеризуються наявністю внутрішнього каркасу. Міцність внутрішньої структу-

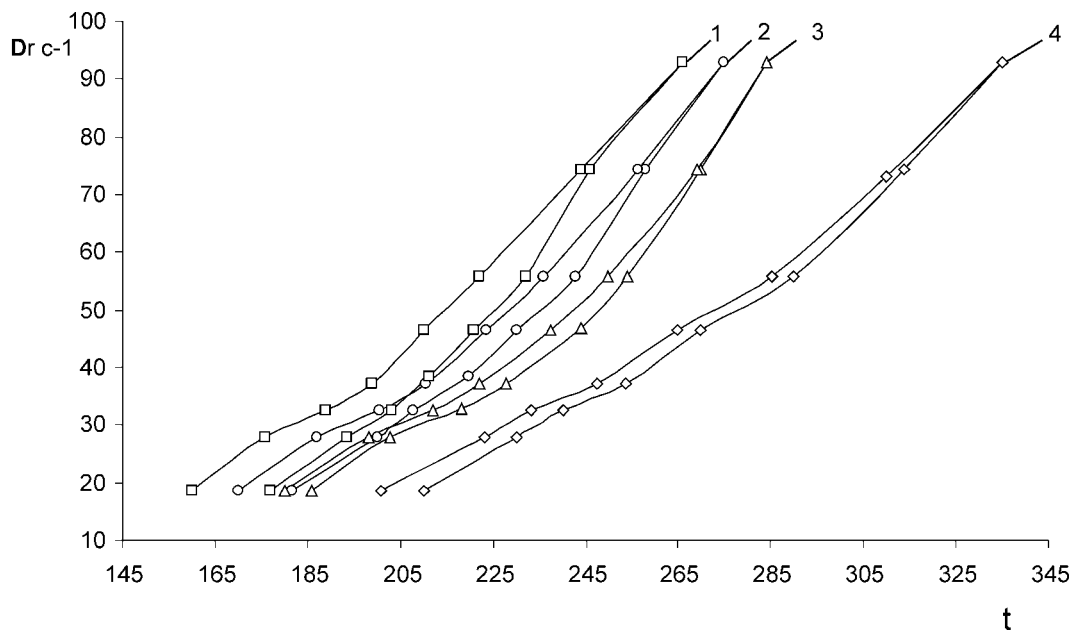


Рис. Залежність дотичної напруги зсуву від швидкості зсуву зразків готової форми при: 1 — 13°C; 2 — 20°C; 3 — 30°C; 4 — 50°C.

ри залежить від природи і співвідношення компонентів і оцінюється реологічними показниками. Основними з них є дотична напруга зсуву — це умовно-статистична межа текучості та напруга, з якої виникає плинність структури; тиксотропність — зменшення показника в'язкості у часі при постійній швидкості зсуву; явище гістерезису — здатність структури відновлюватися після певного механічного впливу; пластична в'язкість, що характеризує поведінку системи в динамічних умовах; в'язкість — міра опору, що виникає при плинності системи.

З точки зору технологічних та споживацьких характеристик м'якої лікарської форми, а саме здатності мазей здійснювати певний опір при намазуванні на шкіру (t вище 30°C) та здатності видавлюватися з туб, дозаторів промислового обладнання та ін. необхідне вивчення змін реопараметрів при різних впливах.

Значення в'язкості при вказаних температурних режимах наведені в таблиці.

Як видно з таблиці, в'язкість гелевої системи оберненозалежна від температури. Чим нижча температура, тем глибші процеси структуроутворення. Вплив температури на властивості міцності та

в'язкості можна пояснити зміною швидкості броунівського руху частин дисперсної системи, що впливає на можливість міжмолекулярної взаємодії за рахунок ван-дер-ваальсових сил, які сприяють утворенню коагуляційних структур. При утворенні коагуляційної сітки та її окремих елементів або агрегатів ланцюжків між частками залишається дуже тонкий прошарок рідкого дисперсійного середовища. Завдяки наявності цих прошарків, які перешкоджають подальшому зближенню часток, такі коагуляційні структури мають характерні реологічні властивості. Чим товще прошарок рідкого середовища між частками, тим менша дія молекулярних сил, що зумовлюють зчеплення, а отже менш міцна структура і більша її плинність [2, 4].

Міцність структури досліджували вивченням тиксотропних властивостей. Тиксотропію вивчали методом деформації — безперервного всезростаючого руйнування структури як функції напруги зсуву. Під деформацією розуміють відносне зміщення часток матеріального тіла. Для вивчення природи тиксотропних змін необхідно мати дані, які характеризують властивості речовини у двох станах: до руйнування та після нього. Визначення проводили шляхом збільшення числа обертів шпінделя від 20 до 100 об./хв, досягаючи постійної напруги зсуву при максимальному числі обертів і наступного зменшення швидкості обертання шпінделя. Для визначення тиксотропних властивостей необхідна наявність двох кривих: одна крива повинна бути одержана при поступовому зростанні швидкості зміщення, друга — при зменшенні швидкості після руйнування структури.

За результатами дослідження зразків готової форми при температурах 13°C; 20°C; 30°C і 50°C були складені реограми (рис.).

Таблиця

Значення в'язкості при температурах
13°C; 20°C; 30°C; 50°C

Температура, °C	В'язкість, мПа·с
13°C	10050
20°C	9800
30°C	9700
50°C	9100

При переході від менших навантажень до більших та від більших до менших отримані “висхідні” і “низхідні” криві плинності — петлі гістерезису. “Висхідна” крива петлі гістерезису вказує на падіння в’язкості внаслідок руйнування структури. У період зниження напруги зсуву в’язкість досліджуваної системи відновлюється. “Низхідна” крива відображає деякий рівноважний стан, в якому знаходиться система після руйнування. Наявність петель гістерезису вказує, що досліджувана дисперсна система володіє тиксотропними властивостями. Порівняльний аналіз площі петель гістерезису свідчить про те, що температурний вплив сприяє незначному руйнуванню структури при температурах від 13°C до 30°C.

Однак при 50°C площа петлі значно зменшується, що свідчить про руйнування гелевої структури.

Таким чином, на основі отриманих результатів можна зробити висновок, що досліджувані зразки гелю мають достатню тиксотропність, а відповідно, здатність розріджуватись при нанесенні на шкіру, намазуватися на неї та екструзіюватись із туб.

ВИСНОВКИ

1. У результаті експерименту визначено, що в’язкість гелевої структури зворотнозалежна від температури.

2. Визначено, що при 13°C, 20°C та 30°C пластично-в’язкісні та тиксотропні властивості гелю зберігаються, а при підвищенні температури спостерігається розріджування структури гелю, що зумовлює його здатність розріджуватись при нанесенні на шкіру, намазуватися та екструзіюватись із туб.

ЛІТЕРАТУРА

1. Козир Г.Р. Розробка складу і технології м’якої лікарської форми з фенольним гідрофобним препаратом прополісу для застосування в стоматології: Дис. ... канд. фармац. наук: 15.00.01. — Х., 2004. — 142 с.
2. Ляпунов А.Н., Воловик Н.В. // Фармаком. — 2001. — №2. — С. 52-61.
3. Потієвський Е.Г., Ашубаєва З.Д., Рахімов Д.А. та ін. // Мед. журн. Узбекистану. — 1991. — №7. — С. 20-22.
4. Тихонов О.І., Доровський В.О. // Вісник фармації. — 2005. — №4. — С. 31-34.
5. Haberman E. // *Sciens.* — 1972. — Vol. 177. — P. 314-322.
6. Mitchell D., Mithell L. *Oxford handbook of clinical dentistry.* — Oxford University Press, 1997. — P. 114-116.
7. Norlen L. // *J. Invest. Dermatol.* — 2001. — Vol. 117(4). — P. 863.
8. Pandya A.G., Guevara I.L. // *Dermatol. Clin.* — 2005. — Vol. 18 (1). — P. 91-98.
9. Pray W.S., Pray J.J. // *US Pharmacist.* — 2004. — Vol. 11. — P. 246-250.
10. Rememban H. // *Allergologie.* — 1991. — Vol. 14 (3). — P. 104-109.

УДК 615.454:638.178.8:616.72-002

ИЗУЧЕНИЕ РЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ МЯГКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ПРИ РАЗНЫХ ТЕМПЕРАТУРНЫХ РЕЖИМАХ

А.И.Тихонов, В.В.Михайленко, Т.В.Жукова

Изучены реологические свойства исследуемых образцов комбинированного геля с нимесулидом и ядом пчелиным для лечения артритов и артрозов. Исходя из полученных данных, исследуемый образец геля обладает тиксотропными свойствами, имеет способность разрежаться при нанесении на кожу, намазываться и выдавливаться из туб.

UDC 615.454:638.178.8:616.72-002

THE STUDY OF THE RHEOROLOGICAL PROPERTIES OF A SOFT MEDICINAL FORM AT DIFFERENT TEMPERATURES REGIMES

A.I.Tikhonov, V.V.Mikhaylenko, T.V.Zhukova

The rheological properties of the samples researched of the combined gel with nimesulid and with the bee venom have been studied for treating arthritis and arthroses. According to the data obtained the gel's sample studies possesses the thixotropic properties and has the ability to rarefy and spread when applying on the skin, as well as to squeeze out from tubes.

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

УДК 582.711.714.

ВИВЧЕННЯ КРИСТАЛОГРАФІЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИК І ФРАКЦІЙНОГО СКЛАДУ ЛІОФІЛІЗОВАНИХ ПОРОШКІВ АРОНІЇ ЧОРНОПЛІДНОЇ З РІЗНИМИ СТРУКТУРОУТВОРЮВАЧАМИ

Л.В.Соколова, О.М.Барна

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я.Горбачевського

Наведені результати вивчення кристалографічних характеристик і фракційного складу ліофілізованих порошків аронії чорноплідної (ЛПА). Досліджені деякі технологічні властивості ЛПА і встановлено, що вони змінюються в залежності від природи структуроутворювача і терміну зберігання. Експериментальними дослідженнями доведено доцільність введення структуроутворювача при одержанні ліофілізованих порошків аронії чорноплідної.

Аронія чорноплідна є цінним джерелом біологічно активних речовин. За своїм якісним складом і кількісним вмістом, дією на організм людини аронія має перевагу над більшістю плодово-ягідних культур. Чорноплідна горобина містить унікальний комплекс біологічно активних речовин — фенольні сполуки (рутин, кверцетин, катехіни, гесперидин), 2,5% пектинових речовин, вуглеводи 6,5-10,6% (глюкозу, фруктозу, сахарозу, рамнозу), дубильні речовини [11, 12]. Плоди містять 0,7-1,8% органічних кислот (лимонну, яблучну, хінну, бурштинову), фолієву кислоту (0,15 мг/100 г), тритерпеноїди (до 2400 мг/100 г, в тому числі 700 мг/100 г урсолової кислоти), філохінон (0,8 мг/100 г), альфатокоферол (1,5-2,2 мг/100 г), азотисті речовини, а також 74,8-81% води [1, 7, 9, 13]. Плоди відрізняються багатим вмістом вітамінів, а саме: вітамін С, вміст якого коливається в широких діапазонах в залежності від місця проростання і склав 7,4-170 мг/100г, вітамін РР (нікотинова кислота) — 0,4-0,6 мг/100 г, вітамін В₂ (рибофлавін) — 0,16 мг/100г, вітамін Е (токоферол) — 0,8-2,2 мг/100 г, а також каротин (4-6 мг%). В ягодах аронії виявлені також фосфоліпіди, лецитин, кефалін і амідгалін (4-24 мг/100 г) [1, 7, 8, 13].

Враховуючи унікальний хімічний склад чорноплідної горобини, багатовіковий досвід її використання для лікування різноманітних захворювань, сучасна наука не залишила без уваги цілющі властивості аронії. Так, слід зазначити роботи

науковців ДНЦЛЗ (м. Харків), НФаУ, ІФДМУ зі створення на основі чорноплідної горобини лікарських засобів і біологічно активних добавок [2-5, 11]. У таблиці наведена номенклатура лікарських препаратів і біологічно активних добавок на основі аронії, їх фармакологічна дія та етапи впровадження. Аналізуючи дані таблиці, слід зазначити, що номенклатура цих засобів обмежена, серед зареєстрованих лікарських препаратів — лише один (аромелін), два препарати знаходяться на стадії доклінічного і клінічного вивчення, решта — біологічно активні добавки. Спектр фармакологічної дії не відрізняється різноманітністю; переважно використовують ранозагоюючу, антимікробну, антиоксидантну дію ліпофільних екстрактів аронії, не беручи до уваги високу капіляррозміщуючу активність і вплив на функцію щитоподібної залози [10, 13, 14]. Враховуючи вищенаведене, актуальність створення на основі чорноплідної горобини лікарських препаратів є очевидною. Свої дослідження ми спрямували на вивчення аронії як перспективного джерела рутиновмісної і йодовмісної сировини.

Метою нашої роботи було опрацювання технології одержання ліофілізованих порошків аронії (ЛПА) чорноплідної з різними структуроутворювачами та вивчення їх технологічних властивостей.

Матеріали та методи

Об'єктами дослідження були ЛПА чорноплідної, які ми одержали зі свіжих плодів з додаванням різних структуроутворювачів з різним терміном зберігання. Для отримання порошків плоди подрібнювали, в суміш вводили різні структуроутворювачі: сорбіт, глюкозу, полівініловий спирт (ПВС), полівінілпіролідон (ПВП) в різних концентраціях і заморожували при температурі -40°C. Ліофілізацію проводили на сублимаційній установці КС-30 (Чехія). Тривалість процесу — 28 год, для скорочення часу охолодження застосовували вентилятор. Контроль параметрів висушувального процесу, а саме температурних показників, величини вакууму в сублимаційному котлі здійс-

Таблиця

Лікарські препарати і біологічно активні добавки на основі чорноплідної горобини

Назва лікарського засобу або БАД	Діючі речовини	Етап впровадження	Фармакологічна дія
“Аромелін” (розчин у флаконах і мазь у тубах)	Комплекс фенольних сполук, ліпофільні речовини, вітаміни А і D	Лікарський препарат	Ранозагоююча дія
“Олія горобини чорноплідної”	Комплекс ліпофільних речовин, вітамінів, ненасичених жирних кислот, фенольні сполуки	Біологічно активна добавка (ТУ “Фітолік”) ТОВ “Екофит”	Антиокисна, гепатопротекторна, протипухлинна дія
Мазь “Комплар”	Ліпофільна фракція чорноплідної горобини	Клінічні випробування	Антимікробна дія
Супозиторії “Комплар”	Ліпофільна фракція чорноплідної горобини	Доклінічні випробування	Антимікробна, репаративна дія
Водорозчинна субстанція аронії	Фенольні сполуки, водорозчинні вітаміни	Доклінічні випробування	Анаболічна дія
“Атеророз” (фітококтейль)	Плоди аронії, ламінарія, курага, лецитин	Біологічно активна добавка	Кардіопротекторна і антисклеротична дія
“Біовіт-family”	Плоди аронії, шипшина, морква, яблука, буряк, селера, ламінарія, спіруліна	— “ —	Імунокоригуюча, загальнозміцнююча дія
“Алергіл” (фітоконцентрат)	Плоди аронії, глоду, кульбаба, солодка, валеріана та ін.	— “ —	Антигістамінна, протиалергічна дія
“Лізорм” (фітоконцентрат)	Плоди аронії, суниці, чистотіл, звіробій, кропива, перстач та ін.	— “ —	Імуномодуюча дія
“Панкрен” (фітоконцентрат)	Водно-спиртовий екстракт зеленого чаю, аронії, фіалки, звіробою, деревію, череди та ін.	— “ —	Загальнозміцнююча дія
Спіруліна з чорноплідною горобиною	Спіруліна, аронія	— “ —	Загальнозміцнююча дія

нювали за допомогою пунктирного самописця “Зенакорд”. Після процесу сушки отримані ліофілізати запаювали в подвійний шар полівінілхлоридної плівки.

Визначення кристалографічних характеристик ЛПА з різними структуроутворювачами та лінійних розмірів часток проводилось на електронному мікроскопі. Визначення дисперсного складу ЛПА проводили за загальноприйнятими методиками досліджень, наведеними у Державній фармакопеї України та інших нормативних джерелах [2].

Результати та їх обговорення

Результати вивчення кристалографічних характеристик ЛПА з різними структуроутворювачами та визначення лінійних розмірів часток наведені на рис. 2 — 8.

Гранулометричний склад дає первинне уявлення про будову дисперсного матеріалу і відіграє не меншу роль, ніж його хімічний склад. Вивчення гранулометричного складу має велике значення для хіміко-фармацевтичної промисловості, так як аналізуючи його, ми вибираємо технологічні прийоми обробки дисперсного матеріалу; його використовують також для оцінки якості і вартості продукту. Візуальне дослідження під мікроскопом відкриває можливості, недоступні іншим методам, дозволяє спостерігати форму частинок, детально вивчати поверхню і будову первинних ча-

стин і агрегатів, отримувати попередні дані про максимальні, мінімальні і найбільш можливі розміри частинок, що особливо важливо при створенні твердих лікарських форм [2, 12].

На рис. 2 представлено ліофілізований порошок аронії без структуроутворювача. Він являє собою вишнево-рожевий грубодисперсний порошок з чітко означеною шкіркою плодів і карамелізацією окремих грудочок. Також можна спостерігати утворення великих конгломератів.

На рис. 3-4 представлені ліофілізовані порошки аронії з глюкозою в кількості 1-2%. Це грубодисперсні порошки вишневого кольору, які утворюють великі конгломерати, але вже з менш означеною шкіркою плодів. Крім того спостерігається значна карамелізація, що не залежить від концентрації структуроутворювача.

На рис. 5 представлено ліофілізований порошок аронії з полівінілпіролідом 0,5%. Він рожевого кольору і представлений кристалами більш правильної форми, значно виражена однорідність складу, не спостерігаються залишки шкірки плодів і карамелізація, що свідчить про перспективність його технологічних характеристик.

На рис. 6-7 представлені ліофілізовані порошки аронії з сорбітом у кількості 1-2%. Вони темно-рожевого кольору, кристали правильної форми, однорідні, рідко зустрічаються грубодисперсні

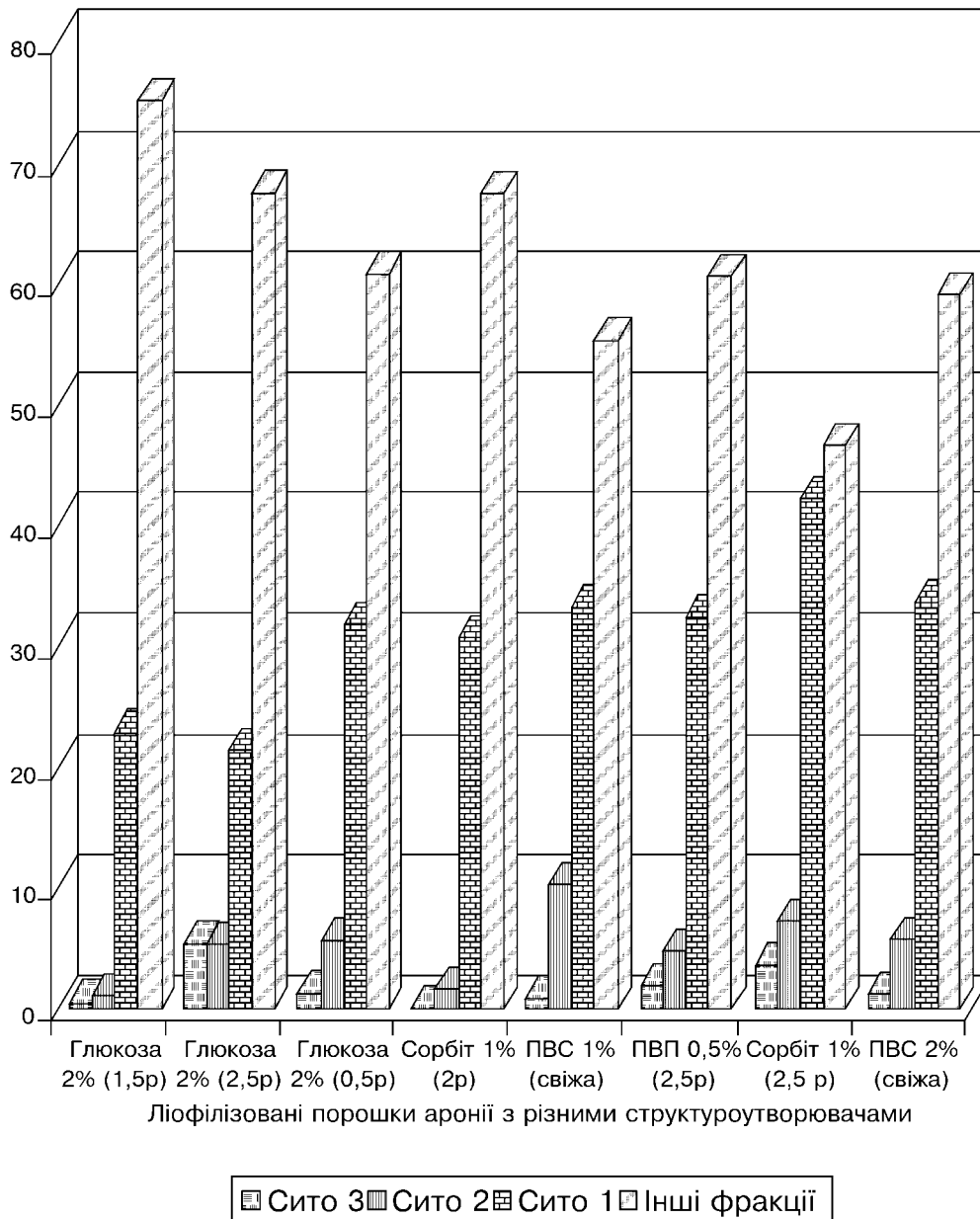


Рис. 1. Результати дослідження фракційного складу ліофілізованих порошків аронії чорноплідної з різними структуроутворювачами.

частинки. Немає залишків шкірки плодів і відсутні сліди карамелізації.

На рис. 8 представлено ліофілізований порошок аронії з полівініловим спиртом 2%. Він є рожевим, дрібнокристалічним, однорідним.

Таким чином, у результаті проведених досліджень найбільш задовільними кристалографічними характеристиками з вираженими ознаками кристалічності є ліофілізати з додаванням сорбіту, полівінілового спирту, полівінілпіролідону в різних концентраціях.

У порошках аронії спостерігається наявність великої кількості дрібних фракцій, тому доцільним є проведення ситового аналізу. Результати наведені на діаграмі. Проаналізувавши наведені результати, можемо зробити висновок, що в ЛПА з різними структуроутворювачами переважають

дрібні фракції, що не завжди є позитивним, так як у процесі зберігання можуть утворюватися конгломерати внаслідок злипання грудочок, що призведе до погіршення якості порошку і потреби додаткової обробки. Особливо це буде проявлятися при неправильному зберіганні і наявності надлишкової вологи. Проте, працюючи з цими фракціями, ми можемо досягти потрібного нам ступеня укрупнення поступово, одержуючи більш однорідні частинки, ніж працюючи з великими агрегатними частинками. Також вони володіють кращою плинністю, що є немаловажним при подальшому використанні ліофілізату для розробки лікарських препаратів на його основі.

Слід зауважити, що дуже малий відсоток складають фракції з діаметром 2-3 мм. Саме ці фракції будуть зумовлювати утворення великих грудок

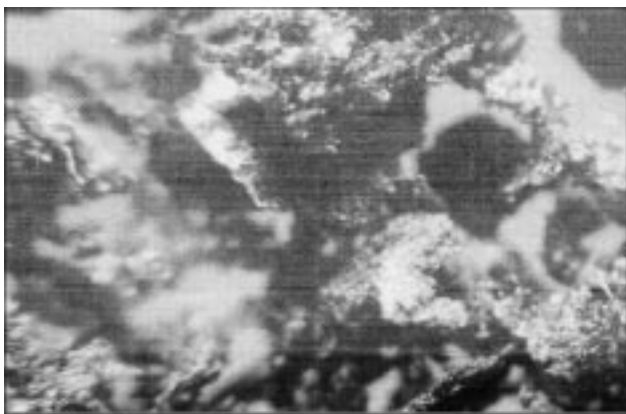


Рис. 2. Ліофілізований порошок аронії без структуроутворювача.

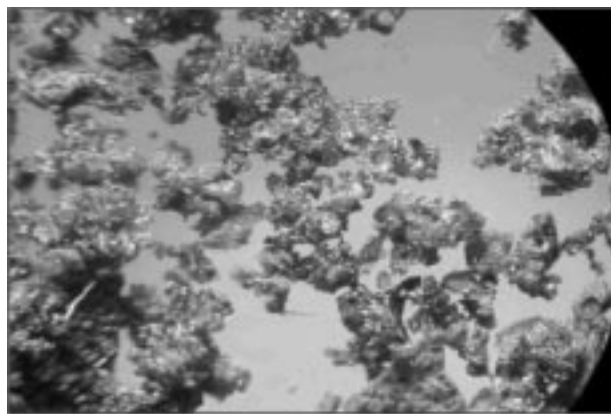


Рис. 6. Ліофілізований порошок аронії з сорбітом 1%.

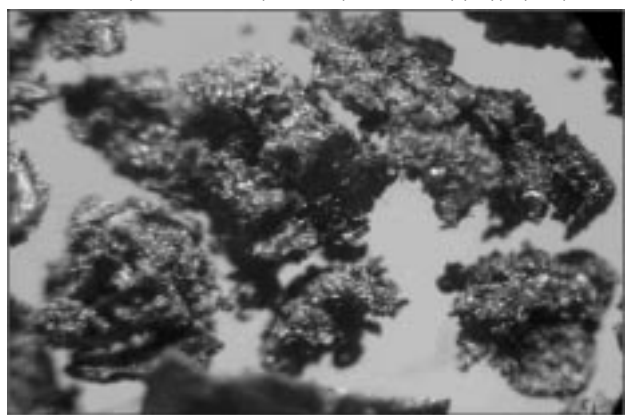


Рис. 3. Ліофілізований порошок аронії з глюкозою 1%.

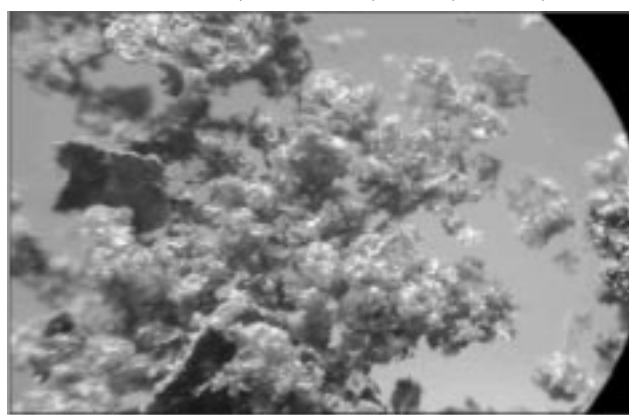


Рис. 7. Ліофілізований порошок аронії з сорбітом 2%.

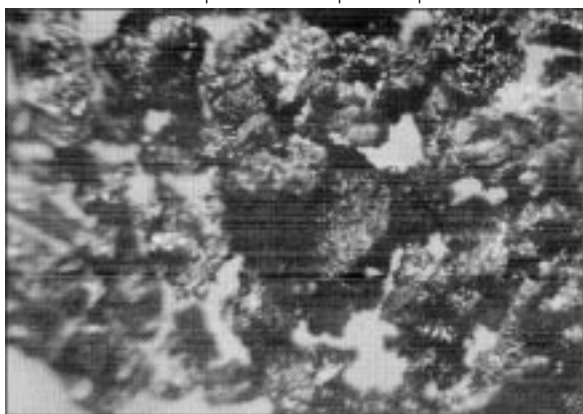


Рис. 4. Ліофілізований порошок аронії з глюкозою 2%.

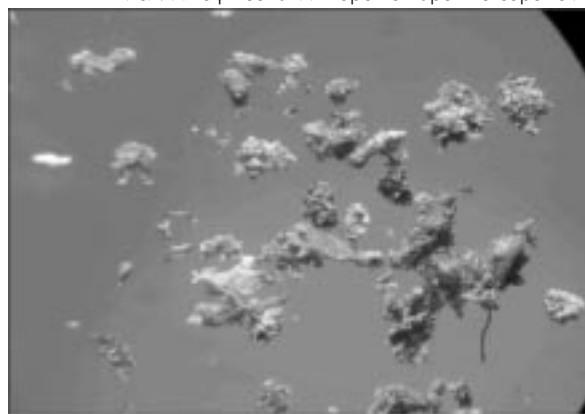


Рис. 8. Ліофілізований порошок аронії з ПВС 2%.

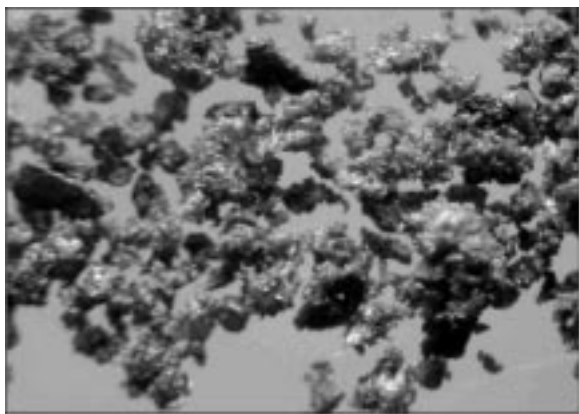


Рис. 5. Ліофілізований порошок аронії з ПВП 0,5%.

при зволоженні, а також призведуть до нерівномірного розподілу зволожувача чи інших речовин, які ми будемо вводити при розробці твердих лікарських форм.

Отже, вивчення кристалографічних характеристик та фракційного складу ліофілізованих екстрактів аронії з різними структуроутворювачами дасть змогу прогнозувати тактику вибору допоміжних речовин для одержання на їх основі твердих лікарських засобів.

ВИСНОВКИ

1. Проведено аналіз ринку лікарських засобів і біологічно активних добавок на основі аронії чорноплідної. Встановлено обмеженість асортименту і фармакологічної дії засобів на основі аронії.

2. Експериментальними дослідженнями доведена доцільність введення структуроутворювача при одержанні ЛПА чорноплідної.

3. Вивчені деякі технологічні властивості ЛПА з різними структуроутворювачами, а саме кристалографічні характеристики і фракційний склад. Доведено, що технологічні властивості, зокрема

кристалографічні характеристики і фракційний склад безпосередньо залежать від природи структуроутворювача і терміну зберігання.

4. За результатами проведених досліджень для подальшого вивчення були обрані ліофілізовані порошки аронії чорноплідної з сорбітом і ПВС у різних концентраціях.

ЛІТЕРАТУРА

1. ВСФ 42У-4/37-966-98. Масло рябины черноплідной.
2. Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
3. Козлов М.Г., Замараєва Є.Є., Довга І.М. та ін. // Вісник фармації. — 2002. — №2. — С. 93.
4. Семенів Д.В. // Фармац. журн. — 2002. — №3. — С. 94-96.
5. Семенів Д.В. // Фармац. журн. — 2002. — №5. — С. 94-96.
6. Фармакогнозія з основами біохімії рослин: Підруч. / За ред. проф. В.М.Ковальова. — Х.: Вид-во НФАУ; Прапор, 2000. — 703 с.
7. Ярних Т.Г., Данькевич О.С., Лелека М.В. // Вісник фармації. — 2001. — №3 (27). — С. 59.
8. Билкосъбирание — ръководство за бране и първична переработка на лечебни растения / Под. ред. Ивана Асенова. — София: Билер, 1998. — 367 с.
9. Петков Т. Культивируемые билки. — София: Билер, 2002. — 243 с.
10. Astorg P.O., Gradelet S., Lecclerc L. et al. // Int. Symp. Antioxidants and Disease Prevention: Biochemical, Nutritional and Pharmacological Aspects. — Stockholm, Sweden, 1993. — P. 88-89.
11. Bohm V.A. Introduction to flavonoids. Chemistry and biochemistry of organic and natural products. — Harwood Academic, Amsterdam, 1998. — Vol. 2. — P. 321.
12. Evans W.C. Trease and Evans. Pharmacognosy. — Edinburg, Toronto: "Sauners", 2000. — 582 p.
13. Herbs of Choice: The Therapeutic Use of Phytomedicinals. — Binghamton. New York: Pharmaceutical Products Press, 1998. — 292 p.
14. Walter H. Levis. Medical botany: plants affecting human health. — USA: Wiley, 2000. — Part I. — 378 p.

УДК 582.711.714.

ИЗУЧЕНИЕ КРИСТАЛЛОГРАФИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК И ФРАКЦИОННОГО СОСТАВА ЛИОФИЛИЗИРОВАННЫХ ПОРОШКОВ АРОНИИ ЧЕРНОПЛОДНОЙ С РАЗНЫМИ СТРУКТУРООБРАЗОВАТЕЛЯМИ

Л.В.Соколова, О.М.Барна

Приведены результаты изучения кристаллографических характеристик и фракционного состава лиофилизированных порошков аронии (ЛПА). Изучены некоторые технологические свойства ЛПА и установлено, что они изменяются в зависимости от природы структурообразователя и срока хранения. Экспериментальными исследованиями доказана целесообразность введения структурообразователя при получении ЛПА.

UDC 582.711.714

THE STUDY OF CRYSTALLOGRAPHIC CHARACTERISTICS AND FRACTION COMPOSITION FOR ARONIA MELANOCARPA LYOPHILIZED POWDERS WITH DIFFERENT STRUCTURE FORMERS

L.V.Sokolova, O.M.Barna

The article gives the results of studying crystallographic characteristics and fraction composition of Aronia Melanocarpa lyophilized powders. Some technological possibilities of Aronia Melanocarpa lyophilized powders have been investigated. They have been shown to change depending on the nature of a structure former and the shelf-life. The experimental studies have proven the expediency of introducing a structure former while obtaining Aronia lyophilized powders.

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

УДК 615.014.2:66.061

ТЕОРЕТИЧНЕ ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИЗНАЧЕННЯ КОЕФІЦІЄНТА УТРИМАННЯ РІДИНИ ТВЕРДОЮ ФАЗОЮ ТА КОЕФІЦІЄНТА РОЗПОДІЛУ ЕКСТРАКТИВНОЇ РЕЧОВИНИ МІЖ ФАЗАМИ ПРИ ЕКСТРАКЦІЇ В СИСТЕМІ “ТВЕРДЕ ТІЛО — РІДИНА”

О.І.Зайцев, М.М.Бойко, Л.В.Антонова, Є.В.Гладух

Національний фармацевтичний університет

Обговорені фактори, які впливають на кінетику та рівновагу процесу екстракції з твердої речовини. Доведена методика, що дозволяє дослідним шляхом визначити коефіцієнт утримання рідини твердою фазою та коефіцієнт розподілу екстрактивної речовини між фазами, оцінена погрішність запропонованої методики. Теоретично отримана залежність між ступенем недовитягання, коефіцієнтом надлишку поглинача та кількістю ступенів екстракції, що дає змогу проводити оптимізацію технологічних параметрів процесу екстракції. Промислове обстеження підтвердило адекватність залученої залежності з погрішністю 1,65%.

Процес розробки математичної моделі будь-якого процесу включає в себе сумісне вирішення систем рівнянь, які описують закони збереження маси та тепла, закони рівноваги та кінетики проходження процесу [4, 7]. Якщо закони збереження маси та тепла досить просто описують рівняннями матеріального та теплового балансів, то описання законів рівноваги та кінетики процесу залежить від багатьох факторів [1, 2, 9, 10], а саме:

- характеру зв'язку екстрактивних речовин з твердою речовиною;
- характеру розподілу екстрактивних речовин в об'ємі твердого тіла (в окремих точках, порожнинах або рівномірно по всьому об'єму);
- агрегатного становища екстрактивної речовини;
- характеру порового середовища (ізотропного, анізотропного регулярного, анізотропного нерегулярного);
- відносного об'єму порового середовища;
- фізико-хімічної природи екстрагенту та екстрактиву;
- розміру та форми часток твердої фази;
- теплових та гідродинамічних вимог перебігу процесу.

У першу чергу, ці фактори впливають на коефіцієнт утримання рідини твердою фазою і на коефіцієнт розподілу (рівноваги) екстрактивної речовини між фазами [3, 5, 6].

Велика кількість вказаних факторів та велика трудомісткість, а інколи і неможливість визначити вплив цих факторів спонукають проводити відповідні досліді з подальшою математичною обробкою [8, 11].

При проведенні досліді відомим є наступне:

- кількість твердої речовини (G_F), яка завантажується, та концентрація екстрактивної речовини (X_F) в ній;
- кількість екстрагенту (G_S);
- кількість отриманого після проведеного досліді екстракту (G_E) та концентрація екстрактивної речовини (Y_E) в ньому.

Математична обробка передбачає:

- складання матеріального балансу змішування початкової твердої речовини з екстрагентом з утворенням суміші М:
 - загальний баланс:

$$G_F + G_S = G_M; \quad (1)$$

— по екстрактивній речовині:

$$G_F \cdot X_F = G_M \cdot X_M; \quad (2)$$

— по екстрагенту:

$$G_S = G_M \cdot X_M^S. \quad (3)$$

- Складання матеріального балансу розшарування суміші М на рафінат (R) та екстракт (E):
 - загальний баланс:

$$G_M = G_R + G_E; \quad (4)$$

— по екстрактивній речовині:

$$G_M \cdot X_M = G_E \cdot Y_E + G_R \cdot X_R; \quad (5)$$

— по екстрагенту:

$$G_M \cdot X_M^S = G_E \cdot (1 - Y_E) + G_R \cdot X_R^S. \quad (6)$$

Таблиця 1

Кількості речовин, завантажених у лабораторний реактор

Параметри досліджу	Номер досліджу				
	1	2	3	4	5
Кількість вихідної твердої речовини, G_F , г	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
Вміст екстрактивних речовин у вихідній твердій речовині, X_F , мас. частка	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
Кількість екстрагенту (70% розчин етилового спирту), G_S , г	200,00	250,00	300,00	500,00	1000,00

Таблиця 2

Отримані дані проведених дослідів

Параметри досліджу	Номер досліджу				
	1	2	3	4	5
Кількість зібраного екстракту, G_S , г	90,00	150,00	200,00	390,00	910,00
Вміст екстрактивних речовин в екстракті, Y_E , мас. частка	0,0270	0,0250	0,0230	0,0180	0,010

- Складання матеріального балансу вилучення екстрагенту з рафінаду (ΔG_{ER}), який утримується твердою речовиною:

— по екстрагенту:

$$G_R \cdot X_R^S = \Delta G_{ER} \cdot (1 - Y_E); \quad (7)$$

— загальний баланс:

$$G_R = G_{Rc} + \Delta G_{ER}; \quad (8)$$

— по екстрактивній речовині:

$$G_R \cdot X_R = G_{Rc} \cdot X_{Rc} + \Delta G_{ER} \cdot Y_E. \quad (9)$$

З урахуванням того, що коефіцієнт утримання (K_u) — це кількість екстракту, який утримується 1 кг твердої речовини:

$$K_u = \Delta G_{ER} / G_{Rc}, \quad (10)$$

а коефіцієнт розподілу екстрактивної речовини між фазами визначається як:

$$m = Y_E / X_{Rc}. \quad (11)$$

Значення коефіцієнта розподілу вказує на відносну схильність екстрактивних речовин знаходитися в екстрагенті [4]. Тому більш переважними вважаються ті екстрагенти, у яких коефіцієнт розподілу більший.

Експериментальна частина

Досліди проводили при екстрагуванні з трави кропиви собачої суми екстрактивних речовин 70%

розчином етилового спирту. В табл. 1 наведені кількості речовин, які завантажувались у лабораторний реактор.

Після проведення екстракції вільно зливали екстракт з подальшим визначенням екстрактивних речовин за методикою ДФУ. У табл. 2 наведені отримані дані проведених дослідів.

Результати та їх обговорення

Отримані дані використовувались у математичній обробці експериментів по залежностях (1)-(11) з визначенням коефіцієнта утримання екстрагенту твердою речовиною та коефіцієнта розподілу екстрактивної речовини між твердою і рідинною фазами в умовах лабораторного досліджу.

Результати розрахунку наведені у табл. 3.

Для підтвердження знайдених відповідних коефіцієнтів нами було обстежено промислове виробництво, де є екстракція з трави кропиви собачої. У табл. 4 наведені дані промислової екстракції з трави кропиви собачої.

Одержані дані промислової екстракції трави кропиви собачої були покладені в основу математичної обробки по залежностях (1)-(11) з визначенням коефіцієнта утримання екстрагенту твердою речовиною та коефіцієнта розподілу екстрактивної речовини між твердою і рідинною фазами і наведені у табл. 5.

Отримана похибка вказує на те, що проведення лабораторних дослідів з визначенням коефіцієнта

Таблиця 3

Результати розрахунків

Параметри розрахунку	Номер досліджу					Середнє значення
	1	2	3	4	5	
Коефіцієнт утримання K_u	1,2230	1,1370	1,1520	1,3120	1,1138	1,1924
Коефіцієнт розподілу, m	0,2699	0,2720	0,2693	0,2800	0,2520	0,2686

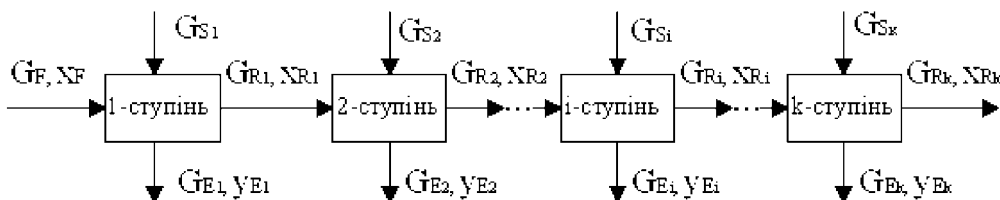


Рис. Типова схема проведення багатоступеневої ремацерації у фітохімічному виробництві.

утримання екстрагенту твердою речовиною та коефіцієнта розподілу екстрактивної речовини між твердою і рідинною фазами можна використовувати для прогнозування проведення екстракції у промислових умовах. Це важливо при проектуванні та оптимізації проведення процесів екстракції.

Ми розглянули показник — ступінь недовитягання (φ) при екстракції. Фізичне значення φ полягає у відношенні кількості екстрактивних речовин, які залишилися у рафінаді, до кількості екстрактивних речовин у початковій твердій речовині. Якщо взяти багатоступеневу ремацерацію за типову схему проведення екстракції у фітохімічному виробництві (схема потоків наведена на рис.), то ступінь недовитягання буде знаходитися з відповідного співвідношення:

$$\varphi = \frac{G_{Rk} \cdot X_{Rk}}{G_F \cdot X_F} \quad (12)$$

Перетворюючи рівняння (12) саме множенням і діленням відповідними потоками кожного ступеня з урахуванням однакового ступеня недовитягання на кожному ступені, отримуємо:

$$\varphi = \frac{G_{R1} \cdot X_{R1}}{G_F \cdot X_F} \cdot \frac{G_{R2} \cdot X_{R2}}{G_{R1} \cdot X_{R1}} \cdot \dots \cdot \frac{G_{Ri} \cdot X_{Ri}}{G_{Ri-1} \cdot X_{Ri-1}} \cdot \dots \cdot \frac{G_{Rk} \cdot X_{Rk}}{G_{Rk-1} \cdot X_{Rk-1}} = \varphi_1 \cdot \varphi_2 \cdot \dots \cdot \varphi_i \cdot \dots \cdot \varphi_k = \varphi_i^k \quad (13)$$

Подальше перетворення полягає в наступному:
— з урахуванням матеріального балансу і-ступеня (рівняння 2, 5):

$$\frac{1}{\varphi_i} = \frac{G_{Ri-1} \cdot X_{Ri-1}}{G_{Ri} \cdot X_{Ri}} = \frac{G_{Ri} \cdot X_{Ri} + G_{Ei} \cdot Y_{Ei}}{G_{Ri} \cdot X_{Ri}} = 1 + \frac{G_{Ei} \cdot Y_{Ei}}{G_{Ri} \cdot X_{Ri}} \quad (14)$$

— замінюючи $\frac{G_{Ei} \cdot Y_{Ei}}{G_{Ri} \cdot X_{Ri}} = P$ та використовуючи залежності (8) (10), (11), послідовно отримуємо:

$$\frac{1}{P} = \frac{G_{Ri} \cdot X_{Ri}}{G_{Ri} \cdot Y_{Ei}} = \frac{G_{Ri} \cdot X_{Ri} + \Delta G_{Ei} \cdot Y_{Ei}}{G_{Ei} \cdot Y_{Ei}} = \frac{G_{Ri}}{G_{Ei}} \cdot \frac{1}{m} + \frac{\Delta G_{Ei}}{G_{Ei}} = \frac{G_{Ri}}{G_{Ei}} \cdot \frac{1}{m} + \frac{G_{Ri}}{G_{Ei}} \cdot \frac{1}{1+1/Ku} = \frac{G_{Ri}}{G_{Ei}} \cdot \left(\frac{1}{m \cdot (Ku+1)} + \frac{1}{1+1/Ku} \right) = \frac{G_{Ri}}{G_{Ei}} \cdot \frac{1}{Ku+1} \cdot \left(\frac{1}{m} + Ku \right) \quad (15)$$

Враховуючи те, що коли тверда речовина вже змочена екстрагентом, кількість отриманого екстракту залежить від поданого екстрагенту. Тому можна вважати, що $G_{Ei} \approx G_{Si}$, а у зв'язку з цим і $G_{Ri} \approx G_{Ri-1}$. Якщо позначити відношення кількості поданого екстрагенту до кількості поданого на відповідний ступінь рафінату коефіцієнтом надлишку поглинача — β , то залежність (15) буде мати вигляд:

$$\frac{1}{P} = \frac{1}{\beta} \cdot \frac{1}{Ku+1} \cdot \left(\frac{1}{m} + Ku \right) \quad (16)$$

Послідовно підставляючи залежності (16), (14), (13), отримуємо

$$\varphi = \frac{1}{\left(1 + \frac{\beta \cdot (Ku+1)}{m} \right)^k} \quad (17)$$

Таблиця 4

Дані промислової екстракції з трави кропиви собачої

Найменування показника	Значення показника
Кількість трави кропиви собачої, яку завантажують у реактор, кг	222,30
Вміст екстрактивних речовин у траві кропиви собачої, мас. частка	0,15
Кількість екстрагенту (70% розчин етилового спирту), яка завантажуються у реактор до трави кропиви собачої, кг	480,00
Кількість екстракту, який самоплинно зійшов з реактора, кг	250,00
Вміст екстрактивних речовин в екстракті, мас. частка	0,0261

Таблиця 5

Дані математичної обробки по залежностях (1)–(11) з визначенням коефіцієнта утримання екстрагенту твердою речовиною та коефіцієнта розподілу екстрактивної речовини між твердою і рідинною фазами

Параметри розрахунку	Значення показника		Похибка, %
	у лабораторних дослідах	у промислових дослідах	
Коефіцієнт утримання Ku	1,1924	1,1600	2,8
Коефіцієнт розподілу, m	0,2686	0,2682	0,2

Таблиця 6

Результати обстеження триступеневої ремацерації трави кропиви собачої
70% розчином етилового спирту

Найменування показника	Ступінь ремацерації		
	1	2	3
Кількість трави кропиви собачої, яка завантажується, складає 222,30 кг.			
Кількість екстрагенту, яку подають для змочування сухої трави кропиви собачої, складає 235,00 кг			
Кількість екстрагенту (70% розчину етилового спирту), яка завантажується у реактор до трави кропиви собачої, кг	245,00	370,00	361,00
Кількість екстракту, який самоплинно зійшов з реактора, кг	241,00	382,00	370,00
Вміст екстрактивних речовин в екстракті, мас. частка	0,0260	0,0200	0,0144
Кількість рафінату, яка залишилася у реакторі, кг	461,00	449,00	440,00
Вміст екстрактивних речовин у рафінаті, мас. частка	0,0587	0,0438	0,0326

Для підтвердження правильності отриманої залежності (17) нами була обстежена триступенева ремацерація трави кропиви собачої 70% розчином етилового спирту. Дані наведені у табл. 6.

Ці дані дозволяють розрахувати дослідний загальний показник — ступінь недовитягання (φ) при екстракції по формулі (12):

$$\varphi = \frac{G_{Rk} \cdot X_{Rk}}{G_F \cdot X_F} = \frac{461,00 \cdot 0,0587}{222,30 \cdot 0,15} = 0,4302.$$

Разом з цим можна розрахувати коефіцієнти надлишку поглинача по ступенях:

$$\beta_1 = \frac{245,00}{222,30 + 235,00} = 0,5360$$

$$\beta_2 = \frac{370,00}{461,00} = 0,8030$$

$$\beta_3 = \frac{361,00}{449,00} = 0,8040$$

Таким чином, розраховуючи ступінь недовитягання (φ_i) на кожному ступені (по залежності (17) з використанням показників $Ku = 1,1924$ та $m = 0,2686$ (з табл. 5), отримуємо розрахунковий загальний ступінь недовитягання (φ):

$$\varphi_1 = \frac{1}{1 + \frac{0,5360 \cdot (1,1924 + 1)}{\frac{1}{0,2686} + 1,1924}} = 0,8070$$

$$\varphi_2 = \frac{1}{1 + \frac{0,8030 \cdot (1,1924 + 1)}{\frac{1}{0,2686} + 1,1924}} = 0,7363$$

$$\varphi_3 = \frac{1}{1 + \frac{0,8040 \cdot (1,1924 + 1)}{\frac{1}{0,2686} + 1,1924}} = 0,7360$$

$$\varphi = \varphi_1 \cdot \varphi_2 \cdot \varphi_3 = 0,8070 \cdot 0,7363 \cdot 0,7360 = 0,4373$$

Похибка між теоретично розрахунковим ступенем недовитягання (φ) і дослідним складає 1,65%, що вказує на адекватність теоретичного підходу до розрахунку процесу екстракції.

ВИСНОВКИ

1. Для кожної системи “тверда речовина — рідина” треба проводити лабораторні дослідження з визначенням коефіцієнта утримання рідини твердою фазою та коефіцієнта розподілу екстрактивної речовини між фазами при екстракції, які характеризують природну взаємодію твердої речовини та екстрагенту.

2. Теоретично отримане рівняння розрахунку ступеня недовитягання (φ) (рівняння (17)) достатньо адекватно описує залежність технологічних параметрів проведення екстракції, що дає змогу проводити технологічну оптимізацію між ступенем недовитягання, коефіцієнтом надлишку поглинача та кількістю ступенів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дячок В.В. // Вісник фармації. — 2001. — №3 (27). — С. 70.
2. Мамедов Н.С. // Хим. пром. сьогодні. — 2004. — №1. — С. 49-51.
3. Осейко М., Українець А., Штена С. // Харчова і переробна промисловість. — 2005. — №4. — С. 16-18.
4. Процессы и аппараты химической технологии: Учеб. В 2-х частях. Ч. 2 / Под общ. ред. Л.Л.Товажнянского. — Х.: НТУ “ХПИ”, 2005. — 532 с.
5. Choi H., Choi S., Lee S. // J. of Supercritical Fluids. — 2007. — Sept. — Vol. 42, Issue 2. — P. 205-211.

6. Efmofofopoulo E., Rodis P. // *Химия природ. соединений*. — 2005. — №1. — С. 18-21.
7. Gua J., Chauvatcharin S., Zhong J. // *Biochem. Engineering J.* — 2004. — May. — Vol. 18, Issue 2. — P. 115-121.
8. Harouna O., Hanatou A. // *Chem. Engineering Commun.* — 2007. — Apr. — Vol. 194, Issue 4. — P. 537-552.
9. Harper B.M., Stiver W.H., Zytner R.G. // *J. of Environmental Engineering*. — 2003. — Aug. — Vol. 129, Issue 8. — P. 745-755.
10. Peter J. // *Food Chemistry*. — 2003. — Oct. — Vol. 83, Issue 1. — P. 121-126.
11. Rahbeh M.E. // *Transactions of the ASAE*. — 2006. — Nov/Dec. — Vol. 49, Issue 6. — P.1935-1945.

УДК 615.014.2:66.061

ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОЭФФИЦИЕНТА УДЕРЖИВАНИЯ ЖИДКОСТИ ТВЕРДОЙ ФАЗОЙ И КОЭФФИЦИЕНТА РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ЭКСТРАКТИВНОГО ВЕЩЕСТВА МЕЖДУ ФАЗАМИ ПРИ ЭКСТРАКЦИИ В СИСТЕМЕ “ТВЕРДОЕ ТЕЛО — ЖИДКОСТЬ”

А.И.Зайцев, Н.Н.Бойко, Л.В.Антонова, Е.В.Гладух

Обсуждены факторы, которые влияют на кинетику и равновесие процесса экстракции из твердой фазы. Приведена методика, которая позволяет опытным путем определять коэффициент удерживания жидкости твердой фазой и коэффициент распределения экстрактивных веществ между фазами, оценена погрешность предлагаемой методики. Теоретически выведена зависимость между степенью недоизвлечения, коэффициентом избытка жидкой фазы и количеством ступеней экстракции, что дает возможность проводить оптимизацию технологических параметров процесса экстракции. Промышленное обследование подтвердило адекватность теоретической модели с погрешностью 1,65%.

UDC 615.014.2:66.061

THE THEORETICAL AND EXPERIMENTAL DETERMINATION OF THE RETENTION COEFFICIENT OF A LIQUID BY THE SOLID PHASE AND THE DISTRIBUTION COEFFICIENT OF EXTRACTIVE SUBSTANCES BETWEEN THE PHASES DURING EXTRACTION IN THE “SOLID — LIQUID” SYSTEM

A.I.Zaytsev, N.N.Boyko, L.V.Antonova, Ye.V.Gladukh

The factors, which influence on kinetics and the equilibrium of the extraction process from the solid phase, have been discussed. The method that allows determining experimentally the liquid retention coefficient by the solid phase and the distribution coefficient of extractive substances between the phases has been given. The error of the method proposed has been estimated. The dependence between the degree of underextraction, the coefficient of the liquid phase excess and the number of the extraction stages has been theoretically deduced. It gives the possibility to optimize the technological parameters of the extraction process. The industrial experiment data have confirmed the acceptable accuracy (1,65%) of the theoretical model.

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

УДК 615.45:616.31

ПІДХІД ДО ПИТАННЯ ЗНЕБОЛЮВАННЯ ТВЕРДИХ ТКАНИН ЗУБІВ

Ю.С.Маслій, І.А.Єгоров, В.І.Гризодуб

Національний фармацевтичний університет
Харківська медична академія післядипломної освіти

Розроблено препарат у вигляді стоматологічних лікувальних дисків під умовною назвою “Нафтатрин”, який пропонується для лікування гіперестезії твердих тканин зубів, профілактики карієсу та як знеболюючий засіб при препаруванні зубів під незйомні протези. Зроблена порівняльна характеристика методів знеболювання твердих тканин зубів. Проведено термогравіметричний аналіз препарату “Нафтатрин” і показано, що всі зразки проявляють схожу термічну поведінку.

Хвороби твердих тканин зуба досить різноманітні. До них відносяться карієс зубів і некаріозні ураження [1, 5, 11, 13, 15]. Так як некаріозні ураження зубів за клінічним перебігом мають багато подібних симптомів з карієсом, особливо в початковому періоді захворювання, а також для них характерна демінералізація емалі, то вони повинні мати загальні методи профілактики і лікування [1, 7, 9]. У нашій країні за останніми дослідженнями 62,5% населення у віці 20-65 років страждає на різні форми гіперестезії зубів — підвищеної больової чутливості до дії температурних, хімічних і механічних подразників [5, 10, 12]. Виникнення симптомів підвищеної чутливості можливе при хворобах пародонту, карієсі і некаріозних ураженнях зубів, таких як гіпоплазія емалі, клиноподібний дефект, ерозії зубів тощо, а також при наявності ультраструктурних змін емалі та дентину, які не виявляються при візуальному огляді [5, 12, 15]. Підготовка зубів при виготовленні незйомних протезів дуже часто супроводжується больовими відчуттями, які травмують психіку хворого, призводять до порушень життєдіяльності ряду органів і систем, ускладнюють роботу лікаря, внаслідок чого погіршується якість ортопедичного лікування [1].

У теперішній час розроблені та впроваджені в практику різні методи знеболювання твердих тканин зубів при їх препаруванні під незйомні протези, запропоновані лікарські речовини та складі для досягнення цієї мети.

Одним з найбільш відомих і розповсюджених у стоматології методів знеболювання твердих тканин зубів є аплікаційний метод [3, 6]. Однак при застосуванні аплікацій забезпечується лише короткочасна дія фторовмісних сполук на емаль, після чого препарат у значній мірі з поверхні зуба змивається слиною, що знижує його ефективність. Крім того, тривалість та багаторазовість нанесення препаратів, їх можлива подразнююча дія на слизову оболонку ротової порожнини, можливість зміни кольору емалі, випадкове проковтування препарату, його неприємний смак — все це обмежує його застосування.

Поширення в стоматології одержав ін'єкційний метод знеболювання. Як анестезуючі препарати запропоновані: новокаїн, тримекаїн, лідокаїн, гексокаїн, пірокаїн та ін. [3, 6]. Однак ін'єкційний метод вимагає чіткого дотримання правил асептики та антисептики, виконання яких в ортопедичному кабінеті ускладнюється у зв'язку зі специфікою певних маніпуляцій. Багато хворих відзначає після ін'єкцій почуття парестезії м'яких тканин, що заважає проведенню етапу препарування зубів. У деяких випадках є небезпека виникнення алергійних реакцій. Цей вид знеболювання надзвичайно ефективний при хірургічних втручаннях у порожнині рота і не завжди — при препаруванні зубів.

В останні роки важливе місце в анестезіологічній практиці займає загальне знеболювання — наркоз. Деякі автори використовували для цієї мети суміш закису азоту і кисню; метоксифлюран; феналін [3, 6, 16]. Однак при загальному знеболюванні утруднений контроль за якістю препарування зубів, перевірки стану прикусу і неможливість прополоскати порожнину рота дезінфікуючим розчином, що є недоліками даного методу.

У практиці ортопедичної стоматології деякою мірою розробляються різні методи електрознеболювання твердих тканин зуба та аудіоаналгезії (знеболювання звуком) [3, 6]. Однак вони не знайшли широкого застосування в практичній стоматології і вимагають вдосконалення, а також

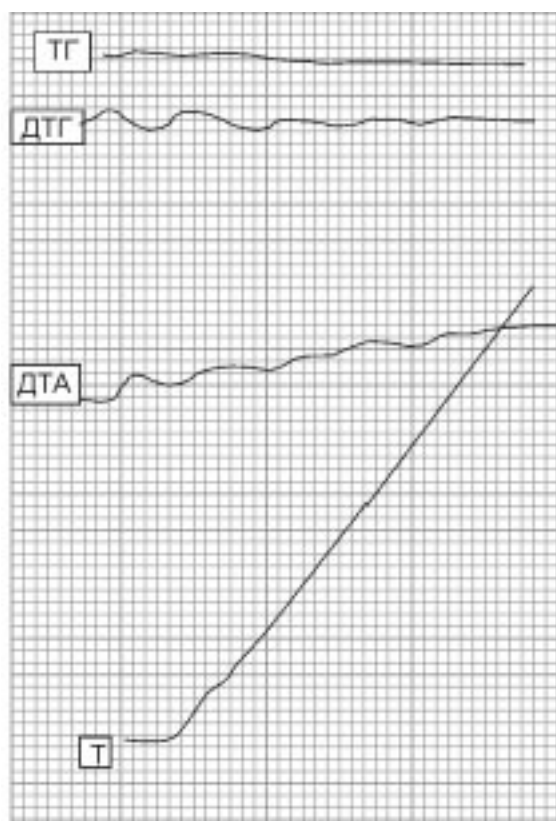


Рис. 1. Дериватограма натрію фториду

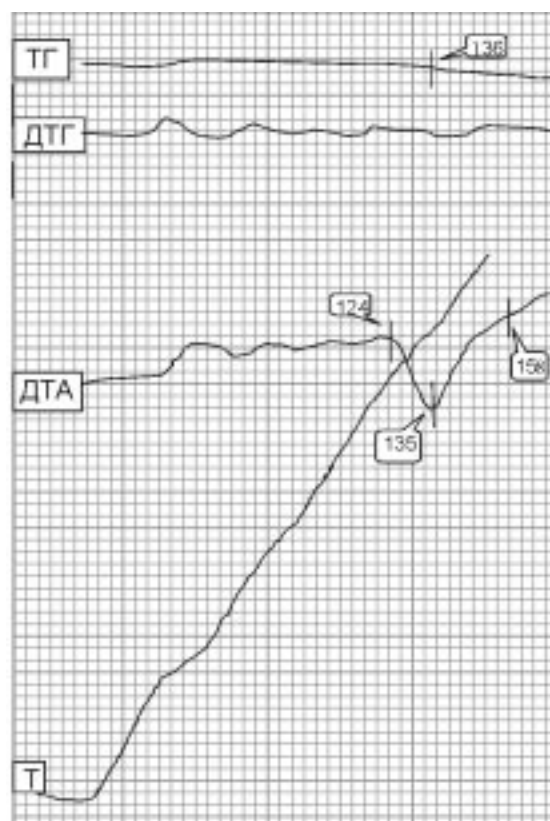


Рис. 2. Дериватограма тримеканіну

при проведенні цих видів знеболювання необхідно певне технічне оснащення.

Таким чином, з викладеного матеріалу зрозуміло, що існує багато методів і засобів для знеболювання твердих тканин зубів, однак вони не завжди ефективні, трудомісткі у виконанні і мають ряд недоліків.

Отже, вищевказані проблеми диктують необхідність розробки і впровадження у стоматологічну практику нових, більш ефективних способів введення медикаментозних засобів у тверді тканини зубів.

Матеріали та методи

З метою лікування гіперестезії твердих тканин зубів, профілактики карієсу та знеболювання при препаруванні зубів під незійомні протези нами запропонована лікарська форма стоматологічні лікувальні диски (СЛД) під умовною назвою “Нафтатрин”, які фіксуються у дискоутримувачах або на хвостовиках борів бормащини. Слід відзначити, що не лише лікарська форма у вигляді стоматологічного лікувального диску має переваги перед іншими препаратами, але й певною мірою можна сказати, що максимальний знеболюючий і лікувальний ефект досягається завдяки використанню імпрегнаційного способу введення діючих компонентів у тверді тканини зуба. Все це у значній мірі збільшує фармакологічну цінність препарату “Нафтатрин” у порівнянні з іншими препаратами аналогічної дії.

Як діючі компоненти препарату “Нафтатрин” нами обрані фторид натрію та анестетик тримеканін. Механізм дії фтору полягає у зменшенні розчинності емалі, прискоренні процесів мінералізації, а також у пригніченні ферментних процесів мікроорганізмів зубного нальоту на поверхні зуба [8, 14].

Основа складу представлена парафіном, поліетиленом високого тиску і моногліцеридами дистильованими. Оптимальний склад препарату дозволив створити однорідну композицію діючих і допоміжних речовин, що сприяє створенню щільного контакту між поверхнею зуба і СЛД у процесі обробки зубів. На цю фармацевтичну композицію отримано деклараційний патент [4].

З метою вивчення сумісності лікарських речовин у стоматологічних лікувальних дисках проведені дослідження з вивчення можливості їхньої хімічної взаємодії між собою і основою диску методами термогравіметрії [2]. За допомогою цього методу ми також визначали оптимальну температуру введення лікарських речовин у основу при виготовленні препарату.

Термогравіметричний аналіз проводили на дериватографі Q-1000 системи Ф.Паулі, І.Паулі, Л.Єфзей з платино-платинородієвою термопарою при нагріванні зразків у керамічних тиглях від 18 до 500°C на повітрі. Швидкість нагрівання складала 5°C за хвилину. Еталоном служив прогартований оксид алюмінію. Вага зразків складала 75 мг. Отримані таким чином дані прилад фіксував гра-

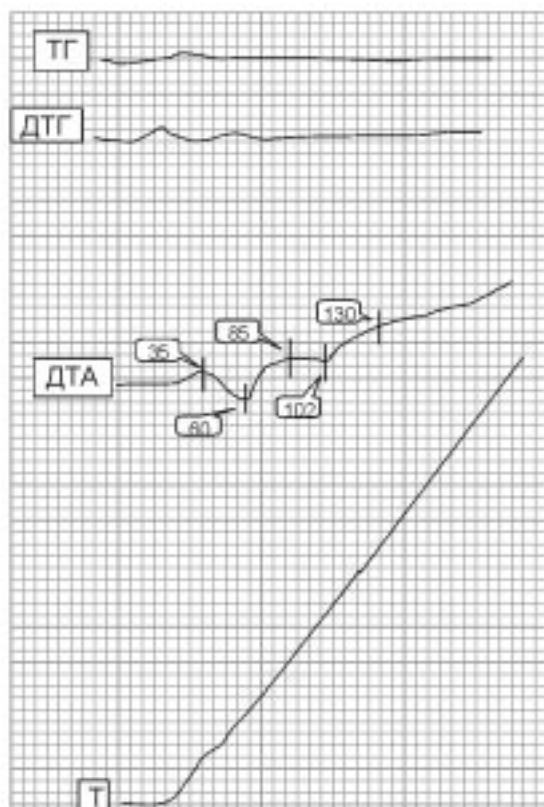


Рис. 3. Дериватограма основи СЛД

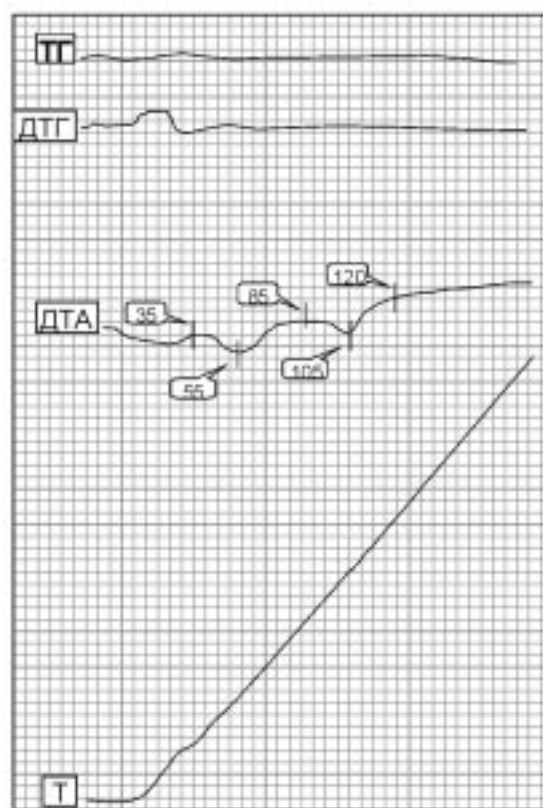


Рис. 4. Дериватограма СЛД "Нафтатрин"

фічно у вигляді кривих: Т, ТГ, ДТА, ДТГ. Крива Т — зміна температури, ТГ — зміна ваги, ДТА — диференційована крива зміни теплових ефектів, ДТГ — диференційована крива зміни ваги.

Результати та їх обговорення

При обробці твердих тканин зубів стоматологічними лікувальними дисками утворюється щільний контакт лікарських речовин з тканинами зуба, і методом притирання та імпрегнації вони активно нагнітаються у міжмалеві простори та дентинні каналці, де і надають свою знеболювальну, лікувальну і профілактичну дію. Крім того, в міру спрацювання препарату від тертя на поверхні зубів утворюється захисна мікроплівка, яка містить діючі речовини СЛД. Таким чином, переваги застосування даної лікарської форми, виконаної у вигляді стоматологічних лікувальних дисків, очевидні. Це створює можливість локалізованого та цільового введення терапевтично активних агентів у заздалегідь визначені ділянки твердих тканин зуба. При цьому можливе ущільнення ділянок емалі та дентину при наявності їх ушкоджень за рахунок утворення захисної ремінералізуючої мікроплівки на поверхні зуба.

Термогравіметричному аналізу піддавали наступні зразки: №1 — фторид натрію (рис. 1), №2 — тримекаїн (рис. 2), №3 — основа СЛД (рис. 3), №4 — стоматологічні лікувальні диски "Нафтатрин" (рис. 4).

Як видно з рис. 1, натрію фторид не зазнає будь-яких помітних перетворень до температури нагрівання 200°C, тобто відсутні теплові ефекти і втрата маси. У зразка №2 (тримекаїн) на диференційованій кривій (ДТА) зафіксований один ендотермічний ефект у діапазоні температур від 124°C до 158°C, пов'язаний з процесом плавлення. При цьому процес плавлення супроводжується незначною втратою маси — 0,98 мг (1,3%) при температурі 136°C. Подальше нагрівання до 200°C не призводить до помітних змін маси зразка.

Зразки №3 — основа СЛД (рис. 3) і №4 — стоматологічні лікувальні диски "Нафтатрин" (рис. 4) практично однаково ведуть себе при нагріванні до 200°C. На диференційній кривій (ДТА) фіксуються два ендоефекти, що охоплюють діапазон температур від 35 до 125°C. Обидва ефекти пов'язані з процесами плавлення двох фаз: одна фаза плавиться при температурі 55-66°C, друга — при температурі 102-105°C. Подальше нагрівання до 125°C не призводить до будь-яких змін. Плавлення відбувається без розкладання зразків і без втрати маси. Відмінність зразків полягає в тому, що теплота плавлення зразка №3 вища, ніж у зразка №4.

Дані термогравіметричного аналізу були враховані нами при розробці технології стоматологічних лікувальних дисків. Діючі речовини препарату розчиняють у розплавленій основі при температурі її плавлення — 105-110°C. При про-

веденні аналізу процес плавлення супроводжується ендотермічними ефектами. Так як термічні ефекти зразків однакові, то взаємодія між речовинами у диску відсутня.

ВИСНОВКИ

1. Проведено термогравіметричний аналіз препарату “Нафтатрин”, за допомогою якого була вибрана оптимальна температура одержання стоматологічних лікувальних дисків. Показано, що

всі зразки проявляють схожу термічну поведінку, тобто взаємодія між речовинами у диску відсутня.

2. На підставі проведених досліджень можна зробити висновок, що створено фармацевтичну композицію, в якій шляхом оптимального кількісного співвідношення компонентів одержують СЛД з високими технологічними характеристиками та вираженою лікувальною, знеболювальною та карієспрофілактичною дією.

ЛІТЕРАТУРА

1. Борисенко А.В. *Секреты лечения кариеса и реставрации зубов*. — М.: Книга плюс, 2005. — 528 с.
2. Вилков Л.В., Пентин Ю.А. *Физические методы исследования в химии: Структурные методы и оптическая спектроскопия*. — М.: Мир, 2003. — 683 с.
3. Гриздук С.Ф. *Анестезия в стоматологии*. — М.: Медицинское информационное агентство, 1998. — 304 с.
4. Деклараційний патент України на винахід №52115А від 16.12.2002, бюл. №12, кл. А 61 К 6/02,9/54. *Фармацевтична композиція “Нафтатрин” у формі стоматологічних лікувальних дисків*.
5. Муравянникова Ж.Г. *Болезни зубов и полости рта*. — Ростов-на-Дону: Феникс, 2006. — 416 с.
6. Николаев А.И., Цепов Л.М. // *Клин. стоматол.* — 2000. — №2. — С. 41-43.
7. *Фтор в профилактической стоматологии: Метод. рекоменд. / Сост. Э.М.Мельниченко*. — Мн: МГМИ, 1997. — 27 с.
8. Bartles T., Van Pelt A.W., de Jong H.P. et al. // *Caries Res.* — 1992. — Vol. 16, №1. — P. 51-56.
9. Brannstrom M. // *J. Dent. Res.* — 1992. — №12. — P. 47-63.
10. Carranza F.A., Newman M.N. *Clinical periodontology*. — Philadelphia, 1996. — 470 p.
11. Dowell P., Addy M., Dummer P. // *Brit. Dent. J.* — 1985. — Vol. 158, №3. — P. 92-96.
12. George K. Stookey // *J. Compendium of Contin. Ed. in Dentistry*. — October 2000. — Vol. 21, №10A. — P. 862-868.
13. Knight H.C., Hanes P.G. // *J. Amer. Dent. Ass.* — 1986. — Vol. 113, №3. — P. 431-436.
14. Mitchel D., Mitchel L. *Oxford Handbook of Clinical Dentistry*. — Oxford, 1999. — 804 p.
15. Yentis S.M., Vlassakow K.V. // *Anesthesiol.* — 1999. — Vol. 90, №3. — P. 890-895.

УДК 615.45:616.31

ПОДХОД К ВОПРОСУ ОБЕЗБОЛИВАНИЯ ТВЕРДЫХ ТКАНЕЙ ЗУБОВ

Ю.С.Маслий, И.А.Егоров, В.И.Гризодуб

Разработан препарат в виде стоматологических лечебных дисков “Нафтатрин”, предложенный для лечения гиперестезии твердых тканей зубов, для профилактики кариеса и в качестве обезболивающего средства при препарировании зубов под несъемные протезы. Проведена сравнительная характеристика методов обезболивания твердых тканей зубов. Проведен термогравиметрический анализ препарата “Нафтатрин” и показано, что все образцы имеют сходное термическое поведение.

UDC 615.45:616.31

THE APPROACH TO THE PROBLEM OF ANESTHESIA OF DENTAL SOLID TISSUES

Yu.S.Masly, I.A.Yegorov, V.I.Grizodub

“Naphtatrin”, a drug in a form of dental medicinal disks, has been developed. It has been offered for treating hyperesthesia of dental solid tissues, for preventing caries and as an anesthetic for the crown preparation under the non-removable denture. A comparative characteristic of the anesthetic methods of dental solid tissues has been carried out. The thermogravimetric analysis of “Naphtatrin” drug has been performed and all samples have been shown to have the similar thermal behavior.

ОРГАНІЗАЦІЯ ТА ЕКОНОМІКА ФАРМАЦІЇ

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

УДК 615.2:338.51.516:337.025.24

ДОСЛІДЖЕННЯ СИСТЕМ РЕІМБУРСАЦІЇ (КОМПЕНСАЦІЇ) ВАРТОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ У МІЖНАРОДНІЙ ПРАКТИЦІ

А.С.Немченко, А.А.Котвіцька

Національний фармацевтичний університет

На основі аналізу систем реімбурсації вартості лікарських засобів 17 країн було визначено основні критерії, за якими формуються ті чи інші системи згідно з діючим фармацевтичним законодавством країни. У результаті аналізу вибірки країн за запропонованими критеріями були визначені базові країни та проведено змістовний аналіз принципових ознак функціонування системи реімбурсації в кожній окремій базовій країні.

У ринкових умовах соціальна держава, якою проголосила себе й Україна, має турбуватися про соціальну та економічну підтримку населення щодо медичної допомоги, складовою якої є лікарське забезпечення. Як показує міжнародний досвід функціонування систем охорони здоров'я та фармацевції у світі, реалізація соціальних принципів вимагає якісно нових підходів до організації функціонування усієї системи охорони здоров'я і фармацевції, що полягають не тільки у збільшенні обсягів фінансування галузі, хоча це вважається одним з основних завдань, а й у більш ефективному використанні тих ресурсів, які надходять до системи, і у залученні альтернативних ресурсів, мобілізуючи усі можливості і бажання суспільства в цілому.

Вважаємо, що одним з найбільш ефективних напрямків реформування вітчизняної системи охорони здоров'я є формування та впровадження моделі соціального медичного страхування. Сьогодні законодавчими органами країни розглядаються декілька документів стосовно медичного страхування. В Указі Президента України від 06.12.2005 р. №1694/2005 "Про невідкладні заходи щодо реформування системи охорони здоров'я" вказаний план дій Кабміну України щодо забезпечення населення ефективною та доступною медичною допомогою. Серед завдань, поставлених Президентом, центральне місце займають питан-

ня розробки прозорої та ефективної моделі фінансування галузі, впровадження стандартів медичної допомоги, більш раціонального використання ресурсів, в тому числі й лікарських засобів. На сьогодні медичне страхування є проблемою соціально-економічного, страхового і медико-фармацевтичного характеру, вирішення якої потребує комплексного підходу з урахуванням історичних, законодавчих, наукових, ринкових, інформаційних, кадрових та інших питань [2, 3]. Досить перспективним та дієздатним напрямком є також розробка і впровадження ефективної та адаптованої до сучасних умов системи реімбурсації (компенсації) витрат на ЛЗ, основним завданням якої є підвищення ефективності видатків державного бюджету та мінімізація видатків громадян на придбання ліків. Проте зазначені системи в міжнародній практиці мають ряд методологічних та організаційних відмінностей, характерних для кожної окремої країни, а саме: джерела фінансування системи реімбурсації, умови надання компенсації (відшкодування) пацієнтам, методи державного регулювання цін на ЛЗ, принципи відбору ліків для реімбурсації. В Україні, на жаль, практично відсутній досвід з розробки та застосування ефективних механізмів компенсації витрат на ЛЗ, що не дозволяє аптечним закладам повною мірою виконувати свою соціальну функцію, а держава, у свою чергу, не може виступати гарантом якісної, ефективної, доступної медичної і фармацевтичної допомоги для своїх громадян [1, 9].

Метою дослідження стало проведення аналізу існуючих у міжнародній практиці систем реімбурсації та визначення основних критеріїв, за якими формуються ті чи інші системи згідно з діючим фармацевтичним законодавством. Для проведення цього дослідження нами була використана методика, яка складалася з наступних завдань: формування вибірки країн світу для вивчення

існуючих систем реімбурсації вартості лікарських засобів; об'єднання критеріїв, які визначають віднесення до системи реімбурсації; визначення базових країн за вищезазначеними критеріями, що досліджуються; проведення аналізу систем реімбурсації базових країн світу.

Для достовірності та повноти відображення даних, що аналізуються, у вибірку для подальшого вивчення були взяті системи реімбурсації вартості ЛЗ 17 країн світу, розділені на три групи: 1 група — “старі” країни ЄС (9 країн), враховуючи курс України на євроінтеграцію (Франція, Італія, Іспанія, Данія, Бельгія, Австрія, Німеччина, Португалія, Швеція); 2 група — основна частина “нових” країн (6 країн), тобто тих країн, які вступили до ЄС в період 2004–2007 рр. (Угорщина, Литва, Словаччина, Чехія, Польща); 3 група — розвинені країни інших континентів (2 країни), що мають раціональну організацію охорони здоров'я та медичного страхування (Норвегія, Ісландія).

Нами були вивчені та проаналізовані системи реімбурсації вартості ЛЗ, які функціонують у цих країнах та запропоновані критерії їх класифікації.

Системи реімбурсації вартості ЛЗ, що існують у міжнародній практиці, мають істотні відмінності у наданні компенсації, в першу чергу, у виборі критеріїв адресатів та рівнів відшкодування [1, 5, 7]. Проведений нами аналіз систем реімбурсації в зазначених країнах дозволив визначити наступні критерії класифікації цих систем, до яких саме належать: *Перший критерій* — *категорія пацієнтів та перелік захворювань, у разі лікування яких надається компенсація вартості ЛЗ* (максимальний рівень компенсації вартості ліків, як правило, отримують соціально незахищені верстви населення — діти до 18 років, інваліди, пенсіонери та інші, а також люди, які страждають на важкі або хронічні захворювання). *Другий критерій* — *вид фармацевтичної допомоги населенню* (вартість ліків, які приймаються амбулаторно, практично не компенсується, а ЛЗ, виписані сімейним лікарем, компенсуються частково, повна ж компенсація надається хворим, які лікуються в умовах стаціонару). *Третій критерій* — *цінова характеристика ЛЗ* (обсяги компенсації залежать від рівня цін та загальної вартості препаратів, що споживаються за певний період, як правило, він складає один рік). *Четвертий критерій* — *фармакотерапевтична ефективність ЛЗ* (компенсація вартості ЛЗ не залежить від категорії пацієнта, а базується виключно на фармакотерапевтичних характеристиках препаратів, які повинні мати високу фармакологічну ефективність або цінову перевагу).

Використання тієї або іншої системи реімбурсації залежить від особливостей організації охорони здоров'я в певній країні. Досвід різних країн свідчить, що у більшості випадків основні витрати на ЛЗ підлягають компенсації [7, 10].

Країни, що увійшли до вибірки (17 країн), були розділені згідно з вищезазначеними критеріями, і кожна з них мала класифікаційну ознаку, що дало нам змогу провести типологічний аналіз вибірки та визначити базові країни для подальшого аналізу принципів ознак систем реімбурсації, що існують сьогодні в світі. У результаті були визначені наступні базові країни для змістовного аналізу згідно з запропонованими критеріями. У таблиці наведені результати досліджуваної вибірки країн відповідно до запропонованої класифікації систем реімбурсації вартості ЛЗ.

Жителі Ісландії споживають значно менше ліків, ніж в інших скандинавських країнах. Недивлячись на низький загальний рівень споживання медикаментів, витрати на них у перерахунку на одну людину на рік в Ісландії вищі, ніж в інших скандинавських країнах. Основними причинами є, по-перше, висока націнка на препарати через невеликий ринок і слабку конкуренцію, по-друге, серед лікарів склалася тенденція прописувати нові дорогі препарати. Сьогодні в країні здійснюються спроби сприяти раціональному підходу при призначенні ліків, що підтримується й самими лікарями. З 1995 р. у країні було введено систему рекомендованих цін, яка діє і у теперішній час. Лікарські засоби, що підлягають компенсації, поділяються на 4 категорії: 1 категорія — лікарські засоби, необхідні при лікуванні важких і хронічних захворювань, таких, наприклад, як цукровий діабет, онкологічні захворювання — 100% компенсації; 2 категорія — препарати високої терапевтичної дії для лікування таких хронічних захворювань як гіпертензія, астма, псоріаз, депресія — високий рівень компенсації; 3 категорія — препарати з нижчим терапевтичним ефектом для лікування артритів, гормональні препарати — часткова компенсація; 4 категорія — препарати для короткочасного лікування гострих форм захворювань — антибіотики, транквілізатори і анагетика — не підлягають компенсації. Доплата пацієнта за препарати 2 і 3 категорії включають фіксовану націнку. Частина вартості, що вноситься пацієнтом, досить висока. Слід зауважити, що соціально незахищені верстви населення — пенсіонери та інваліди платять менше, частка оплати для цих категорій населення складає 25%, для решти населення — 50% [5, 6, 11].

В Угорщині фармацевтичні витрати займають значну частину витрат на охорону здоров'я. Система реімбурсації вартості ЛЗ постійно переглядається. Одним з останніх заходів було введення фіксованого розміру компенсації, при якому пацієнти сплачують різницю між ціною препарату і фіксованою сумою компенсації, а, отже, мають стимул купувати дешевші лікарські препарати. У країні Міністерство охорони здоров'я визначає правила призначення препаратів і розмір компен-

Характеристика систем реімбурсації ЛЗ в міжнародній практиці

Критерії класифікації	Типові умови надання компенсації	Країни (групи)	Базові країни
1. Категорія пацієнтів та перелік захворювань, у разі лікування яких надається компенсація вартості ЛЗ	Максимальний рівень компенсації вартості ліків отримують соціально незахищені верстви населення (діти, інваліди, пенсіонери та ін.), а також люди, які страждають на важкі або хронічні захворювання (цукровий діабет, астма, епілепсія тощо)	Португалія, Ісландія, Польща, Угорщина, Норвегія, Іспанія, Швеція, Данія, Німеччина, Чехія	Ісландія
2. Вид фармацевтичної допомоги	Вартість ліків, які приймаються амбулаторно, практично не компенсуються, ЛЗ, виписані сімейним лікарем, компенсуються частково, повна компенсація надається хворим, що лікуються в умовах стаціонару	Словаччина, Угорщина, Швеція, Данія, Німеччина, Чехія	Угорщина
3. Цінова характеристика	Обсяги компенсації залежать від рівня цін та загальної вартості препаратів, що споживаються за певний період, як правило він складає один рік	Австрія, Італія, Швеція, Данія, Німеччина, Литва, Чехія	Австрія
4. Фармакотерапевтична характеристика ЛЗ	Компенсація вартості ЛЗ не залежить від категорії пацієнта, а базується виключно на фармакотерапевтичних характеристиках препаратів, які повинні мати високу фармакологічну ефективність або цінову перевагу	Франція, Бельгія, Португалія, Ісландія, Італія, Німеччина, Угорщина, Португалія	Франція

сації, на яку пацієнт має право. У разі амбулаторного лікування пацієнту практично не компенсується вартість використаних ЛЗ, невелика частка компенсації вартості ЛЗ передбачена у випадку, якщо вони виписані сімейним лікарем. Взагалі рівень компенсації вартості може складати 0%, 50%, 70%, 90% або 100% від договірної ціни або встановлюється фіксований рівень. Компенсація 90% і 100% передбачена у випадку призначення препарату фахівцем за наявності особливих медичних показань, як, наприклад, інсулін для хворих на діабет. В Угорщині пацієнти сплачують за ліки тільки у разі амбулаторного лікування. Препарати, що застосовуються в умовах стаціонару, традиційно підлягають повній компенсації і повністю оплачуються лікувальним закладом [9, 10].

Австрія була обрана базовою країною класифікації у відповідності до третього критерію — цінової характеристики ЛЗ. Федерація соціального страхування ухвалює рішення про компенсацію вартості зареєстрованих препаратів, яке узгоджується незалежною медичною комісією, представниками фармацевтичної промисловості, асоціації лікарів і фармацевтів на підставі результатів досліджень щодо призначення і використання ліків. У країні існує практика рекомендованих цін, які були встановлені на лікарські препарати, що містять однакову діючу речовину, та на препарати, що мають однаковий фармакологічний ефект. Обсяги компенсації залежать від рівня цін та загальної вартості препаратів, які споживаються за певний період. З 1994 р. усі лікарські засоби розподіляються по чотирьох категоріях, для яких існують різні правила регулювання цін і компенсації. Всі нові препарати (червона категорія) підлягають процедурі затвердження лікарями і страховими компаніями, через деякий час їх застосування вони класифікуються як препарати, що

надають значний терапевтичний ефект; (жовта категорія) — препарати, які можуть призначатися вільно; (зелена категорія) — препарати, що не підлягають компенсації (не мають категорії). Ціни на лікарські препарати встановлюють відповідно до середньоевропейських — червона категорія, піддаються ціновій градації — жовта категорія, а також відсотковій знижці — зелена категорія [9, 10].

Відповідно до четвертого критерію — фармакотерапевтична характеристика ЛЗ базовою країною серед країн, які мають таку класифікаційну ознаку, обрана Франція. На ринку Франції представлено близько 8250 найменувань лікарських засобів. Більше половини з них включено у список тих, на які встановлюється державна компенсація (4500 препаратів). Такого роду лікарські засоби складають 91,5% від їх загального обігу. Для того, щоб забезпечити компенсацію вартості ЛЗ за рахунок фондів медичного страхування, препарат повинен бути включений у список, затверджений наказом Міністерства охорони здоров'я за рекомендацією комісії з контролю за ліками. Занесення препарату в даний список здійснюється за умови, якщо препарат ефективніший у порівнянні з іншими препаратами даної групи ЛЗ, та підлягає повній компенсації. Препарати, що застосовуються у фармакотерапії не особливо тяжких захворювань, отримують 35% компенсації вартості, а інші підлягають 65% компенсації. Препарат може бути включений у список препаратів, що підлягають реімбурсації після процедури розгляду спеціально уповноваженою комісією, а також за умов відповідності п'яти критеріям, а саме: ефективність препарату і його можливі побічні ефекти; значущість у процесі лікування порівняно з іншими препаратами; ступінь тяжкості захворювання, у фармакотерапії якого застосовується препарат; терапевтичний, симптоматичний або

профілактичний ефект препарату; цінність препарату відносно зміцнення здоров'я нації. Після проходження процедури розгляду препарат отримує статус "особливо цінного" (А), "середнього" (В) або "низького" (С) рівня значущості. Заносяться препарати у список терміном на 5 років, після закінчення якого потребують повторного розгляду. По закінченні терміну спеціальна комісія має повноваження розглядати та оцінювати всі лікарські препарати відповідно до нових критеріїв. Деякі препарати взагалі видаляються із списку, на окремі розповсюджується зниження рівня компенсації, наприклад, з 65% до 35% [6, 9, 11].

Як показує досвід організації систем реімбурсації вартості ЛЗ у країнах, що досліджувалися, перевагу має та система, яка дозволяє підвищити доступність ліків для найбільш незахищених верств населення, особливо для країн, які мають дефіцит ресурсів охорони здоров'я. Для країн з високим рівнем соціально-економічного розвитку більш характерно, коли розмір компенсаційних виплат визначають фармакотерапевтичні характеристики лікарських засобів, що забезпечує рівний доступ до ліків усіх громадян та стимулює розвиток ринку ефективних та якісних ЛЗ. Враховуючи те, що характеристики препаратів, зокрема фармакотерапевтичний ефект та ціна визначають рівень

компенсації у більшості із зазначених країн, ефективність фармацевтичної допомоги залежить безпосередньо від вибору ЛЗ, які включені у систему реімбурсації (компенсації) вартості.

ВИСНОВКИ

1. Проведення аналізу діючих у міжнародній практиці систем реімбурсації дозволило визначити основні критерії, за якими формуються ті чи інші системи згідно з діючим фармацевтичним законодавством країни, а саме: категорія пацієнта та перелік захворювань, у разі лікування яких надається компенсація вартості ЛЗ, вид фармацевтичної допомоги, цінова характеристика ЛЗ, фармакотерапевтична характеристика ЛЗ.

2. Відповідно до запропонованих критеріїв були визначені базові країни для подальшого змістовного аналізу систем реімбурсації (Польща, Словаччина, Австрія, Франція).

3. На основі аналізу систем реімбурсації, що функціонують у досліджуваних країнах, встановлено, що ефективність системи реімбурсації досягається шляхом комплексного підходу у формуванні переліку ЛЗ, які підлягають компенсації з урахуванням цінних та фармакотерапевтичних характеристик ЛЗ, його значущості у процесі лікування у порівнянні з аналогічними лікарськими препаратами.

ЛІТЕРАТУРА

1. Котвицька А.А. // Вісник фармації. — 2006. — №3 (47). — С. 50-55.
2. Немченко А.С., Панфилова А.Л., Котвицька А.А. // Провизор. — 2004. — №12. — С. 3-5.
3. Немченко А.С., Панфилова А.Л. // Провизор. — 2006. — №10. — С. 18-23.
4. Основные документы Всемирной организации здравоохранения. — Женева, 2003. — 261 с.
5. Петрова Г., Бенишева-Дмитрова Т. Приложение на фармакоикономиката в лекарствената регуляция. — София: Инфоформа ЕООД, 2004. — 99 с.
6. Петрова Г. Лекарственна употреба и фармакоикономика. — София: Инфоформа ЕООД, 2004. — 85с.
7. Салтман Р.Б., Физейрас Дж. Реформы системы здравоохранения в Европе: Анализ современных стратегий / Пер. с англ. — М.: Геотар Медицина, 2000. — 423 с.
8. Черненко В.Г., Рудий В.М. Досвід країн Європи у фінансуванні галузі охорони здоров'я. — К.: Медицина, 2002. — 112 с.
9. Dukes M.N.G., Haaijer-Ruskamp F.M., de Joncheere C.P. et al. // World Health Organization Regional Office for Europe by IOS Press. — 2003. — P. 158.
10. Kanavos P. // Pharmacoconomics. — 2000. — №18 (6): (December). — P. 523.
11. Sandier S., Paris V., Polton D. Health Care Systems in Transitions. — WHO Regional Office for Europe on behalf of European Observatory on Health Systems and Policies, 2004. — P. 156.
12. World Health Organization. The world health report 2006: working together for health. — WHO Press, World Health Organization, 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland. — 2006. — 209 p.

УДК 615.2:338.51.516:337.025.24

ИССЛЕДОВАНИЕ СИСТЕМ РЕИМБУРСАЦИИ (КОМПЕНСАЦИИ) СТОИМОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В МЕЖДУНАРОДНОЙ ПРАКТИКЕ

А.С.Немченко, А.А.Котвицкая

В результате проведенного анализа систем реимбурсации стоимости лекарственных средств 17 стран были определены критерии, на основании которых формируются те или иные системы в соответствии с действующим законодательством страны. В результате анализа выборки стран в соответствии с предложенными критериями были определены базовые страны и проведен содержательный анализ принципиальных характеристик функционирования систем реимбурсации в каждой базовой стране.

UDC 615.2:338.51.516:337.025.24

THE RESEARCH OF THE REIMBURSEMENT SYSTEMS OF THE COST FOR MEDICINES IN THE INTERNATIONAL PRACTICE

A.S.Nemchenko, A.A.Kotvitskaya

As a result of the analysis of the reimbursement systems of the cost for medicines performed in 17 countries the criteria have been determined. On their basis the appropriate systems are formed in accordance with the current legislation of the country. The results of the analysis of the countries selected have determined the basic countries according to the criteria suggested and the content analysis of the principle characteristics of the reimbursement systems functioning has been conducted in each basic country.

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

УДК 615.282:339.133.017

СЕГМЕНТАЦІЯ РИНКУ СПОЖИВАННЯ ПРОТИГРИБКОВИХ ПРЕПАРАТІВ МЕТОДОМ ТИПОЛОГІЧНОГО УГРУПУВАННЯ

З.М.Мнушко, І.В.Тіманюк, І.В.Пестун

Національний фармацевтичний університет

Обґрунтовано науково-практичне використання методу типологічних угруповань для сегментації ринку лікарських засобів. Розроблений алгоритм проведення сегментації ринку з використанням методу типологічних угруповань, згідно з яким здійснено дослідження територіальної структури споживання протигрибкових лікарських засобів, яка відображається в обсягах реалізації. Сформовані чотири типи областей України за рівнем середньодушового споживання протигрибкових лікарських засобів (високий, вищий за середній, нижчий за середній і низький) та здійснено їх порівняльний аналіз із захворюваністю населення в регіонах України.

Незважаючи на значну кількість робіт по маркетингу за останній час, питання сегментації ринку мають обмежене висвітлення [1, 5, 7]. Розробками з сегментації ринку займаються фахівці різних напрямів: економісти, математики, психологи, що приводить до істотних розбіжностей в основних визначеннях теорії сегментації ринку [4, 6, 11]. Як наслідок іноді сегментація ринку сприймається не як формальна процедура, а лише як результат інтуїтивної діяльності маркетолога [12].

Метою нашого дослідження є сегментація фармацевтичного ринку методом типологічного угруповання для класифікації регіонів України за рівнем реалізації лікарських засобів. Виявлення ринкових закономірностей і залежностей необхідне для подальшого прогнозування попиту на лікарські засоби.

Методи сегментації визначають послідовність дій і базові аналітичні процедури, які дозволяють одержати профілі ринкових сегментів [8, 10]. В якості допоміжних до типологічного угруповання нами були використані статистичні і графічні методи. У зв'язку з великим обсягом інформації розрахунки проводилися із застосуванням комп'ютерних додатків Microsoft Excel і Statistics. У цілому алгоритм проведених досліджень виглядає, як показано на рис. 1.

У ході дослідження нами розглядалася територіальна структура споживання протигрибкових

лікарських засобів (ПГЛЗ), яка відображається у обсягах реалізації. Оскільки регіональний фармацевтичний ринок має яскраво виражену специфіку, слід брати до уваги, що в областях України споживаються різні ПГЛЗ і в різній кількості. Це впливає на рівень споживання препаратів і зумовлює необхідність розподілу областей на групи, яким притаманні загальні і специфічні особливості. В одержаній групі міститься класифікаційний показник, характерний для всіх об'єктів в групі, що відображає істотну закономірність у споживанні ПГЛЗ.

Споживання ПГЛЗ в різних регіонах України обумовлене різними закономірностями і процесами: природно-кліматичними і соціальними умовами; маркетинговою, економічною і фізичною доступністю; рівнем захворюваності, демографічними умовами і т. п. [2]. Кількісний вираз цих закономірностей не завжди можливий, що значно ускладнює процес оцінки і класифікації критеріїв для визначення тенденцій попиту. З цієї причини доцільно використовувати метод типологічного угруповання на основі ентропії.

Метою типологічного угруповання є отримання однорідних груп об'єктів [9]. Як початковий етап системного аналізу подібних об'єктів використовується розділення множини на підмножини, теоретичною основою яких є деякий ступінь еквівалентності.

Процес визначення типологічних угруповань реалізується таким чином: на першому етапі визначається найбільш інформативна ознака. В умовах нашого дослідження — це середньодушкове споживання ПГЛЗ в кожному регіоні України. На наступному етапі перевіряється однорідність одержаних груп.

Якщо знайдені типові залежності і групи однорідні, то процес формування типологічних угруповань зупиняється, інакше процес продовжується далі. Знаходяться пари ознак, які мають найбільшу сумісну інформативність, і знову перевіряється однорідність груп. Якщо типові залежності знайдені, процес завершується, якщо ні, то процес повторюється, поки на певному етапі групи не стануть однорідними.

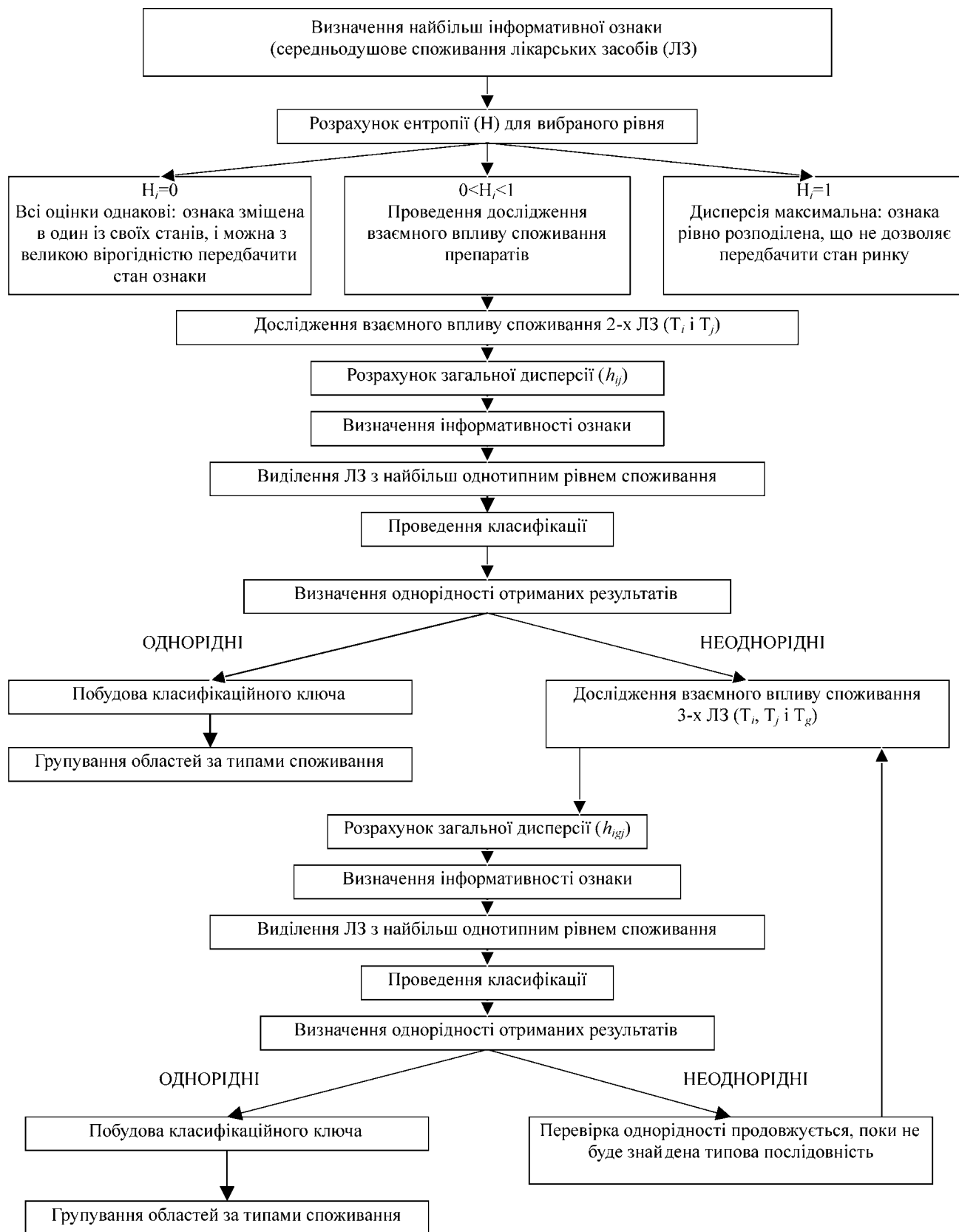


Рис. 1. Алгоритм дослідження споживання ЛЗ методом типологічного угруповання.

Метод типологічного угруповання дає можливість сформувати однорідні групи областей за показниками споживання ПГЛЗ. Раніше проведені нами дослідження дали можливість відібрати ті ПГЛЗ, що мають високий попит і, на думку експертів, мають перспективу споживання. Це Біфонал-Здоров'я, Біфунал, Гризеофульвін, Дифлюзол, Ітраконазол, Клотримазол, Ламізил, Мікогал, Міконазол, Ністатин, Травокорт, Ундецим, Флуконазол, Флуконазол, Флюзак [3].

Споживання визначеного ПГЛЗ використовується як здатність об'єкта типології (споживання в області), а рівень споживання — як приватний прояв цієї властивості, кількісний вираз якої переводиться в дихотомічне вимірювання (більше або менше) середньодушового рівня споживання ПГЛЗ в Україні. Відповідно для кожного ПГЛЗ визначена кількість позитивних $n_i(+)$ і негативних $n_i(-)$ показників по областях. У наступному визначається: $n_i(+)+n_i(-)=n$ для всіх i, j і g індексів.

По кожному ПГЛЗ одержуємо оцінку його дисперсії, яка визначається величиною ентропії:

$$H_i = \left(\frac{n_i(+)}{n} \log_2 \frac{n_i(+)}{n} + \frac{n_i(-)}{n} \log_2 \frac{n_i(-)}{n} \right). \quad (1)$$

Після перетворення виразу формула визначення ентропії набуває наступного вигляду:

$$H_i = \frac{n \lg n - n(+) \lg n(+) - n(-) \lg n(-)}{n \lg(-)}. \quad (2)$$

Значення дисперсії лежить в інтервалі $0 \leq H_i \leq 1$, причому $H_i = 0$ в тому випадку, якщо всі оцінки однакові, а $H_i = 1$ при максимальному розкиді оцінок. Таким чином, у разі, коли H_i прагне до нуля і ознака зміщена в один із своїх станів, можна з великою вірогідністю передбачити стан ознаки. В іншому випадку, коли H_i прагне до одиниці і ознака рівнорозподілена між своїми станами, вірогідність передбачити стан ознаки прагне до нуля.

Наступний етап дослідження припускає визначення взаємного впливу споживання ПГЛЗ T_i і T_j ($i \neq j$). Для кожної з пар ПГЛЗ формується двовимірна змінна.

Аналогічний розподіл визначається для всіх лікарських засобів. Потім оцінюється ентропія маргінального розподілу H_i , а також ентропія іншого маргінального розподілу H_j . Загальна ентропія для розподілу двох ознак рівна:

$$H_{ij} = \frac{1}{n} [n \log_2 n - n(++) \log_2 n(++) - n(+-) \log_2 n(+-) - n(-+) \log_2 n(-+) - n(--) \log_2 n(--)]. \quad (3)$$

Далі розраховується частка загальної дисперсії (h_{ij}), яка зумовлюється зв'язком між ентропією при двовимірній номінальній змінній:

$$h_{ij} = H_i + H_j - H_{ij}. \quad (4)$$

Наступний етап — визначення відносних приватних коефіцієнтів зв'язку ознаки T_i і ознаки T_j . Цей коефіцієнт характеризує взаємний вплив ознак і набуває значення від 0 у разі незалежності до 1 — у разі повного зв'язку. Розрахувавши середньозважене значення для всіх $j \neq i$, одержимо інформативність кожної ознаки:

$$I_i = \sum_{j \neq i} h_{ij} / \sum_{j \neq i} H_{ij}. \quad (5)$$

На підставі отриманих результатів виділяємо два препарати, споживання яких найбільш однотипне для всіх областей України, проводимо їх класифікацію.

Однорідність одержаних типів і кінець кінцем середня вірогідність помилкової класифікації за всіма ознаками розраховується за формулою:

$$P(E) = (m \times n - \sum_j \sum_k r_{j(k)}) / (m \times n), \quad (6)$$

де: $P(E)$ — середня вірогідність помилкової класифікації;

$r_{j(k)}$ — найбільше число однорідних показників у групі;

n — число об'єктів;

m — кількість ознак.

Однорідність розподілу в нашому випадку складає: $1-P = 0,659$. Якщо прийняти рівень однорідності рівним 65%, тобто вірогідність помилки складає 35%, ці класи можна вважати однорідними, але такого поділу на групи недостатньо, тому необхідно продовжувати процес класифікації.

Частка загальної дисперсії (h_{ijg}) визначається зв'язком між ентропією при тривимірній номінальній змінній:

$$h_{ijg} = H_{ij} + H_g - H_{ijg}. \quad (7)$$

При використанні тривимірної матриці аналогічно розраховується інформативність пари ознак — I_{ij} . Виділяється пара препаратів, які володіють найбільшою інформативністю.

Згідно з формулою 6 розраховується середня вірогідність помилкової класифікації ($P = 0,056$) та однорідність: $(1-P = 0,94$ або 94%, що свідчить про однорідність типів).

Як наслідок проведеного угруповання одержуємо класифікаційний ключ (рис. 2).

На основі одержаного класифікаційного ключа визначено тип кожної області України за ознакою споживання ПГЛЗ (табл.). Формування стійких і однорідних типів споживання дозволяє використовувати даний метод для прогнозування попиту на лікарські засоби.

Виходячи з отриманих результатів, можна спрогнозувати, що попит на ПГЛЗ в регіонах, які відносяться до III і IV типу, в найближчому майбутньому залишиться достатньо стабільним. Цей чинник необхідно брати до уваги всім суб'єктам

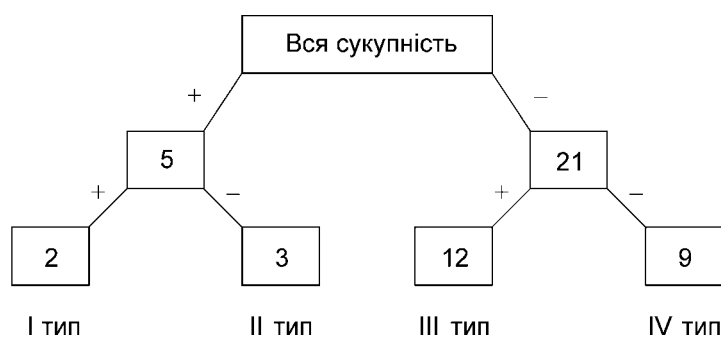


Рис. 2. Класифікаційний ключ у групування областей за даними споживання протигрибкових лікарських засобів.

фармацевтичного ринку для планування своєї подальшої діяльності, а також враховувати одержану типологію у процесі забезпечення доступності лікарських засобів.

Далі нами проведено співставлення отриманих типологічних груп регіонів з захворюваністю населення. На державному рівні облік захворюваності на грибкові інфекції ведеться за двома нозологіями: мікоспорії і трихофітії, лікування яких в основному здійснюється гризеофульвіном і нізоралом.

Дослідження показали, що фактичне споживання нізоралу і гризеофульвіну в областях України не відповідає рівню захворюваності в них

(рис. 3). Мікоспорія і трихофітія найбільш поширені в Одеській, Чернігівській, Донецькій і Луганській областях, що відносяться до різних типів за рівнем споживання ПГЛЗ. Так, наприклад, Одеська область за рівнем захворюваності знаходиться на першому місці, а за рівнем споживання відноситься до II типу (рівень споживання нижчий за середній). Таку невідповідність можна пояснити рядом причин: високою щільністю населення, специфічними кліматичними та екологічними умовами, що зумовлює високий рівень захворюваності. Лікування обтяжене відсутністю своєчасної діагностики, відмовою від лікарської

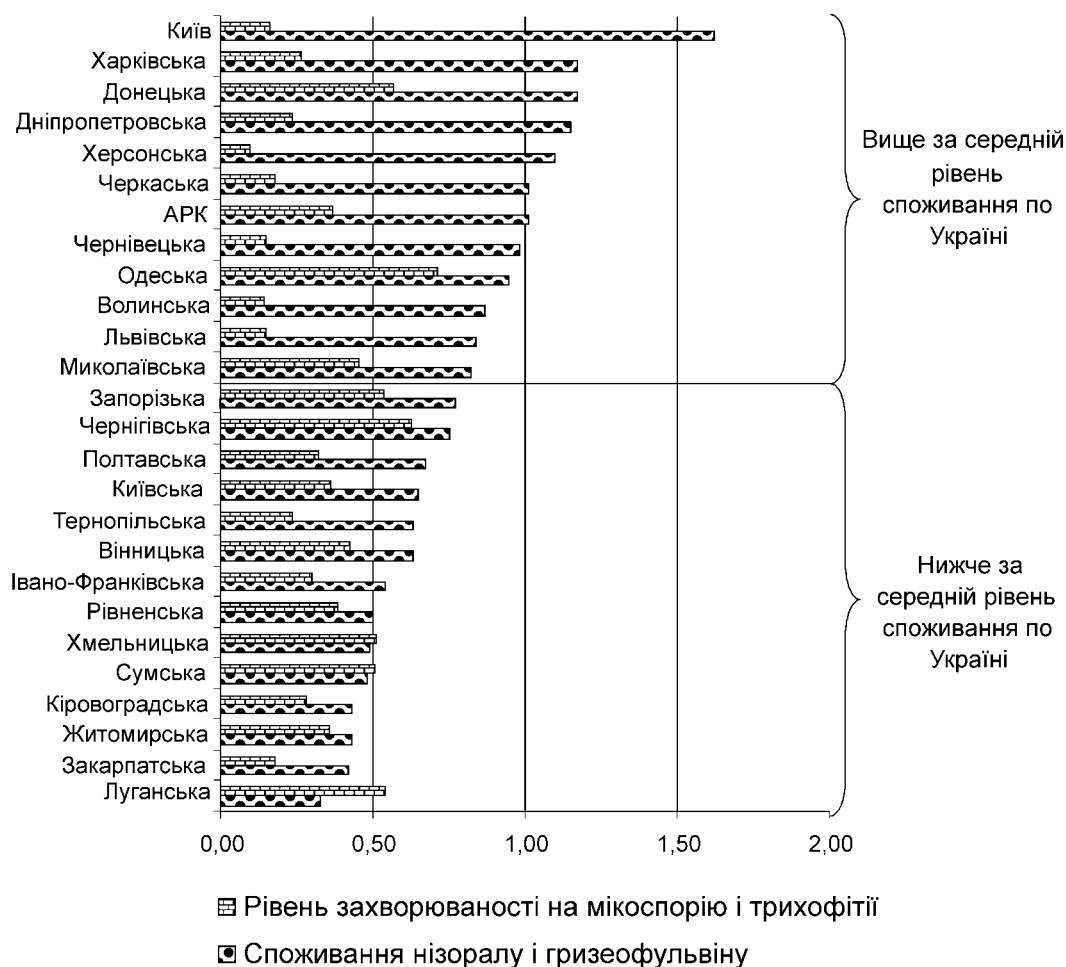


Рис. 3. Графік відповідності рівня захворюваності на мікоспорію і трихофітії та споживання нізоралу і гризеофульвіну (на 1000 осіб населення)

Розподіл областей за типами споживання протигрибкових лікарських засобів

Області			
I тип (низький рівень споживання)	II тип (рівень споживання нижчий за середній)	III тип (рівень споживання вищий за середній)	IV тип (високий рівень споживання)
м. Київ, Луганська	Дніпропетровська, Івано-Франківська, Одеська	Автономна республіка Крим, Житомирська, Київська, Кіровоградська, Львівська, Полтавська, Рівненська, Сумська, Тернопільська, Харківська, Херсонська, Чернівецька	Вінницька, Волинська, Донецька, Закарпатська, Запорізька, Миколаївська, Хмельницька, Черкаська, Чернігівська

допомоги і зверненням до нетрадиційних методів лікування або самолікування; недостатньою кількістю профільних лікувальних установ, обладнаних сучасним діагностичним устаткуванням. Низьке споживання пояснюється також обмеженістю у населення коштів на придбання ПГЛЗ, середня роздрібна ціна яких за нашими дослідженнями складає 33,0 грн.

Надалі передбачається розширити круг змінних, які мають використовуватись у визначенні типів регіонів, проте практичним завданням у теперішній час є розробка методики прогнозування попиту на ПГЛЗ.

ВИСНОВКИ

1. Обґрунтоване науково-практичне використання методу типологічних угруповань для сег-

ментації ринку споживання протигрибкових лікарських засобів.

2. Розроблений алгоритм проведення сегментації ринку з використанням методу типологічних угруповань, який сприяє здійсненню наукового аналізу фармацевтичного ринку; виявленню найбільш однорідних ознак і формуванню їх у групи; визначенню тенденції і потенційного обсягу ринку; складанню прогнозу споживання лікарських засобів.

3. Сформовані чотири типи областей України за рівнем середньодушового споживання протигрибкових лікарських засобів (високий, вищий за середній, нижчий за середній і низький) та здійснено їх порівняльний аналіз із захворюваністю населення в регіонах.

ЛІТЕРАТУРА

1. Зозульов О.В. // *Маркетинг в Україні*. — 2001. — №3 (9). — С. 38-41.
2. Мнушко З.Н., Пестун І.В. // *Провизор*. — 2000. — №20. — С. 13-15.
3. Мнушко З.М., Тіманюк І.В. // *Вісник фармації*. — 2005. — №1 (41). — С.57-60.
4. Райс Э., Траут Дж. *Маркетинговые войны*. — С.Пб.: Пупер, 2000. — 256 с.
5. Anstis S.M. *Levels of motion perception*. — New York: Springer, 2003. — P. 75-99.
6. Burr D., & Ross J. // *J. Current Biol.* — 2004. — №14 (10). — P. 381-382.
7. Grove Andrew S. // *J. Managing Segment*. — 1999. — №11. — P. 16-21.
8. Jeannet P., Hennessey H. *Global marketing strategies*. 2-nd Ed. — Houghton Mifflin Company, 1997. — 899 p.
9. John W. // *J. Gnome*. — 2006. — №2. — P. 7-9.
10. Nishida S. // *J. Current Biol.* — 2004. — №14 (10). — P. 830-839.
11. Sandholm L. *Total Quality Management*. — Sweden: Chartwell Brant Ltd, 1997. — 260 p.
12. Wind Y. // *J. of Marketing Res.* — 2001. — August. — P. 317-337.

УДК 615.282:339.133.017

СЕГМЕНТАЦІЯ РИНКА ПОТРЕБЛЕННЯ ПРОТИВОГРИБКОВИХ ПРЕПАРАТІВ МЕТОДОМ ТИПОЛОГІЧЕСЬКОЇ ГРУППИРОВКИ

З.Н.Мнушко, І.В.Тіманюк, І.В.Пестун

Обосновано науково-практичне використання методу типологічних угруповань для сегментації ринку лікарських засобів. Розроблено алгоритм проведення сегментації ринку з використанням методу типологічних угруповань, згідно з яким здійснено дослідження територіальної структури споживання протигрибкових лікарських засобів, відображеної в обсягах реалізації. Сформовано чотири типи областей України по рівню середньодушового споживання лікарських засобів (високий, вище середнього, нижче середнього і низький) і здійснено їх порівняльний аналіз з захворюваністю населення в регіонах України.

UDC 615.282:339.133.017

SEGMENTATION OF THE CONSUMPTION MARKET OF ANTIFUNGAL DRUGS BY THE TYPOLOGICAL GROUPING METHOD

Z.N.Mnushko, I.V.Timanyuk, I.V.Pestun

The practical and scientific use of the typological grouping method has been grounded for the drug market segmentation. The algorithm of performing the market segmentation has been developed using the typological grouping method. According to it the research of the territorial pattern of antifungal drugs consumption represented in the volumes of realization has been carried out. The four types of the Ukrainian regions have been formed by the level of average drug consumption per capita (high, above the average, below the average and low levels) and their comparative analysis with the morbidity of the population in the regions of Ukraine has been carried out.

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

УДК 615.282:615.454.1:616.5-002.828

ПРОТИГРИБКОВІ МАЗІ ДЛЯ МІСЦЕВОГО ЛІКУВАННЯ ДЕРМАТОМІКОЗІВ: АСОРТИМЕНТ, ПРОПОЗИЦІЇ, ЦІНИ

О.Л.Халеєва, С.О.Тихонова

Національний фармацевтичний університет

Вивчено структуру споживчого попиту антимікотичних мазей з похідними азолу і аліламінів, полівідон-йодом і ундециленовою кислотою. При аналізі враховувалися два показники: кількість пропозицій оптових фірм і середня ціна умовної упаковки (масою 15 г), які характеризували попит на препарат на фармацевтичному ринку. Аналіз цінової сегментації антимікотичних мазей показав, що вітчизняні препарати найбільш доступні в ціновому відношенні і традиційно мають багато пропозицій на ринку. Деякі препарати імпортного виробництва, що мають високу терапевтичну ефективність, низьку токсичність та добру переносимість, посідають лідируюче положення у рейтингу пропозицій, незважаючи на більш високі ціни.

У теперішній час проблема лікування грибкових інфекцій шкіри та її придатків набуває особливої актуальності у зв'язку з ростом кількості хворих, збільшенням форм мікозів, що важко перебігають, а також з появою стійких штамів у результаті мутацій і відбору, приєднанням алергійного компонента, тенденцією до хронічного перебігу, появою асоціативних грибкових інфекцій. Дерматомікози — це група грибкових захворювань, які викликають гриби з родів епідермофітон, трихофітон і мікроспорум, що можуть уражати епідерміс і всі шари дерми, обумовлюючи виражену запальну реакцію, а також волосся і нігті [5, 11].

Відповідно до сучасної класифікаційної системи АТС протигрибкові препарати для місцевого застосування віднесені до групи препаратів, які використовуються у дерматології і систематизуються як Д 01 А.

У залежності від клінічної форми і локалізації процесу для місцевого лікування дерматомікозів використовують різні лікарські форми.

При ексудативних формах перевага віддається розчинам. Ці препарати мають протигрибкову дію і одночасно підсушують і усувають запальні явища. Мазі, креми, гелі краще діють при сквомозних формах. Вони розм'якшують місце ураження і сприяють кращому всмоктуванню антимікотика.

Популярність аерозольної лікарської форми визначається високою терапевтичною ефективністю, зручністю використання та економічністю. Лак застосовується для лікування оніхомікозів. Ця лікарська форма має пенетруючі властивості та сприяє швидкому проникненню антимікотика в нігтьову пластинку, де він накопичується і тривало зберігається в клінічно ефективних концентраціях. Шампуні використовуються при ураженні волосяної частини голови [1, 3, 9, 10].

Для забезпечення раціонального лікування дерматомікозів поряд з терапевтичною ефективністю і нешкідливістю антимікотичних препаратів потрібно враховувати їхню доступність у ціновому відношенні [2]. Нами проведена економічна оцінка антимікотичних препаратів у лікарській формі мазей, кремів і гелів, тому що ці препарати складають 75% від загальної кількості зареєстрованих антимікотичних препаратів для місцевого лікування. При дослідженні враховувалися два показники: середня ціна упаковки і кількість пропозицій оптових фірм. Ці показники є важливою характеристикою, що відбиває попит на препарат на фармацевтичному ринку. Аналізу піддавали однокомпонентні препарати. Середня ціна і кількість пропозицій визначалися за даними прайсів щотижневика "Аптека" і журналу "Провізор" за 2007 р.

У досліджуваній групі представлені препарати, активними субстанціями яких були похідні азолів (більше 30 препаратів), мазі з похідними аліламінів (8 препаратів), полівідон-йодом (3 препарати) і мазі, до складу яких входила ундециленова кислота та її солі (3 препарати) [1] (табл.). При розподілі лікарських препаратів по цінових нішах враховувалася середня ціна умовної упаковки (маса 15,0 г), що дозволяло порівнювати в ціновому відношенні різні препарати. Препарати розподілялися по 3 цінових нішах: низьковартісна (до 5 грн), середньовартісна (від 5 до 10 грн) і високовартісна (від 10 грн і вище). З похідними азолів оптові фірми пропонували 9 вітчизняних і 22 імпортних препарати. Загальна кількість пропозицій складала 565 або 18 пропозицій на один препарат. Вітчизняні препарати мали 192 пропозиції (34%), імпортні — 373 (64%). На один вітчиз-

Таблиця

Кількість пропозицій оптових фірм і ціни антигрибкових мазей (1 умовної упаковки масою 15,0 г)

Назва препарату	MNN / міжнародна назва	Фірма-виробник	Середня оптова ціна, грн	Кількість пропозицій оптових фірм
1	2	3	4	5
Бетадин	Полівідон-йод	Egis	11,09	5
Бінафін	Тербінафін	Shreya Life Sciences	24,00	7
Біфонал	Біфоназол	Здоров'я	3,59	25
Вокадин	Полівідон-йод	Wockhardt	4,08	4
Гінезол	Міконазол	Sagmel	3,00	27
Дермазол	Кетоконазол	Kusum Healthcare	10,64	30
Дермо-рест	Тіоконазол	Eczacibasi	8,60	8
Екзифін	Тербінафін	Dr. Reddy's	17,50	16
Екзодерил	Нафтифін	Sandoz	17,62	17
Екодакс	Еконазол	Unique	5,85	18
Еконазол	Еконазол	Червона зірка	3,28	18
Залаїн	Сертаконазол	Ferrer	20,23	5
Кандибене	Клотримазол	Merckle	4,42	18
Кандид	Клотримазол	Glenmark	2,94	8
Канестен	Клотримазол	Bayer	9,85	18
Канізон	Клотримазол	Agio	2,52	5
Кетодин	Кетоконазол	Сперко Україна	9,52	25
Кетозорал-Дарниця	Кетоконазол	Дарниця	9,04	30
Кетоконазол-Фітофарм	Кетоконазол	Фітофарм	7,37	20
Клотримазол	Клотримазол	GlaxoSmithKline	3,02	15
Клотримазол	Клотримазол	Elegant India	2,75	18
Клотримазол	Клотримазол	Saika Pharmaceutical	1,73	15
Клотримазол	Клотримазол	Scan Biotek	1,82	10
Клотримазол	Клотримазол	Synmedic Laboratories	2,69	15
Клотримазол	Клотримазол	Борщягівський ХФЗ	2,46	24
Клотримазол-Гексал	Клотримазол	Hexal AG	5,38	8
Клотримазол-Фітофарм	Клотримазол	Фітофарм	2,30	25
Ламізил	Тербінафін	Novartis Pharma GmbH	29,06	25
Ламікон	Тербінафін	Фармак	9,13	21
Мікогель-КМП	Міконазол	Київмедпрепарат	4,46	24
Міконазол	Міконазол	Elegant India	3,85	20
Міконазол-Гексал	Міконазол	Hexal AG	10,75	8
Міконазол-Дарниця	Міконазол	Дарниця	4,54	27
Мікосептин	Ундециленова кислота та її солі	Zentiva	3,98	24
Мікоспор	Біфоназол	Bayer	30,01	25
Міфунгар	Оксиконазол	Zentiva	8,80	25
Нізорал	Кетоконазол	Janssen Pharmaceutica	24,69	21
Повідон-йод	Полівідон-йод	Борщягівський ХФЗ	4,29	22
Тербізил	Тербінафін	Gedeon Richter	19,04	27
Тербінокс	Тербінафін	Unique	16,08	19

Продовження табл.

1	2	3	4	5
Травоген	Ізоконазол	Schering	27,83	20
Ундецин	Ундециленова кислота та її солі	Галичфарм	1,46	20
Фунготек	Тербінафін	FDC Limited	23,85	16
Фунготербін	Тербінафін	Ніжфарм	17,31	17
Цинкундан	Ундециленова кислота та її солі	Галичфарм	1,89	20

няний препарат приходилася 21 пропозиція, на один імпортований — 17. У найбільшому асортименті представлені препарати, активною субстанцією яких є клотримазол. В Україні зареєстровано 12 препаратів, з них 2 вітчизняних. Клотримазол має фунгістатичну дію. У зв'язку з цим препарати рекомендується наносити на уражені ділянки шкіри 2-3 рази на добу. При місцевому застосуванні клотримазол може всмоктуватися і надавати резорбтивну дію. Високий показник (від 18 до 25) у рейтингу пропозицій мали препарати “Кандибене”, “Канестен”, “Клотримазол” (фірма “Elegant India”), “Клотримазол” (Борщагівський ХФЗ), “Клотримазол- Фітофарм”. Більшість із цих препаратів знаходиться в низьковартісній ніші. Препарат “Канестен”, хоча віднесений в середньовартісну нішу, має достатню кількість пропозицій, тому що німецька фірма “Bayer”, яка випускає цей препарат, заслужила добру репутацію.

Великим попитом користувалися препарати “Біфонал” і “Мікоспор”. Вони мали по 25 пропозицій. Мішенню дії біфоназолу — активної субстанції цих препаратів, як і інших азолових похідних, є ергостерин (важливий компонент мембрани грибів), але на відміну від інших похідних азолу біфоназол пригнічує синтез ергостерину на двох етапах його утворення, тому він активніший за інші азолові похідні. Біфоназол добре проникає в уражені шари шкіри і довгостроково затримується в епідермісі після однократного застосування. При зовнішніх аплікаціях погано всмоктується у кров, не має системної дії, характеризується доброю переносимістю [1, 4, 7]. Вітчизняний препарат “Біфонал” відрізняється від імпортованого аналога низькою вартістю. Він у 8 разів дешевше за імпортований препарат “Мікоспор”.

Стабільне положення на ринку займають препарати з активною субстанцією кетоконазол: “Дермазол”, “Нізорал”, “Кетодин”, “Кетозорал-Дарниця”. Ці препарати володіють високою фунгіцидною активністю і вираженою біодоступністю [1, 8]. У цій групі лідирують українські виробники. Вітчизняні препарати мають високий показник у рейтингу пропозицій (від 25 до 30) і значно дешевше за імпортовані.

Препарати з активною субстанцією міконазол (“Гінезол”, “Мікогель-КМП”, “Міконазол” (фір-

ма “Elegant India”), “Міконазол-Дарниця”) чинять протигрибкову дію у відношенні дерматофітів, активні також у відношенні грамположитивних коків і спороутворюючих грамположитивних паличок роду *Vacillus*, володіють протизапальною і протиалергічною активністю. Ці препарати користуються попитом, показник у рейтингу пропозицій високий (від 20 до 27), ціна — в межах 3-5 грн.

Препарати “Екодакс” і “Еконазол” (активна субстанція еконазол) мають спектр активності та спектр дії близький до міконазолу. Ці препарати мають високий показник у рейтингу пропозицій (18) і низьку вартість.

Препарат “Міфунгар” (активна субстанція оксиконазол) має високу ліпофільність, що сприяє пенетрації антимікотика в епідерміс. Після однократного застосування протигрибкова дія зберігається у шкірі протягом більше 72 годин, застосовується один раз на добу, має також антибактеріальну дію у відношенні грамположитивних бактерій [6]. Ціна препарату доступна. Препарат користуються попитом, показник у рейтингу пропозицій складає 25.

Препарат “Травоген” (активна субстанція ізоконазол) має широкий спектр дії та високу антигрибкову активність, діє також на грамположитивні бактерії. Препарат готується на безжировій основі, володіє доброю пенетруючою дією, наноситься на уражені ділянки шкіри 1 раз на добу і, незважаючи на високу ціну (більше 20 грн), користуються великим попитом.

Низький показник у рейтингу пропозицій мають препарати “Дермо-рест” і “Залаїн”. Ці препарати недавно зареєстровані в Україні і ще не набули популярності.

Препарати з похідними аліламінів (тербінафін і нафтифін) мають високу фунгіцидну активність у відношенні дерматофітів, дріжджових і цвілевих грибів. Антимікотики володіють кератинотропністю і ліпофільністю, досить швидко надходять у роговий шар шкіри і нігтьові пластинки і довго в них зберігаються. Більшість препаратів цієї групи займають лідируюче положення в рейтингу пропозицій. Кількість пропозицій оптових фірм коливається від 16 до 25. Тільки препарат “Бінафін” мав низький показник (7) у рейтингу пропозицій.

Імпортні мазі з полівідон-йодом “Бетадин”, “Вокадин” мали низький показник у рейтингу пропозицій оптових фірм. Вітчизняний препарат “Повідон-йод” користувався попитом, показник пропозицій оптових фірм складає 22.

У ціновому відношенні становить інтерес порівняння мазей, активними субстанціями яких є похідні азолу та аліламінів, які мають високу фунгіцидну активність, з препаратами, до складу яких входять ундециленова кислота та її солі, що мають слабку дію на гриби. Низька ціна (менше 2 грн) дозволяє препаратам “Ундецин” і “Цинкундан” займати лідируюче положення в рейтингу пропозицій. Таким чином, в умовах низької платоспроможності населення низька ціна фунгіцидних препаратів є важливим чинником з погляду споживача. Внаслідок цього вітчизняні препарати доступні і традиційно мають багато пропозицій на ринку. Однак для багатьох споживачів основним фактором

мотивації при покупці є якість лікарського засобу. Ряд ефективних препаратів імпортного виробництва (“Канестен”, “Мікоспор”, “Міфунгар”, “Нізорал”, “Травоген”, “Екзодерил”, “Ламізил”) мають високий показник у рейтингу пропозицій, хоча більшість із них знаходиться у високоартісній ніші.

ВИСНОВКИ

1. Ціна препарату і кількість пропозицій оптових фірм є важливими показниками, що характеризують тривалість позицій протигрибкових препаратів на фармацевтичному ринку.

2. Низька платоспроможність населення дозволяє менш ефективним, але відносно недорогим імпортним і вітчизняним препаратам займати лідируюче положення на фармацевтичному ринку.

3. Імпортні препарати, що мають високу терапевтичну ефективність, низьку токсичність і добру переносимість, хоча і досить дорогі, знаходять свого споживача.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Компендиум 2006 — лекарственные препараты / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова. — К.: МОРИОН, 2006. — 2270 с.*
2. Мнушко З.М., Тіманюк І.В., Преснякова В.В. // *Фармац. журн.* — 2006. — №6. — С. 15-21.
3. Разнатовский К.И., Родионов А.Н., Котрехова Л.П. *Дерматомикозы: Руковод. для врачей.* — С.Пб.: ИД СПбМАПО, 2003. — 160 с.
4. Хабиб О.Н. // *Consilium Provisorum.* — 2002. — Vol. 2, №4. — P. 23-27.
5. Bradley M.C., Leidich S., Isham N. et al. // *Mycoses.* — 1999. — Vol. 42. — P. 105-110.
6. Elewski B. E. // *Clin. Microbiol. Rev.* — 1998. — Vol. 11. — P. 415-429.
7. Gupta A.K., Baran R. // *J. of Amer. Acad. of Dermatol.* — 2000. — Vol. 43, №4. — P. 96-101.
8. Gupta A.K., Shear N.H. // *Drug. Saf.* — 2000. — Vol. 22. — P. 33-52.
9. Hecker D. // *J. Medicine.* — 1997. — Vol. 64. — P. 399-405.
10. Herranz P., Garcia J., De Lucas R. et al. // *Brit. J. Dermatol.* — 1997. — Vol. 137. — P. 577-580.
11. Summerbell R.C. // *Dermatol.* — 1997. — Vol. 194. — P. 32-36.

УДК 615.282:615.454.1:616.5-002.828

ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ МАЗИ ДЛЯ МЕСТНОГО ЛЕЧЕНИЯ ДЕРМАТОМИКОЗОВ: АССОРТИМЕНТ, ПРЕДЛОЖЕНИЯ, ЦЕНЫ

Е.Л.Халеева, С.А.Тихонова

Изучена структура потребительского спроса антимикотических мазей с производными азолы и аллиламинов, поливидон-йодом и ундециленовой кислотой. При анализе учитывались два показателя: количество предложений оптовых фирм и средняя цена условной упаковки (массой 15 г), которые отражали спрос препарата на фармацевтическом рынке. Анализ ценовой сегментации антимикотических мазей показал, что отечественные препараты наиболее доступны в ценовом отношении и традиционно имеют много предложений на рынке. Ряд препаратов импортного производства, обладающих высокой терапевтической эффективностью, низкой токсичностью и хорошей переносимостью, занимает лидирующее положение в рейтинге предложений, несмотря на более высокие цены.

UDC 615.282:615.454.1:616.5-002.828

ANTIMYCOTIC OINTMENTS FOR LOCAL TREATMENT OF DERMATOMYCOSES: ASSORTIMENT, OFFERS, PRICES

Ye.L.Khaleeva, S.A.Tikhonova

The structure of the consumer demand for antimycotic ointments with the derivatives of azole and allylamines, polyvidon-iodine and undecylenic acid has been studied. Two indexes were taken into account in the analysis; they were the number of offers by wholesale companies and an average price for the conditional item (with the weight of 15 g), which reflected the demand for a drug at the pharmaceutical market. The analysis of the price segmentation of antimycotic ointments has shown that domestic drugs are the most available in price and their supply is traditionally high at the market. A number of foreign drugs with a high therapeutic efficiency, low toxicity and a good tolerance occupy the leading position in the rating of the offers in spite of their higher prices.

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

УДК 615.282:615.454.1:616.5-002.828

ПРОТИГРИБКОВІ МАЗІ ДЛЯ МІСЦЕВОГО ЛІКУВАННЯ ДЕРМАТОМІКОЗІВ: АСОРТИМЕНТ, ПРОПОЗИЦІЇ, ЦІНИ

О.Л.Халеєва, С.О.Тихонова

Національний фармацевтичний університет

Вивчено структуру споживчого попиту антимікотичних мазей з похідними азолу і аліламінів, полівідон-йодом і ундециленовою кислотою. При аналізі враховувалися два показники: кількість пропозицій оптових фірм і середня ціна умовної упаковки (масою 15 г), які характеризували попит на препарат на фармацевтичному ринку. Аналіз цінової сегментації антимікотичних мазей показав, що вітчизняні препарати найбільш доступні в ціновому відношенні і традиційно мають багато пропозицій на ринку. Деякі препарати імпортного виробництва, що мають високу терапевтичну ефективність, низьку токсичність та добру переносимість, посідають лідируюче положення у рейтингу пропозицій, незважаючи на більш високі ціни.

У теперішній час проблема лікування грибкових інфекцій шкіри та її придатків набуває особливої актуальності у зв'язку з ростом кількості хворих, збільшенням форм мікозів, що важко перебігають, а також з появою стійких штамів у результаті мутацій і відбору, приєднанням алергійного компонента, тенденцією до хронічного перебігу, появою асоціативних грибкових інфекцій. Дерматомікози — це група грибкових захворювань, які викликають гриби з родів епідермофітон, трихофітон і мікроспорум, що можуть уражати епідерміс і всі шари дерми, обумовлюючи виражену запальну реакцію, а також волосся і нігті [5, 11].

Відповідно до сучасної класифікаційної системи АТС протигрибкові препарати для місцевого застосування віднесені до групи препаратів, які використовуються у дерматології і систематизуються як Д 01 А.

У залежності від клінічної форми і локалізації процесу для місцевого лікування дерматомікозів використовують різні лікарські форми.

При ексудативних формах перевага віддається розчинам. Ці препарати мають протигрибкову дію і одночасно підсушують і усувають запальні явища. Мазі, креми, гелі краще діють при сквомозних формах. Вони розм'якшують місце ураження і сприяють кращому всмоктуванню антимікотика.

Популярність аерозольної лікарської форми визначається високою терапевтичною ефективністю, зручністю використання та економічністю. Лак застосовується для лікування оніхомікозів. Ця лікарська форма має пенетруючі властивості та сприяє швидкому проникненню антимікотика в нігтьову пластинку, де він накопичується і тривало зберігається в клінічно ефективних концентраціях. Шампуні використовуються при ураженні волосяної частини голови [1, 3, 9, 10].

Для забезпечення раціонального лікування дерматомікозів поряд з терапевтичною ефективністю і нешкідливістю антимікотичних препаратів потрібно враховувати їхню доступність у ціновому відношенні [2]. Нами проведена економічна оцінка антимікотичних препаратів у лікарській формі мазей, кремів і гелів, тому що ці препарати складають 75% від загальної кількості зареєстрованих антимікотичних препаратів для місцевого лікування. При дослідженні враховувалися два показники: середня ціна упаковки і кількість пропозицій оптових фірм. Ці показники є важливою характеристикою, що відбиває попит на препарат на фармацевтичному ринку. Аналізу піддавали однокомпонентні препарати. Середня ціна і кількість пропозицій визначалися за даними прайсів щотижневика "Аптека" і журналу "Провізор" за 2007 р.

У досліджуваній групі представлені препарати, активними субстанціями яких були похідні азолів (більше 30 препаратів), мазі з похідними аліламінів (8 препаратів), полівідон-йодом (3 препарати) і мазі, до складу яких входила ундециленова кислота та її солі (3 препарати) [1] (табл.). При розподілі лікарських препаратів по цінових нішах враховувалася середня ціна умовної упаковки (маса 15,0 г), що дозволяло порівнювати в ціновому відношенні різні препарати. Препарати розподілялися по 3 цінових нішах: низьковартісна (до 5 грн), середньовартісна (від 5 до 10 грн) і високівартісна (від 10 грн і вище). З похідними азолів оптові фірми пропонували 9 вітчизняних і 22 імпортних препарати. Загальна кількість пропозицій складала 565 або 18 пропозицій на один препарат. Вітчизняні препарати мали 192 пропозиції (34%), імпортні — 373 (64%). На один вітчиз-

Таблиця

Кількість пропозицій оптових фірм і ціни антигрибкових мазей (1 умовної упаковки масою 15,0 г)

Назва препарату	MNN / міжнародна назва	Фірма-виробник	Середня оптова ціна, грн	Кількість пропозицій оптових фірм
1	2	3	4	5
Бетадин	Полівідон-йод	Egis	11,09	5
Бінафін	Тербінафін	Shreya Life Sciences	24,00	7
Біфонал	Біфоназол	Здоров'я	3,59	25
Вокадин	Полівідон-йод	Wockhardt	4,08	4
Гінезол	Міконазол	Sagmel	3,00	27
Дермазол	Кетоконазол	Kusum Healthcare	10,64	30
Дермо-рест	Тіоконазол	Eczacibasi	8,60	8
Екзифін	Тербінафін	Dr. Reddy's	17,50	16
Екзодерил	Нафтифін	Sandoz	17,62	17
Екодакс	Еконазол	Unique	5,85	18
Еконазол	Еконазол	Червона зірка	3,28	18
Залаїн	Сертаконазол	Ferrer	20,23	5
Кандибене	Клотримазол	Merckle	4,42	18
Кандид	Клотримазол	Glenmark	2,94	8
Канестен	Клотримазол	Bayer	9,85	18
Канізон	Клотримазол	Agio	2,52	5
Кетодин	Кетоконазол	Сперко Україна	9,52	25
Кетозорал-Дарниця	Кетоконазол	Дарниця	9,04	30
Кетоконазол-Фітофарм	Кетоконазол	Фітофарм	7,37	20
Клотримазол	Клотримазол	GlaxoSmithKline	3,02	15
Клотримазол	Клотримазол	Elegant India	2,75	18
Клотримазол	Клотримазол	Saika Pharmaceutical	1,73	15
Клотримазол	Клотримазол	Scan Biotek	1,82	10
Клотримазол	Клотримазол	Synmedic Laboratories	2,69	15
Клотримазол	Клотримазол	Борщягівський ХФЗ	2,46	24
Клотримазол-Гексал	Клотримазол	Hexal AG	5,38	8
Клотримазол-Фітофарм	Клотримазол	Фітофарм	2,30	25
Ламізил	Тербінафін	Novartis Pharma GmbH	29,06	25
Ламікон	Тербінафін	Фармак	9,13	21
Мікогель-КМП	Міконазол	Київмедпрепарат	4,46	24
Міконазол	Міконазол	Elegant India	3,85	20
Міконазол-Гексал	Міконазол	Hexal AG	10,75	8
Міконазол-Дарниця	Міконазол	Дарниця	4,54	27
Мікосептин	Ундециленова кислота та її солі	Zentiva	3,98	24
Мікоспор	Біфоназол	Bayer	30,01	25
Міфунгар	Оксиконазол	Zentiva	8,80	25
Нізорал	Кетоконазол	Janssen Pharmaceutica	24,69	21
Повідон-йод	Полівідон-йод	Борщягівський ХФЗ	4,29	22
Тербізил	Тербінафін	Gedeon Richter	19,04	27
Тербінокс	Тербінафін	Unique	16,08	19

Продовження табл.

1	2	3	4	5
Травоген	Ізоконазол	Schering	27,83	20
Ундецин	Ундециленова кислота та її солі	Галичфарм	1,46	20
Фунготек	Тербінафін	FDC Limited	23,85	16
Фунготербін	Тербінафін	Ніжфарм	17,31	17
Цинкундан	Ундециленова кислота та її солі	Галичфарм	1,89	20

няний препарат приходилася 21 пропозиція, на один імпортований — 17. У найбільшому асортименті представлені препарати, активною субстанцією яких є клотримазол. В Україні зареєстровано 12 препаратів, з них 2 вітчизняних. Клотримазол має фунгістатичну дію. У зв'язку з цим препарати рекомендується наносити на уражені ділянки шкіри 2-3 рази на добу. При місцевому застосуванні клотримазол може всмоктуватися і надавати резорбтивну дію. Високий показник (від 18 до 25) у рейтингу пропозицій мали препарати “Кандибене”, “Канестен”, “Клотримазол” (фірма “Elegant India”), “Клотримазол” (Борщагівський ХФЗ), “Клотримазол- Фітофарм”. Більшість із цих препаратів знаходиться в низьковартісній ніші. Препарат “Канестен”, хоча віднесений в середньовартісну нішу, має достатню кількість пропозицій, тому що німецька фірма “Bayer”, яка випускає цей препарат, заслужила добру репутацію.

Великим попитом користувалися препарати “Біфонал” і “Мікоспор”. Вони мали по 25 пропозицій. Мішенню дії біфоназолу — активної субстанції цих препаратів, як і інших азолових похідних, є ергостерин (важливий компонент мембрани грибів), але на відміну від інших похідних азолу біфоназол пригнічує синтез ергостерину на двох етапах його утворення, тому він активніший за інші азолові похідні. Біфоназол добре проникає в уражені шари шкіри і довгостроково затримується в епідермісі після однократного застосування. При зовнішніх аплікаціях погано всмоктується у кров, не має системної дії, характеризується доброю переносимістю [1, 4, 7]. Вітчизняний препарат “Біфонал” відрізняється від імпортованого аналога низькою вартістю. Він у 8 разів дешевше за імпортований препарат “Мікоспор”.

Стабільне положення на ринку займають препарати з активною субстанцією кетоконазол: “Дермазол”, “Нізорал”, “Кетодин”, “Кетозорал-Дарниця”. Ці препарати володіють високою фунгіцидною активністю і вираженою біодоступністю [1, 8]. У цій групі лідирують українські виробники. Вітчизняні препарати мають високий показник у рейтингу пропозицій (від 25 до 30) і значно дешевше за імпортовані.

Препарати з активною субстанцією міконазол (“Гінезол”, “Мікогель-КМП”, “Міконазол” (фір-

ма “Elegant India”), “Міконазол-Дарниця”) чинять протигрибкову дію у відношенні дерматофітів, активні також у відношенні граммпозитивних коків і спороутворюючих граммпозитивних паличок роду *Vacillus*, володіють протизапальною і протиалергічною активністю. Ці препарати користуються попитом, показник у рейтингу пропозицій високий (від 20 до 27), ціна — в межах 3-5 грн.

Препарати “Екодакс” і “Еконазол” (активна субстанція еконазол) мають спектр активності та спектр дії близький до міконазолу. Ці препарати мають високий показник у рейтингу пропозицій (18) і низьку вартість.

Препарат “Міфунгар” (активна субстанція оксиконазол) має високу ліпофільність, що сприяє penetрації антимікотика в епідерміс. Після однократного застосування протигрибкова дія зберігається у шкірі протягом більше 72 годин, застосовується один раз на добу, має також антибактеріальну дію у відношенні граммпозитивних бактерій [6]. Ціна препарату доступна. Препарат користуються попитом, показник у рейтингу пропозицій складає 25.

Препарат “Травоген” (активна субстанція ізоконазол) має широкий спектр дії та високу антигрибкову активність, діє також на граммпозитивні бактерії. Препарат готується на безжировій основі, володіє доброю пенетруючою дією, наноситься на уражені ділянки шкіри 1 раз на добу і, незважаючи на високу ціну (більше 20 грн), користується великим попитом.

Низький показник у рейтингу пропозицій мають препарати “Дермо-рест” і “Залаїн”. Ці препарати недавно зареєстровані в Україні і ще не набули популярності.

Препарати з похідними аліламінів (тербінафін і нафтифін) мають високу фунгіцидну активність у відношенні дерматофітів, дріжджових і цвілевих грибів. Антимікотики володіють кератинотропністю і ліпофільністю, досить швидко надходять у роговий шар шкіри і нігтьові пластинки і довго в них зберігаються. Більшість препаратів цієї групи займають лідируюче положення в рейтингу пропозицій. Кількість пропозицій оптових фірм коливається від 16 до 25. Тільки препарат “Бінафін” мав низький показник (7) у рейтингу пропозицій.

Імпортні мазі з полівідон-йодом “Бетадин”, “Вокадин” мали низький показник у рейтингу пропозицій оптових фірм. Вітчизняний препарат “Повідон-йод” користувався попитом, показник пропозицій оптових фірм складає 22.

У ціновому відношенні становить інтерес порівняння мазей, активними субстанціями яких є похідні азолу та аліламінів, які мають високу фунгіцидну активність, з препаратами, до складу яких входять ундециленова кислота та її солі, що мають слабку дію на гриби. Низька ціна (менше 2 грн) дозволяє препаратам “Ундецин” і “Цинкундан” займати лідируюче положення в рейтингу пропозицій. Таким чином, в умовах низької платоспроможності населення низька ціна фунгіцидних препаратів є важливим чинником з погляду споживача. Внаслідок цього вітчизняні препарати доступні і традиційно мають багато пропозицій на ринку. Однак для багатьох споживачів основним фактором

мотивації при покупці є якість лікарського засобу. Ряд ефективних препаратів імпортного виробництва (“Канестен”, “Мікоспор”, “Міфунгар”, “Нізорал”, “Травоген”, “Екзодерил”, “Ламізил”) мають високий показник у рейтингу пропозицій, хоча більшість із них знаходиться у високоартістичній ніші.

ВИСНОВКИ

1. Ціна препарату і кількість пропозицій оптових фірм є важливими показниками, що характеризують тривалість позицій протигрибкових препаратів на фармацевтичному ринку.

2. Низька платоспроможність населення дозволяє менш ефективним, але відносно недорогим імпортним і вітчизняним препаратам займати лідируюче положення на фармацевтичному ринку.

3. Імпортні препарати, що мають високу терапевтичну ефективність, низьку токсичність і добру переносимість, хоча і досить дорогі, знаходять свого споживача.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Компендиум 2006 — лекарственные препараты / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова. — К.: МОРИОН, 2006. — 2270 с.*
2. Мнушко З.М., Тіманюк І.В., Преснякова В.В. // *Фармац. журн.* — 2006. — №6. — С. 15-21.
3. Разнатовский К.И., Родионов А.Н., Котрехова Л.П. *Дерматомикозы: Руковод. для врачей.* — С.Пб.: ИД СПбМАПО, 2003. — 160 с.
4. Хабиб О.Н. // *Consilium Provisorum.* — 2002. — Vol. 2, №4. — P. 23-27.
5. Bradley M.C., Leidich S., Isham N. et al. // *Mycoses.* — 1999. — Vol. 42. — P. 105-110.
6. Elewski B. E. // *Clin. Microbiol. Rev.* — 1998. — Vol. 11. — P. 415-429.
7. Gupta A.K., Baran R. // *J. of Amer. Acad. of Dermatol.* — 2000. — Vol. 43, №4. — P. 96-101.
8. Gupta A.K., Shear N.H. // *Drug. Saf.* — 2000. — Vol. 22. — P. 33-52.
9. Hecker D. // *J. Medicine.* — 1997. — Vol. 64. — P. 399-405.
10. Herranz P., Garcia J., De Lucas R. et al. // *Brit. J. Dermatol.* — 1997. — Vol. 137. — P. 577-580.
11. Summerbell R.C. // *Dermatol.* — 1997. — Vol. 194. — P. 32-36.

УДК 615.282:615.454.1:616.5-002.828

ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ МАЗИ ДЛЯ МЕСТНОГО ЛЕЧЕНИЯ ДЕРМАТОМИКОЗОВ: АССОРТИМЕНТ, ПРЕДЛОЖЕНИЯ, ЦЕНЫ

Е.Л.Халеева, С.А.Тихонова

Изучена структура потребительского спроса антимикотических мазей с производными азолу и аллиламинов, поливидон-йодом и ундециленовой кислотой. При анализе учитывались два показателя: количество предложений оптовых фирм и средняя цена условной упаковки (массой 15 г), которые отражали спрос препарата на фармацевтическом рынке. Анализ ценовой сегментации антимикотических мазей показал, что отечественные препараты наиболее доступны в ценовом отношении и традиционно имеют много предложений на рынке. Ряд препаратов импортного производства, обладающих высокой терапевтической эффективностью, низкой токсичностью и хорошей переносимостью, занимает лидирующее положение в рейтинге предложений, несмотря на более высокие цены.

UDC 615.282:615.454.1:616.5-002.828

ANTIMYCOTIC OINTMENTS FOR LOCAL TREATMENT OF DERMATOMYCOSES: ASSORTIMENT, OFFERS, PRICES

Ye.L.Khaleeva, S.A.Tikhonova

The structure of the consumer demand for antimycotic ointments with the derivatives of azole and allylamines, polyvidon-iodine and undecylenic acid has been studied. Two indexes were taken into account in the analysis; they were the number of offers by wholesale companies and an average price for the conditional item (with the weight of 15 g), which reflected the demand for a drug at the pharmaceutical market. The analysis of the price segmentation of antimycotic ointments has shown that domestic drugs are the most available in price and their supply is traditionally high at the market. A number of foreign drugs with a high therapeutic efficiency, low toxicity and a good tolerance occupy the leading position in the rating of the offers in spite of their higher prices.

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

УДК 615.015.32:339.13.017

СТАН ВІТЧИЗНЯНОГО РИНКУ МОНОКОМПОНЕНТНИХ ГОМЕОПАТИЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ТА НАПРЯМКИ ЙОГО ОПТИМІЗАЦІЇ

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

Національний фармацевтичний університет

Вперше проведено аналіз стану вітчизняного ринку гомеопатичних монокомпонентних препаратів, визначені його особливості та східні риси відносно Росії, країн Європи та США. На підставі вивчених теоретичних та емпіричних даних розроблено та науково обгрунтовано напрямки розробки єдиної Української номенклатури гомеопатичних лікарських засобів як одного з важливих організаційних аспектів удосконалення та впорядкування вітчизняного ринку гомеопатичних лікарських препаратів.

Стан гомеопатії і гомеопатичної фармації в різних країнах має істотні особливості, обумовлені багатьма причинами. Це і позиція держави стосовно гомеопатії, і сформовані в медицині традиції, і стан нормативно-правової бази, і багато іншого. В Індії гомеопатія має статус державної медицини, що, безумовно, сприяє розвитку і поширенню цього методу. У багатьох країнах розроблені і затверджені законодавчі і нормативні документи, що регламентують функціонування гомеопатичної фармації. Це вимоги до організації процесу виробництва, організації системи контролю якості, спеціальні стандарти проведення клінічних і лабораторних досліджень, вимоги до умов збереження і порядок реалізації гомеопатичних лікарських препаратів та ін. [3].

Як відомо, у радянський час існувала заборона на застосування гомеопатичного методу терапії. Обмеження поширювалися на навчання фахівців цьому методу лікування, на видання професійної і популярної літератури по гомеопатії, на проведення досліджень, на спілкування з міжнародною професійною громадськістю та ін.

Україна першою з республік колишнього СРСР визнала гомеопатію як один з перспективних напрямків розвитку сучасної медицини і фармації, що було відображено Наказом МОЗ УРСР від 03.08.89 р. №165 “Про розвиток гомеопатичного методу лікування в медичній практиці і поліпшення організації забезпечення населення гомеопатичними засобами” [4].

Відносно гомеопатичної фармації цим наказом затверджені:

- “Тимчасове положення про госпрозрахункову гомеопатичну аптеку (відділ)”;
- “Перелік гомеопатичних лікарських засобів, дозволених до виготовлення на фармацевтичних фабриках” (всього 13 настоек та 10 мазей);
- “Тимчасовий перелік гомеопатичних лікарських засобів, що рекомендуються до застосування в гомеопатичній аптеці”, який включає 536 найменувань.

Одна з проблем практичної гомеопатії сьогодні в нашій країні полягає в тому, що цей наказ залишається практично єдиним нормативним документом в області гомеопатії, а наведений у згаданому наказі перелік гомеопатичних препаратів не відображає реальних потреб фахівців у широкому спектрі гомеопатичних лікарських засобів різних потенцій. Порівняльний аналіз асортименту вітчизняного і зарубіжних ринків монопрепаратів показав, що вітчизняна номенклатура гомеопатичних лікарських засобів повинна бути збільшена як мінімум у 1,5-2,0 рази для відображення реальних потреб гомеопатичної медицини [11].

За даними наших обстежень у вітчизняній гомеопатичній практиці застосовується більше 1400 монокомпонентних гомеопатичних лікарських засобів та близько 120 комплексних гомеопатичних препаратів промислового виробництва [2]. При цьому лікарям-гомеопатам та їх пацієнтам необхідні, у першу чергу, монокомпонентні гомеопатичні препарати, що в Україні (як і у більшості країн) готуються екстемпорально у спеціалізованих гомеопатичних аптеках.

Аналіз вітчизняного ринку монокомпонентних гомеопатичних лікарських засобів проводився за номенклатурами гомеопатичних аптек і виробничих фірм. Для українських виробників загальною виявилася наступна тенденція: практично 60% суб'єктів дослідження мають у асортименті значно меншу кількість гомеопатичних монопрепаратів, ніж дозволено до застосування Наказом

Асортимент українських гомеопатичних аптек (в %) (по монокомпонентних гомеопатичних лікарських препаратах)

Назва аптеки	Кількість препаратів в асортименті	Відношення до номенклатури Наказу МОЗ УРСР №165, %
Гомеопатична аптека №12, м. Київ	618	115,29
ЗАТ "Національний гомеопатичний союз", м. Київ	504	94,02
Гомеопатична аптека Попових ТОВ "Попови", м. Київ	462	86,19
Аптека ТОВ "Центр гомеопатії", м. Донецьк	336	62,68
"Одеська гомеопатична аптека"	1405	262,13
Аптека №23, м. Севастополь	304	56,72
Аптека "Фіта", м. Сімферополь	854	159,32
ТОВ "Гомеопатична аптека", м. Харків	506	94,4

МОЗ УРСР від 03.08.89 р. №165. Дані таблиці свідчать, що в ряді аптек навіть дозволений в Україні асортимент використовується тільки частково, не в повному діапазоні. Аналогічна ситуація відзначається й у гомеопатичних аптеках Росії [1].

Асортимент гомеопатичної аптеки визначають наступні фактори: стан доступної сировинної бази регіону, технічні та економічні можливості поширювати асортимент шляхом закупівлі (у т.ч. імпорту) сировини і / або готових лікарських форм і, нарешті, потреби конкретних лікувально-профілактичних установ або окремих лікарів-гомеопатів, що відрізняються внаслідок різних підходів до лікування, переважним використанням визначених терапевтичних схем, застосуванням різних видів гомеопатії, що, у свою чергу, обумовлено приналежністю лікарів до різних шкіл (рис. 1).

Таким чином, асортимент окремої конкретної гомеопатичної аптеки формується у значній залежності від регіональних особливостей і не може бути вичерпним для загальнонаціонального переліку.

Консультації з членами Професійної асоціації лікарів-гомеопатів України дозволили установити, що реально існуюча потреба в якісних моно-

компонентних препаратах у 1,5-2,0 рази більше, ніж допускається у теперішній час. Підтвердженням цього факту є не тільки стан ринків гомеопатичних монокомпонентних лікарських засобів у різних країнах світу, але і наявність у ряді українських аптек асортименту гомеопатичних монопрепаратів, що перевищують дозволена кількість у 1,15-2,62 рази (табл.).

В окремих номенклатурах вітчизняних гомеопатичних аптек представлені препарати рослинного, мінерального і тваринного (у т.ч. нозоди і саркоди) походження. Пропорційне співвідношення їх практично таке ж як і в інших країнах світу (рис. 2). Наприклад, у Великій Британії відносна кількість препаратів рослинного походження становить 65%, препаратів мінерального та хімічного походження — біля 30%, препаратів тваринного (не включені нозоди і саркоди) та іншого походження — біля 5% [14].

Практично всі окремі номенклатури гомеопатичних ліків вітчизняних аптек і фармацевтичних фірм мають однакову структуру, тобто являють собою переліки традиційних назв гомеопатичних препаратів латинською мовою або в російській



Рис. 1. Фактори, що визначають асортимент гомеопатичної аптеки.

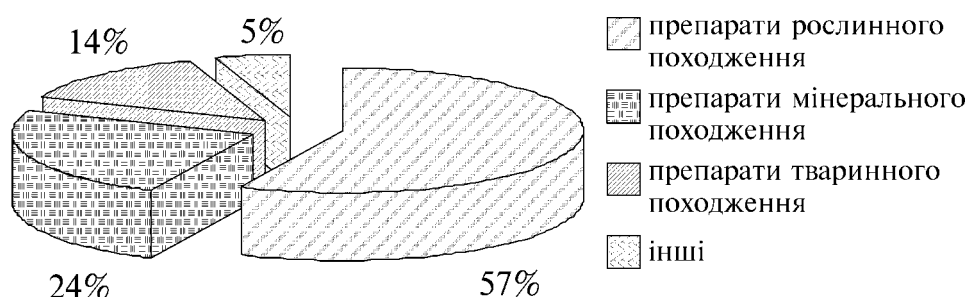


Рис. 2. Співвідношення препаратів різного походження у гомеопатичних аптеках України.

транскрипції та позначення потенцій, що є в наявності. Виключення — номенклатура Одеської гомеопатичної аптеки, що містить коротку додаткову інформацію про вхідну сировину (для рослин це час збору, частини рослини, приналежність до сімейства, для хімічних речовин — формули або вказівки на походження тощо).

В асортименті українських аптек деякі потенції зустрічаються частіше, ніж інші. Як правило, це Х3, Х6, 3СН, 6СН, 12СН, 30СН, 200СН і 1000СН. Але це не є підставою для відмови від виробництва і використання інших потенцій і шкал. Наприклад, у Великобританії найчастіше використовують із сотенної шкали 6СН, 12СН, 30СН і 200СН, а з десяткової — Х6, Х12, Х30. У Франції найбільш розповсюдженими є Х3, Х6, 4СН, 6СН, 7СН, 9СН, 12СН, 15СН і 30СН, оскільки застосування гомеопатичних препаратів у високих потенціях законодавчо заборонене [12, 13, 14].

Вивчення асортименту окремих аптек підтвердило необхідність розробки загального документа, що враховує потреби всіх фахівців-гомеопатів та об'єднує сировинні можливості різних регіонів України. Єдина Українська номенклатура гомеопатичних лікарських засобів створюється як один з найважливіших організаційних аспектів удосконалення та впорядкування вітчизняного ринку гомеопатичних лікарських препаратів.

Однак вносити у структуру єдиної Української номенклатури монокомпонентних гомеопатичних лікарських засобів перелік дозволених до застосування потенцій препаратів, на наш погляд, нецільно. На території колишнього СРСР фахівці-гомеопати, в основному, використовували гомеопатичні препарати в потенціях до 30СН і тільки Київська гомеопатична аптека готувала ліки в потенціях 200СН, 1000СН, а іноді і вище. Під час розробки Наказу МОЗ України №165 намагалися затвердити можливість використання високих гомеопатичних розведень, але для більшості препаратів не вказали в якості дозволених до застосування потенції нижче 30СН — Х3, 3СН, 6СН, 12СН. В результаті перелічені потенції препаратів, звичні для багатьох лікарів-гомеопатів і необхідні для лікування ряду захворювань, виявилися “поза

законом”. Прогресивний для свого часу, Наказ №165 став серйозним обмеженням у практичній роботі багатьох лікарів і провізорів України. Прагнути уникнути повторення аналогічних помилок, ми приділили особливо ретельну увагу вивченню цього питання.

Відомо, що при основних видах гомеопатичної терапії препарати, як правило, використовуються у так званих “базових потенціях”. Величини робочих “базових потенцій” відомі і залежать від того, до якої групи препаратів відноситься даний гомеопатичний лікарський засіб (конституційний препарат, основний антимиазматичний препарат, основний елементарний препарат, системний допоміжний препарат, органний допоміжний препарат, пароксизмальний рослинний препарат). Ці дані цілком можна включити в номенклатуру такої як і вказівку на приналежність до відповідної групи препаратів. Для починаючих лікарів-гомеопатів компактний виклад такої інформації був би корисним. Але в такому випадку ряд проміжних потенцій, що використовуються для допоміжних видів гомеопатичної терапії та у виробництві комплексних гомеопатичних лікарських препаратів, виявився б “не дозволеним до застосування”. Таким чином, ми прийшли до висновку про нецільність включення в Українську номенклатуру гомеопатичних лікарських засобів даних про необхідність використання в медичній практиці і, відповідно, виготовлення в аптеках будь-яких визначених потенцій.

Разом з тим при реалізації гомеопатичних лікарських засобів необхідно враховувати той факт, що значна їх кількість виготовляється з отруйної або сильнодіючої, вогне- та вибухонебезпечної сировини [5, 6, 7, 8, 11, 12, 13].

Щоб виключити можливість випадкового отруєння персоналу фармацевтичного підприємства або аптеки, а також з метою захисту кінцевого споживача, доцільно виділити групу препаратів, вихідна сировина і проміжні розведення для виготовлення яких повинні зберігатися з особливою обережністю. У номенклатурах Російської Федерації і Республіки Беларусь такі препарати виділені в окремі “Списки А” [9, 10].

В Україні порядок обігу наркотичних засобів, психотропних речовин, їх аналогів і прекурсорів регламентується Постановою Кабінету Міністрів України від 06.05.2000 р. №770, а переліки отруйних та сильнодіючих лікарських засобів затверджені Наказами МОЗ України №360 від 19.07.2005 р. та №490 від 17.08.2007 р. [5, 6, 7, 8]. З огляду на важливість проблеми ми вважаємо за доцільне включення в номенклатуру вказівки на необхідність збереження перерахованих видів вихідної сировини і виготовлених з нього проміжних потенцій з особливою обережністю. Незважаючи на фактичне скасування в Україні поняття “Список А”, ми пропонуємо для маркування в номенклатурі цих груп препаратів використовувати заголовну літеру “А” як знак, що попереджає про необхідність обережного використання продукту.

Для виключення можливості випадкового відпуску препаратів з токсичної або сильнодіючої сировини в низьких потенціях, на наш погляд, доцільно врахувати досвід колег зі США і допов-

нити номенклатуру вказівкою потенцій, нижче за які препарати з цих груп не можуть бути реалізовані: без рецепта, по рецепту лікаря і тільки для потреб фармацевтичної промисловості [15].

ВИСНОВКИ

1. Стан українського ринку монокомпонентних гомеопатичних лікарських засобів у теперішній час є незадовільним, асортиментна база препаратів потребує значного розширення.

2. З урахуванням міжнародного досвіду і вимог вітчизняної нормативної бази доцільно включити в Українську номенклатуру коротку інформацію про особливості збереження і реалізації гомеопатичних монокомпонентних препаратів, виготовлених з отруйних або сильнодіючих речовин.

3. Створення сучасної розширеної та удосконаленої Української номенклатури монокомпонентних гомеопатичних лікарських засобів є актуальним і буде сприяти удосконаленню та впорядкуванню вітчизняного ринку гомеопатичних лікарських препаратів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Корвякова О.А. // *Фармація*. — 2000. — №3. — С. 37-39.
2. Лопатинська О.І. *Сучасний стан та перспективи удосконалення технології, стандартизації та забезпечення населення гомеопатичними засобами: Дис. ... канд. фармац. наук: 15.00.01*. — Львів, 2002. — С. 203.
3. Лопатинська О.І. // *Вісник фармації*. — 2005. — №3. — С. 48-50.
4. Наказ МОЗ УРСР №165 від 03.08.1989 р. “Про розвиток гомеопатичного методу лікування в медичній практиці і поліпшення організації забезпечення населення гомеопатичними засобами”.
5. Наказ МОЗ України №490 від 17.08.2007 р. “Про затвердження переліків отруйних та сильнодіючих лікарських засобів”.
6. Наказ МОЗ України №360 від 19.07.2005 р. “Про затвердження правил виписування рецептів та вимог-замовлень на лікарські засоби і вироби медичного призначення, Порядку відпуску лікарських засобів і виробів медичного призначення з аптек та їх структурних підрозділів, Інструкції про порядок зберігання, обліку та знищення рецептурних бланків та вимог-замовлень”.
7. Наказ МОЗ України №44 від 16.03.93 р. “Про організацію зберігання в аптечних установах різних груп лікарських засобів та виробів медичного призначення”.
8. Постанова КМ України №770 від 06.05.2000 р. “Про затвердження переліку наркотичних засобів, психотропних речовин та прекурсорів”.
9. Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь №56 от 25 февраля 1998 г. “О номенклатуре гомеопатических лекарственных средств и порядке их отпуска из аптек”.
10. Приказ Министерства здравоохранения и медицинской промышленности Российской Федерации №335 от 20 ноября 1995 г. “Об использовании метода гомеопатии в практическом здравоохранении” // “Гомеопатический метод лечения и практическое здравоохранение: Сбор. нормативных док. и информ. матер.”. — М.: НОГЦ МЗ МП России, 1996. — С. 160-202.
11. Сергеева О.Ю., Тихонова С.О. // *Фундаментальные естественнонаучные дисциплины как основа гомеопатической медицины*. — Матер. междунар. науч.-практ. конф. — Х., 2005. — С. 46-49.
12. Тихонов А.И., Тихонова С.А., Ярных Т.Г. и др. *Основы гомеопатической фармации*. — Х.: Изд-во НФАУ, 2002. — С. 574.
13. Швабе В. *Гомеопатические лекарственные средства. Руководство по описанию и изготовлению: Пер. с нем. / Под ред. В.И.Рыбака*. — М.: Московское научно-медицинское общество врачей-гомеопатов, 1967. — С. 369.

14. Kayne S. *Homeopathic pharmacy Churchill Livingstone*. — *Edenburgh, 1997*. — P. 252.
15. *The Homoeopathic Pharmacopoeia of the United States*. — *Revision Service*. — *Officinal Compendium from July 1, 1996*. — 2569 p.

УДК 615.015.32:339.13.017

СОСТОЯНИЕ ОТЕЧЕСТВЕННОГО РЫНКА МОНОКОМПОНЕНТНЫХ ГОМЕОПАТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И НАПРАВЛЕНИЯ ЕГО ОПТИМИЗАЦИИ

О.Ю.Сергеева, С.А.Тихонова, А.И.Тихонов, С.В.Хименко
Впервые проведен анализ состояния отечественного рынка гомеопатических монокомпонентных препаратов, определены его особенности и сходные черты относительно России, стран Европы и США. На основании изученных теоретических и эмпирических данных разработаны и научно обоснованы направления создания единой Украинской номенклатуры гомеопатических лекарственных средств как одного из важнейших организационных аспектов усовершенствования и упорядочивания отечественного рынка гомеопатических лекарственных препаратов.

UDC 615.015.32:339.13.017

THE STATE OF DOMESTIC MARKET FOR MONOCOMPONENT HOMOEOPATHIC MEDICINES

O.Yu.Sergeyeva, S.A.Tikhonova, A.I.Tikhonov, S.V.Khimenko
For the first time the analysis of the state of the domestic market for homeopathic monocomponent medicines has been conducted, its peculiarities and similar features with Russia, the European countries and the USA have been determined. The directions for creating the single Ukrainian nomenclature for homeopathic medicines as one of the most important organizational aspects for improving and arranging the domestic market of the homoeopathic medicines have been developed and scientifically grounded on the basis of their theoretical and empiric data studied.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ФАРМАКОЛОГІЯ

Рекомендована д.м.н., професором І.М.Риженко

УДК 615.322:615.212.3

ВИВЧЕННЯ АНАЛГЕТИЧНОЇ ТА ЖАРОЗНИЖУЮЧОЇ АКТИВНОСТІ ЕКСТРАКТІВ З НАДЗЕМНОЇ ЧАСТИНИ БУРЯКА ЗВИЧАЙНОГО

І.В.Сенюк

Національний фармацевтичний університет

Досліджено аналгетичну та жарознижуючу активність екстрактів, одержаних з надземної частини буряка звичайного (*Beta vulgaris*). Визначена помірна аналгетична та жарознижуюча активність деяких екстрактів, яка ймовірно, пов'язана з вмістом флавоноїдних сполук, що входять до складу БАР екстрактів. Встановлена дія екстрактів щодо одночасного прояву вивчених фармакологічних ефектів.

Використання рослин з лікувальною метою розпочалося з глибокої давнини і до теперішнього часу займає важливе місце в терапії різних захворювань. Це обумовлено суттєвими перевагами фітотерапії в порівнянні з синтетичними лікарськими засобами. Однією з основних переваг є низька частота побічних явищ. Крім того, рослинна сировина є найбільш дешевим і доступним джерелом отримання лікарських засобів. Детальне вивчення хімічного складу, фармакологічних властивостей, а також клінічні випробування рослинних екстрактів дозволяють щорічно впроваджувати в практику нові високоефективні лікарські засоби рослинного походження [4, 5]. Дані факти стали підставою для проведення експериментальних досліджень з вивчення фармакологічної дії такої рослини як буряк звичайний. Ця розповсюджена рослина зацікавила нас у дешевому отриманні сировини (широко культивується в Україні) та у її використанні в народній медицині [1]. У попередніх експериментах нами була встановлена виражена антиексудативна активність деяких екстрактів з надземної частини буряка звичайного, що пов'язано з вмістом флавоноїдів у сировині [3]. Літературні дані свідчать, що флавоноїди спроможні також проявляти знеболюючу дію та знижувати температуру тіла [7-13]. У зв'язку з цим метою наших експериментальних досліджень було вивчення аналгетичної та жарознижуючої активності.

Матеріали та методи

Об'єктами експериментальних досліджень стали сухі та рідкі екстракти з гички буряка звичайного, отримані на кафедрі фармакогнозії НФаУ під керівництвом професора В.М.Ковальова, умовно позначені шифрами 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 та 8.

Екстракт буряка звичайного №1 одержаний з висушеної надземної частини рослини шляхом водного екстрагування. Проведений фітохімічний аналіз екстракту дозволив встановити його діючі речовини: кумарини (умбеліферон, ізоскопалетин, скопалетин, дафноретин); флавоноїди (похідні флавону та флавонолу); оксикоричні кислоти (хлорогенова та неохлорогенова кислоти); вуглеводи: фруктоза, глюкоза, сахароза, а також полісахаридний комплекс нерегулярної будови, який складається з залишків глюкози, галактози, арабінози, рамнози, галактуронової кислоти та арабіногалактина; органічні кислоти (шавлева, яблучна, лимонна); вільні амінокислоти (аланін, валін, гліцин, тирозин, аспарагін, глутамін, лейцин, ізолейцин, аспарагінова кислота, α -аміномасляна кислота); бетаїн та бетанін, а також вітаміни С та групи В. Екстракт №2 був одержаний з сухої сировини шляхом екстракції 85% етанолом. Основною діючою речовиною є полісахаридний комплекс, що є гетерополісахаридом нерегулярної будови. Екстракт №3 був одержаний з сухої сировини шляхом екстракції 85% етанолом з подальшою очисткою алюмінію оксидом (Al_2O_3). Така технологія дала можливість значно знизити вміст поліфенольних сполук, пігментів та виділити очищений полісахаридний комплекс (80% по відношенню до інших складових рослинного екстракту). Екстракт №4 був виділений з висушеної гички буряка, обробленої 30% спиртом. Це дозволило зменшити вміст полісахаридів та підвищити вміст поліфенольних сполук (кумаринів, флавоноїдів та оксикоричних кислот). Екстракт

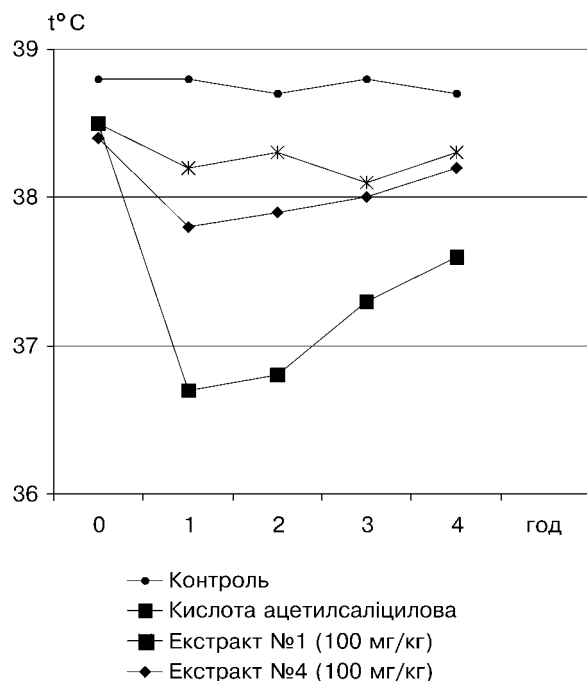


Рис. Жарознижуюча активність найбільш активних екстрактів буряка звичайного.

№5 був одержаний з віджатого соку, його діючі речовини осаджувались додаванням 85% спирту з подальшим випарюванням до повного видалення рідкої фази. Дана витяжка містить полісахаридний комплекс з домішками поліфенольних сполук. Екстракт №6 — сума пектинових речовин, виділених з гички буряка звичайного. Екстракт №7 (рідкий екстракт) був одержаний екстрагуванням 85% спиртом сухих листків з подальшим випарюванням. З діючих речовин переважають поліфенольні сполуки. З гички буряка звичайного також виділена індивідуальна речовина — бетаїн (екстракт №8).

Дослідження анальгетичної дії проводили на моделі оцтових корчів на білих щурах масою 120-160 г. Корчі викликали внутрішньоочеревинним введенням 0,75%-ного розчину оцтової кислоти в дозі 1 мл на 100 г маси тіла тварини [6].

Підрахунок кількості корчів вели через 15 хвилин після введення оцтової кислоти протягом 30 хвилин. Досліджувані екстракти вводили перорально в дозах 10, 50, 100 і 200 мг/кг за 30 хв до введення хімічного подразника. Ступінь зменшення кількості корчів у тварин в порівнянні з контролем послужив показником анальгетичної активності рослинних екстрактів. Анальгетичну активність екстрактів порівнювали з анальгіном.

Жарознижуючу активність вивчали на моделі молочної лихоманки у щурів масою 120-170 г. Прокип'ячене, знежирене та охоложене до 37°C молоко вводили внутрішньом'язово з розрахунку 1 мл на 100 г маси тварини [2]. Рослинні екстракти у дозах 10, 50, 100, 200 мг/кг та еталонний препарат (ацетилсаліцилову кислоту) вводили пер-

орально на тлі максимального підвищення температури: при лихоманці, викликаній уведенням молока, — через 4 год.

Температуру тіла вимірювали у прямій кишці за допомогою електротермометра ТПЕМ-1 щогодини протягом 5 год після максимального підвищення температури.

Активність розраховували за формулою:

$$A = \frac{B - C}{B} \times 100\%$$

де: А — зниження температури за дії екстракту в порівнянні з контролем у %;

В — зміна температури тіла щурів контрольної групи в порівнянні з фоном, t°C;

С — зміна температури тіла щурів дослідної групи в порівнянні з початковим фоном, t°C.

Результати та їх обговорення

Дані, отримані експериментальним шляхом по виявленню анальгетичної активності екстрактів, наведені в табл.

Аналіз отриманих результатів показав, що екстракти, які були виділені з гички буряка звичайного, проявляли анальгетичну дію, знижуючи кількість корчів у середньому на 5,1-44,0% у порівнянні з контролем, але поступалися анальгетичному ефекту препарату порівняння — анальгіну (56,0%). Так, екстракт №1 у всіх дозах пригнічував подразнюючу дію оцтової кислоти на 22,0-42,0%, але найбільш ефективною виявилася доза 100 мг/кг (анальгетична активність склала 42,0% у порівнянні з контролем). Ймовірно, що анальгетична активність екстракту №1 викликана наявністю поліфенольних сполук (похідних флавонолу, флавонолу та оксикоричних кислот), які входять до складу БАР екстракту. Окрім того відмічена тенденція до зниження анальгетичної активності зі збільшенням дози до 200 мг/кг (27%). Аналіз даних з вивчення анальгетичної активності екстрактів №2 та №3 показав, що у всіх дозах вони проявляли незначну пригнічуючу дію на подразнюючий ефект оцтової кислоти (анальгетична активність знаходилася в межах від 5,1 до 21,0%). Ці екстракти містять полісахаридний комплекс нерегулярної будови, а екстракт №2, окрім полісахаридного комплексу, містить домішки фенольних сполук, що, ймовірно, обумовлювало незначне збільшення анальгетичної активності (10,0-21,0%) в порівнянні з екстрактом №3, активність якого склала у всіх досліджуваних дозах 5,1-15,0%. Екстракт №4 проявляв помірну анальгетичну активність. Найбільша активність даного екстракту виявлена в дозі 100 мг/кг і склала 38,0% в порівнянні з контролем. Введення екстракту №4 у дозах 10 та 50 мг/кг на показники анальгетичної активності істотного впливу не мало (відповідно 22,3% і 10,5%). У дозі 200 мг/кг виявлена тенденція до підсилення зниження даної активності екстракту №4 (26,6%).

Аналгетична активність екстрактів буряка звичайного (n = 5)

№№ екстрактів	Доза, мг/кг	Кількість корчів		Зниження кількості корчів, %
		M ± m	довірчий інтервал при P ≤ 0,05	
№1	10	24,4±2,5	18,3÷30,5	22,0
	50	21,0±1,8	16,6÷25,4	30,0
	100	17,4±1,4*	14,0÷20,8	42,0
	200	17,4±1,4*	15,0÷28,8	27,0
№2	10	23,3±3,3	28,5÷30,1	2,5
	50	24,6±3,8	15,3÷33,9	18,0
	100	27,0±3,0	19,6÷24,35	10,0
	200	23,7±3,2	15,9÷31,54	21,0
№3	10	25,5±1,3	22,3÷28,7	15,0
	50	27,0±1,8	22,6÷31,4	10,0
	100	28,5±2,7	21,9÷35,1	5,1
	200	26,7±1,6	22,8÷30,6	11,2
№4	10	23,3±2,3	17,7÷28,9	22,3
	50	26,8±1,7	22,6÷31,0	10,5
	100	18,6±2,7*	12,0÷25,2	38,0
	200	22,2±1,4	18,8÷25,6	26,0
№5	10	23,4±1,2	20,5÷26,3	2,0
	50	27,0±3,6	19,0÷35,8	10,0
	100	26,4±3,3	18,3÷34,5	12,0
	200	31,2±1,0	28,7÷33,6	0
№6	10	31,5±2,4	25,7÷37,3	0
	50	32,1±2,1	27,09÷37,2	0
	100	33,4±0,8	31,4÷35,4	0
	200	34,5±2,2	29,1÷44,9	0
№7	10	32,0±2,2	26,6÷37,4	0
	50	33,7±1,5	30,0÷37,4	0
	100	35,0±1,8	30,6÷39,4	0
	200	33,4±2,7	26,8÷40,0	0
№8	100	16,8±3,4*	8,5÷25,1	44,0
Анальгін	50	13,2±1,2*	10,5÷16,1	56,0
Контроль		30,0±2,3	24,4÷35,67	100

Примітка: * — розбіжність статистично достовірна по відношенню до контролю ($P \leq 0,05$); n — кількість тварин у групі.

Скринінгове дослідження екстрактів, виділених з гички буряка звичайного, дозволило виявити такі екстракти, які зовсім не пригнічували подразнюючу дію оцтової кислоти (екстракти №6, 7). Низький аналгетичний ефект проявляв також екстракт №5 (2,0-12,0%). Екстракт №8 у дозі 100 мг/кг проявив максимальну аналгетичну активність (44% у порівнянні з контролем).

Таким чином, проведені експериментальні дослідження по вивченню аналгетичної активності в ряду екстрактів, виділених з гички буряка звичайного, дозволили встановити, що екстракти №1, 4, 8 володіють помірною аналгетичною дією в дозі 100 мг/кг, знижуючи кількість корчів тварин відповідно на 42,0%, 38% та 44%, при цьому вони незначно поступались активності референс-препарату анальгину (56,0%).

Результати отриманих експериментальних даних щодо виявлення жарознижуючої активності досліджуваних екстрактів наведені на рис.

Проведені дослідження показали, що деякі досліджувані екстракти проявляли помірну жаро-

знижуючу дію. Так, екстракт №1 у дозі 100 мг/кг через 1 год після введення викликав зниження температури тіла тварин на 0,7°C, а через 2 год температура тіла підвищувалася на 0,2°C (зниження температури тіла тварин склало 0,5°C в порівнянні з початковим значенням температури), через 3 год зниження температури тіла залишилося на тому ж рівні (0,5°C). Через 4 год температура тіла тварин підвищувалася: зниження температури в порівнянні з початковою величиною складало 0,3°C. Слабким апірогенним ефектом володіли екстракти №4 та №8 у дозі 100 мг/кг. Зниження температури тіла тварин при введенні даних екстрактів практично порівнюване зі зниженням температури при введенні екстракту №1. Через 1 год після введення екстракту №4 та №8 максимально знижували температуру (відповідно на 0,6°C та 0,4°C в порівнянні з початковою величиною). У подальші інтервали часу (3, 4 год) температура тіла тварин поступово підвищувалася та досягала початкових значень (зниження температури складало 0,2°C).

Експериментальні дані по вивченню жарознижуючої активності екстрактів №2, №3, №5, №6 та №7 показали, що зниження температури тіла тварин за 4 год складало 0,1-0,2°C, що порівнювано зі значеннями контрольної групи тварин (0,1°C). Кислота ацетилсаліцилова проявляла високу жарознижуючу активність: через 1 год після введення викликала зниження температури на 1,8°C, через 2 години — на 1,7°C, а через 4 год температура тіла тварин підвищувалася і різниця з початковим значенням температури складала 0,9°C.

Таким чином, екстракти №1 та №4, проявляючи помірну жарознижуючу дію, поступаються синтетичному препарату порівняння — кислоті ацетилсаліциловій.

ВИСНОВКИ

1. Вивчення анальгетичної активності дозволило встановити, що екстракти №1,4,8 проявляють помірний анальгетичний ефект і незначно поступаються активності препарату порівняння анальгін.

2. Використання екстрактів №1 та №4 з буряка звичайного призводило до помірного жарознижуючого ефекту, поступаючись референс-препарату — кислоті ацетилсаліциловій.

3. Доведена тенденція екстрактів №1 та №4 щодо одночасної анальгетичної та жарознижуючої активності, ймовірно, пов'язана з вмістом флавоноїдних сполук, що входять до складу БАР даних екстрактів, одержаних з надземної частини буряка звичайного.

ЛІТЕРАТУРА

1. Буренин В.И., Пивоваров В.Ф. Свекла. — С.Пб., 1998.
2. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекоменд. / За ред. чл.-кор. АМН України О.В. Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — 528 с.
3. Сенюк І.В. // Вісник фармації. — 2007. — №2 (50). — С. 62-65.
4. Сернов Л.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии. — М., 2000. — 352 с.
5. Универсальная энциклопедия лекарственных растений / Сост. И.Путырский, В.Прохоров. — Мн: Книжный дом; М.: Махаон, 2000. — 656 с.
6. Cashin C.H. // J. Pharm. Pharmacol. — 1977. — Vol.29. — P.330-336.
7. Insel P.A. Analgesic-antipyretic and antiinflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. In: Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics. 9th ed. — McGraw-Hill, 1996. — P. 617-657.
8. Lapin S.L., Auden S.M., Goldsmith L.J., Reanolds A. // Paediatric Anaesth. — 1999. — №9. — P. 299-304.
9. Middieton E. // Int. J. Pharmacognosy. — 1996. — Vol.34, №5. — P. 344-348.
10. Middleton E.J. // Adv. Exp. Med. Biol. — 1998. — Vol. 439. — P. 175-182.
11. Pacht J. Metabolism and nutrition (in Czech). In: Konigova, R. (Ed) Complex treatment of burns (in Czech). — Praha: Grada Publishing, 1999. — P. 265-281.
12. Simankovd E. // Anesteziol. a Neodkladna pece. — 1999. — №10. — P. 54-59.
13. Sturma J. Anaesthesia of extensiuve burns (in Czech). In: Snigovd R. (Ed) Complex treatment of burns (in Czech). — Praha: Grada Publishing, 1999. — P. 217-223.

УДК 615.322:615.212.3

ИЗУЧЕНИЕ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ И ЖАРОПОНИЖАЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ ЭКСТРАКТОВ ИЗ НАДЗЕМНОЙ ЧАСТИ СВЕКЛЫ ОБЫКНОВЕННОЙ

И.В.Сенюк

Изучена анальгетическая и жаропонижающая активность экстрактов, полученных из надземной части свеклы обыкновенной (*Beta vulgaris*). Определена умеренная анальгетическая и жаропонижающая активность некоторых экстрактов, которая, вероятно, связана с содержанием флавоноидных соединений, входящих в состав БАВ экстрактов. Установлено действие экстрактов к одновременному проявлению изучаемых фармакологических эффектов.

UDC 615.322:615.212.3

THE STUDY OF ANALGETIC AND ANTIPYRETIC ACTIVITIES OF THE EXTRACTS FROM BEET OVERGROUND PART

I.V.Senyuk

The analgetic and antipyretic activities of the extracts from beet overground part (*Beta vulgaris*) have been studied. A moderate analgetic and antipyretic activities of some extracts related with the content of flavonoid compounds, which are in the BAS composition of the extracts, have been determined. The action of the extracts to the simultaneous revealing of the pharmacological effects studied has been proven.

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

УДК 615.28.9:615.456].012

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН НА АНТИМІКРОБНУ ДІЮ КОМБІНОВАНОГО ІН'ЄКЦІЙНОГО ПРЕПАРАТУ

В.О.Шевченко, Н.Ю.Шевельова, С.О.Тихонова, А.О.Шевченко

Національний фармацевтичний університет

Проведено комплекс мікробіологічних досліджень з метою вивчення антимікробної активності комбінованого ін'єкційного лікарського засобу на основі сульфаметоксазолу та триметоприму. Проаналізовано вплив компонентів на антимікробну активність препарату.

Особлива роль у терапії захворювань органів дихання належить комбінованому сульфаніламідному препарату, що складається із сульфаметоксазолу та триметоприму.

Фармакологічний ефект даної комбінації обумовлений подвійною дією препарату, що блокує метаболізм бактерій. Сульфаметоксазол порушує синтез дигідрофолієвої кислоти в бактеріальних клітинах, а триметоприм перешкоджає перетворенню дигідрофолієвої кислоти на тетрагідрофолієву. Перевага комбінації триметоприму із сульфаметоксазолом пояснюється їх однаковою швидкістю елімінації. Високі концентрації препарату створюються у тканинах легень, нирок, передміхурової залози, у спинномозковій рідині, жовчі, кістах [2, 6, 15, 18].

Препарат активний у відношенні більшості грампозитивних мікроорганізмів: коків — *Staphylococcus* spp. (у тому числі продукуючих пеніциліназу), *Streptococcus* spp. (у тому числі *Streptococcus pneumoniae*); бактерій — *Corynebacterium diphtheriae*; грамнегативних мікроорганізмів: коків — *Neisseria gonorrhoeae*; бактерій — *Escherichia coli*, *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Proteus* spp., *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Yersinia* spp., *Vibrio cholerae*, *Haemophilus influenzae*; анаеробних неспоруючих бактерій — *Bacteroides* spp; у відношенні *Chlamydia* spp. [8, 11, 16].

Крім високої ефективності при інфекційно-запальних захворюваннях дихальних шляхів, викликаних чутливими до препарату мікроорганізмами (гострий бронхіт, загострення хронічного бронхіту, пневмонія, емпієма плеври, абсцес легені), препарат показаний для лікування фарингіту, тонзиліту, отиту, респіраторних інфекцій, пієлонефриту, циститу, уретриту, простатиту, захворювань ШКТ, ранових і хірургічних інфекцій [14, 17].

У перелік життєво важливих лікарських засобів (Essential Drugs List), що рекомендуються ВООЗ, відсутність яких створює реальну небезпеку для життя пацієнтів, ввійшли парентеральні форми комбінації сульфаметоксазолу та триметоприму для пацієнтів, для яких неможлива оральна терапія [2, 5].

Тому особлива увага приділялась розробкам композицій триметоприму із сульфаніламидами для парентерального застосування та одержання їх розчинних форм [10, 19].

Мала розчинність сульфаніламідних сполук у воді робить їх непридатними для парентерального введення та ускладнює їх фармакологічні дослідження та застосування. Переведення цих сполук у форму розчинів вимагає вивчення різних підходів до вирішення цієї проблеми.

Одним зі шляхів поліпшення розчинності є застосування речовин різної хімічної природи. Найбільш часто для підвищення розчинності використовують циклодекстрини, полівінілпіролідон, пропіленгліколь, етанол, гліцерин, поліетиленгліколь (ПЕГ 300 або ПЕГ 400), а також можливість розчинення сульфаніламідних сполук у присутності лугів і солей неорганічних і органічних кислот [9, 13].

Хімічна стабільність розчину досягається введенням у нього допоміжних речовин, що запобігають гідролітичному розкладанню основних компонентів розчину, випадання осадів і інших негативних процесів. Допоміжні речовини можуть виконувати функції стабілізаторів, антиоксидантів, комплексоутворювачів, солюбілізаторів. Одним з розповсюджених методів стабілізації ін'єкційних розчинів є використання суміші неводних розчинників [4, 12].

З урахуванням усіх факторів при розробці складу і технології комбінованого лікарського засобу на основі сульфаметоксазолу та триметоприму нами була використана композиція співрозчинників: вода — пропіленгліколь у співвідношенні (55:45) для розчинення триметоприму, одержання розчину сульфаметоксазолу у вигляді його натріє-

Таблиця 1

Дослідження антибактеріальної активності комбінованого препарату у порівнянні з референс-препаратом “Бісептол-480” в умовах *in vitro* на музейних штаммах мікроорганізмів

Препарат	МБстК / МБцК, мкг/мл		
	Тест-культури бактерій		
	S.aureus ATCC 25293	E.coli ATCC 25922	B.subtilis ATCC 6633
Комбінований препарат	62/500	15/125	>2000/—
Бісептол-480	62/500	62/250	>2000/—

вої солі з наступною її стабілізацією натрієм метобісульфітом і натрієм едетатом.

Метою нашої роботи стало вивчення антимікробної активності розробленого парентерального лікарського засобу у вигляді розчину в ампулах. Вивчення антибактеріальної активності препарату проводилося на базі кафедри мікробіології НФаУ доцентом Н.Ю.Шевельовою під керівництвом проф. І.Л.Дикого.

Експериментальна частина

Об’єктом дослідження був розчин для ін’єкцій, що містить сульфаметоксазол та триметоприм в ампулах по 5 мл. Референтним препаратом був обраний “Бісептол-480” (розчин для ін’єкцій, 5 мл) виробництва Варшавського фармацевтичного заводу “Польфа”, який є аналогом за вмістом діючих речовин.

З даних літератури [6, 7, 10] відомо, що комбінація сульфаметоксазолу і триметоприму забезпечує бактерицидну активність препаратів відносно грамнегативних і грампозитивних мікроорганізмів, у тому числі стійких до сульфаніламідів. Саме тому препарати, створені на основі сульфаметоксазолу у поєднанні з триметопримом, виявляють широкий спектр хіміотерапевтичної активності.

У наших дослідах, які проводились в умовах *in vitro*, вибір мікробного спектра обґрунтовувався літературними даними щодо чутливості збудників до дії комбінації сульфаметоксазолу і триметоприму (75% чутливих штамів у виді). Відповідно до Методичних рекомендацій ДФЦ МОЗ України [1, 8] в якості тест-культур мікроорганізмів використовували 9 штамів умовно патогенних бактерій, серед яких були як референс-штами *Staphylococcus aureus* ATCC 25923; *Escherichia coli* ATCC

25922, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, отримані з Американської колекції типових культур (American Type Culture Collection — ATCC), так і клінічні штами бактерій, вилучені від хворих на кишкові і гнійно-запальні захворювання — *Escherichia coli* 77, *Proteus vulgaris* 123, *Proteus mirabilis* 023, *Enterobacter cloacae* 78, *Klebsiella pneumoniae* 18141, *Streptococcus mitis* 12.

Порівняльну оцінку антимікробної дії розробленого препарату та референс-препарату “Бісептол-480” здійснювали за допомогою методу дворазових серійних розведень у рідкому поживному середовищі, який на сьогоднішній день визнаний як кількісний і найбільш точний [1, 3].

Для характеристики активності препаратів використовували такі показники як МБстК (мінімальна бактериостатична концентрація, за якої пригнічується ріст бактерій), яка визначалась візуально у наскрізному світлі за останньою пробіркою за відсутності видимого росту мікробних клітин, а також МБцК (мінімальна бактерицидна концентрація), для визначення якої здійснювали посіви з пробірок з видимою відсутністю росту тест-мікроба на відповідні тверді середовища.

Результати та їх обговорення

Результати порівняльного дослідження антибактеріальної активності обраних об’єктів представлені в табл. 1, 2.

Як видно з даних табл. 1, 2, розроблений препарат на основі сульфаметоксазолу та триметоприму виявляє порівняну з “Бісептолом-480” бактериостатичну і бактерицидну дію відносно штамів *S.aureus* ATCC 25293, *B.subtilis* ATCC 6633, *E. Coli* 77, *P. Mirabilis* 023, *E. Cloacae* 78, *K. Pneumoniae* 18141, *S. Mitis* 12. Разом із зазначеним привертає увагу більша вираженість (у 2 рази за бактериостатичним і бактерицидним ефектами) антимікробної дії запропонованого препарату порівняно із референтним відносно штамів *E.coli* ATCC 25922 і *P. Vulgaris* 123.

Отримані дані дозволяють зробити висновок, що представлені зразки нової лікарської форми комбінації сульфаметоксазолу і триметоприму за антимікробною активністю не поступаються відомому препарату “Бісептол-480”, який на сьогоднішній день застосовується у практичній медицині. Запропонований склад допоміжних речовин та оригінальна технологія, застосована при виготовленні комбінованого препарату, не лише не

Таблиця 2

Дослідження антибактеріальної активності комбінованого препарату у порівнянні з референс-препаратом “Бісептол-480” в умовах *in vitro* на клінічних штаммах мікроорганізмів

Препарат	Тест-культури бактерій, МБстК/МБцК, мкг/мл					
	E. coli 77	P. vulgaris 123	P. mirabilis 023	E. cloacae 78	K. pneumoniae 18141	S. mitis 12
Комбінований препарат	0,5/1,8	15/31	62/250	0,3/0,9	0,9/3,5	>2000/—
Бісептол-480	0,5/1,8	31/62	62/250	0,3/0,9	0,9/3,5	>2000/—

зменшують специфічну дію препарату порівняно з референтним, але й сприяють посиленню його антимікробної активності відносно тих штамів мікроорганізмів, які є збудниками досить широкого кола інфекційних уражень.

ВИСНОВКИ

1. Проведені дослідження антимікробної активності розробленого комбінованого лікарського

засобу для парентерального застосування показали, що препарат володіє вираженою антимікробною активністю і є ефективним засобом для антибактеріальної терапії.

2. Встановлено, що допоміжні речовини, які входять до складу препарату, потенціюють антимікробну активність комбінації сульфаметоксазолу з триметопримом.

ЛІТЕРАТУРА

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекоменд. / За ред. чл.-кор. АМН У О.В. Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — 528 с.
2. Ко-тримоксазол и ципрофлоксацин: аспекты антибактериальной терапии // Ремедиум. — 2000. — №12. — С. 84-85.
3. Методические указания по применению унифицированных методов определения чувствительности микроорганизмов к химиотерапевтическим препаратам / МЗО СССР. — М., 1999. — 31 с.
4. Пат. 743917 Австралия, МПК⁶ А 61 К 009/14. Compositions comprising microparticles of water-insoluble substances — Research Triangle Pharmaceuticals Ltd., Parikh Indu, Selvaraj Ulagaraj (Австралия). — №200034049. — Заявл. 10.05.2000. Оpubл.: 07.02.2002. — 6 с.
5. Пат. 2162497 Россия, А 61 К 9/20, А 61 Р 31/04. Твердая лекарственная форма на основе сульфаметоксазола и триметоприма / ОАО "Биосинтез" (Россия). — №2002113960/15. — Заявл.: 28.05.2002. Оpubл.: 10.01.2004. — 7 с.
6. Пат. 4705803 США, МПК⁷ А 61 К 031/335; А 61 К 031/135. Injection solution containing trimethoprim, sulfadimidine, sulfathiazoline and N-(2-amino-3,5-dibromo-benzyl)-N-methyl-cyclohexylamine hydrochloride — Boehringer Ingelheim vetmedica GmbH. — №09/25468. — Заявл.: 25.02.1998. Оpubл.: 12.05.2000; НПК 514/386. — 9 с.
7. Пат. 6159999 США, МПК⁷ А 61 К 31/425. Antimicrobial and antiseptic methods using antimicrobial composition. — Kurita Water Industries Ltd., Yagi Minoru, Aoki Tetsuya. — №09/216726. — Заявл.: 21.12.1998. Оpubл.: 12.12.2000; НПК 514/372. — 8 с.
8. Подейская Е.Н. Комбинированные антибактериальные препараты на основе производных сульфаниламида и диаминопиримидина / Новые лекарственные препараты. Сб. трудов ВНИХФИ. — М., 1999. — С. 94-104.
9. Реєстр лікарських засобів України, 2000 р.: Офіційне видання / За ред. О.В. Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — 792 с.
10. Солдатенков А.Т., Коледина Н.М., Шендрюк И.В. Основы органической химии лекарственных веществ. 2 изд. испр. и доп. — М.: Мир, 2003. — 191 с.
11. Яковлев С.В. Клиническая химиотерапия бактериальных инфекций. — М.: Ньюдиамед, 1998. — 119 с.
12. Allegra L., Blasi F., Cosentinil R. et al. // Eur. Respir. J. — 1998. — 12 (Suppl. 28). — 2313 p.
13. Dagan R., Klugman K.P., Craig W.A., Baquero F. // J. Antimicrob. Chemother. — 2001. — №47. — P. 129-140.
14. Eller J., Ede A., Schaberg T. et al. // Chest. — 1998. — №113. — P. 1542-1548.
15. Goh S.K., Johan A., Cheong T.H., Wang Y.T. // Ann. Acad. Med. Singapore. — 1999. — №28. — P. 476-480.
16. Jouyban A., Khoubnasabjafari M., Chan Hak-Kim et al. // Chem. and Pharm. Bull. — 2002. — №1. — P. 21-25.
17. Molina M., Raschi A., Vallejo S., Yamin L. // Acta farm. bonaerense. — 2001. — №2. — P. 109-114.
18. Rote Liste. Arzneimittel Verzeichnis des Bundesverbandes der pharmazeutischen Industries e V. (BPI). — Ecv. edito cantor. — Aulendorf / wurtt. — 1999. — №78012. — P. 59-63.
19. Van V., Krikilion G., Rosier J., De Spiegeleer B. // Drug Dev. and Ind. Pharm. — 2001. — Vol. 27, №8. — P. 885-892.

УДК 615.28.9:615.456].012

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ НА АНТИМИКРОБНОЕ ДЕЙСТВИЕ КОМБИНИРОВАННОГО ИНЪЕКЦИОННОГО ПРЕПАРАТА

В.А.Шевченко, Н.Е.Шевелева, С.А.Тихонова, А.А.Шевченко
Проведен комплекс microbiологических исследований с целью изучения антимикробной активности комбинированного инъекционного лекарственного средства на основе сульфаметоксазола и триметоприма. Проанализировано влияние компонентов на антимикробную активность препарата.

UDC 615.28.9:615.456].012

STUDY OF INFLUENCING MATTERS ON ANTIMICROBIAL ACTION OF THE COMBINED INJECTION PREPARATION

V.A.Shevchenko, N.Ye.Sheveleva, S.A.Tikhonova, A.A.Shevchenko
The complex of microbiological researches is conducted with the purpose of study of antimicrobial activity of combined of injection medication on the basis of sulfamethoxazole and trimethoprim. Influence of components is analyzed on antimicrobial activity of preparation.

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

УДК 615.273.5:615.322:615.451.16:582.734.4

ГЕМОСТАТИЧНА ДІЯ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН ОЖИНИ СИЗОЇ

Л.В.Лук'янова, В.А.Волковой

Національний фармацевтичний університет

У статті викладені результати дослідження впливу пагонів, листя, плодів ожини сизої на систему гемостазу. Було виявлено, що в механізмі гемостатичної дії активний тромбоцитарний компонент відсутній. Тривалий прийом пагонів ожини сизої в дозі, яка в 50 разів перевищує ED_{50} , призводить до гіпокоагуляції. Отримані результати узгоджуються з даними літератури та підтверджують можливість одержання нового гемостатичного засобу.

Багатий хімічний склад робить ожину цінним лікувально-профілактичним засобом [12, 22]. Рослина містить вітаміни С, В, К, органічні кислоти, дубильні речовини, калій, залізо та використовується як кровоспинний засіб, при розладах нервової системи, особливо при істеричних нападах [1, 5, 9, 10, 25].

Мета даної роботи — вивчення впливу ожини сизої на систему гемостазу, виявлення деяких механізмів гемостатичної дії та можливих ускладнень при її передозуванні.

Експериментальна частина

Час кровотечі визначали за методом [2, 13, 14], який полягає в тому, що експериментальній тварині (білі щури) робили надріз хвоста й занурювали в пробірку з певною кількістю підігрітої води, після чого визначали час кровотечі та кількість крові, що втратила тварина. Підрахунок тромбоцитів у периферичній крові робили в камері Горяєва з використанням у якості розчинної та гемолізуючої рідини 1% розчин оксалату амонію [4, 16]. При підрахунку використовували мікроскоп з фазовоконтрастною приставкою. Спонтанну агрегацію тромбоцитів вивчали за допомогою електронної мікроскопії. Оцінку агрегаційної здатності тромбоцитів проводили шляхом підрахунку кількості агрегатів, кількості вибухів і відростків, що характеризують процес активування тромбоцитів. Час зсідання крові досліджували методами [4, 13, 14].

Мікрокоагуляційний тест, що відображає динаміку утворення та інактивації тромбіну, виконували за методикою [3, 17, 18]. З цієї метою 0,1 мл стабілізованої цитратом крові змішували з 2 мл 0,222% розчину кальцію хлориду, у результаті чого утворювалася гемолізат-кальцієва суміш, у

якій починався процес активації протромбіну і перетворення його на тромбін. Цю суміш у різний термін (протягом перших 10 хв досліджували через кожні 2 хв, потім через кожні 10 хв) додавали до рівного об'єму нативної плазми. Тромбін, що міститься в гемолізат-кальцієвій суміші, викликає зсідання цієї плазми тим швидше, чим вище його концентрація.

Гепаринорезистентність плазми визначали за допомогою серійного гепарин-тромбінового тесту [7, 11]. До досліджуваної та контрольної нормальної плазми додавали розчини гепарину, що подовжує тромбіновий час, і шляхом порівняння досліджуваної і нормальної плазми за тромбіновим часом визначали індекси активації антитромбіну та антитромбіновий резерв плазми.

Для вивчення імовірних ускладнень при передозуванні ожини експерименти були поставлені на 30 білих нелінійних щурах обох статей масою 170–190 г, які були розділені на три групи: група 1 — інтактні тварини (контроль); група 2 — тварини, яким вводили внутрішньоочеревино однократно дозу, яка в 50 разів перевищувала ефективну дозу, тобто 350 мг/кг; група 3 — тварини, які одержували щодня 350 мг/кг протягом 30 днів. За поведінкою і станом тварин вели щоденні спостереження. Через добу і через 30 днів по 5 щурів з кожної групи евтаназували під ефірним наркозом; екстирповані органи фіксували в 10% розчині нейтрального формаліну та потім вивчали гістоморфологічними методами. Встановлено, що при однократному і 2-тижневому введенні препаратів в ефективній дозі (DE_{50} пагонів ожини — 7 мг/кг, листя ожини — 13,2 мг/кг і плодів ожини — 3,8 мг/кг) вони не впливали на вміст тромбоцитів у периферичній крові. Після 30-денного введення препаратів проявлялося статистично значиме підвищення кількості тромбоцитів (табл. 1).

Результати експериментів піддавали математичній обробці з використанням критеріїв непараметричної статистики і коефіцієнта Стьюдента [6].

Результати та їх обговорення

При вивченні агрегаційної здатності тромбоцитів було виявлено, що при однократному, 10- і 20-денному введенні ожини в ефективній дозі не

Таблиця 1

Кількість тромбоцитів у периферичній крові щурів при тривалому введенні ожини сизої

Строки дослідження	Контрольна група	Експериментальна група
Вихідні дані	531,0±16,7	543,0±12,6
Однократне введення		
Пагони ожини	544,0±14,9	549,0±11,8
Листя ожини	542,0±14,0	549,0±10,2
Плоди ожини	542,0±16,4	551,0±8,4
Через 7 днів		
Пагони ожини	537,2±12,0	544,8±9,6
Листя ожини	535,8±10,9	540,4±8,2
Плоди ожини	536,6±10,8	542,2±9,4
Через 15 днів		
Пагони ожини	544,4±11,6	560,1±11,6
Листя ожини	552,2±10,8	558,0±10,2
Плоди ожини	548,6±9,9	562,2±8,8
Через 30 днів		
Пагони ожини	548,7±12,2	558,2±9,4*
Листя ожини	546,2±12,0	556,6±7,2*
Плоди ожини	544,5±13,8	560,4±8,8*

Примітка: n = 10; * p < 0,05.

виникає практично значимого впливу на процес агрегації тромбоцитів (p>0,35 стосовно контрольної групи тварин). Після 30-денного застосування досліджуваних речовин поряд з підвищенням вмі-

Таблиця 2

Вплив пагонів, листя та плодів ожини сизої на агрегаційну здатність тромбоцитів (% тромбоцитів, що входять до складу агрегатів)

Строки дослідження	Контрольна група	Експериментальна група
Вихідні дані	11,0±1,6	10,0±1,7
Однократне введення		
Пагони ожини	13,0±2,8	11,0±2,9
Листя ожини	11,0±2,2	10,0±2,0
Плоди ожини	12,0±3,4	10,0±4,4
Через 7 днів		
Пагони ожини	12,0±2,6	14,0±3,0
Листя ожини	10,0±2,2	12,0±1,9
Плоди ожини	11,0±6,4	13,0±1,8
Через 15 днів		
Пагони ожини	14,0±3,6	16,0±4,6
Листя ожини	12,0±1,2	15,0±6,8
Плоди ожини	13,0±8,8	15,0±4,9
Через 30 днів		
Пагони ожини	11,0±3,4	19,0±2,2*
Листя ожини	10,0±2,2	17,0±2,0*
Плоди ожини	10,0±6,8	18,0±4,8*

Примітка: * p < 0,05.

Таблиця 3

Вплив пагонів ожини сизої на динаміку утворення та інактивації тромбіну по мікрокоагуляційному тесту

Час інкубації, хв	Зсідаюча активність, %		
	контрольна група	пагони ожини сизої	ε-АКК
5	51,0±2,9	64,0±3,8*	56,0±4,6
10	94,0±4,2	110,0±4,4*	106,0±2,2*
30	73,0±4,0	89,0±3,2*	81,0±3,4
50	53,0±3,8	70,0±4,8*	61,0±4,6

Примітка: n = 10; * p < 0,05.

сту тромбоцитів у периферичній крові щурів спостерігали статистично значиме збільшення агрегаційної здатності тромбоцитів у порівнянні з контрольною групою тварин (табл. 2).

Таким чином, результати вивчення дії БАР ожини сизої на вміст тромбоцитів у периферичній крові та агрегаційну здатність тромбоцитів дозволяють зробити висновок про відсутність активного тромбоцитарного компонента в механізмі гемостатичної дії ожини сизої як при однократному, так і при 20-денному внутрішньоочеревинному введенні в ефективній дозі.

З вивчених потенційних гемостатиків найбільший інтерес представляють пагони ожини сизої, і оскільки раніше нами був вивчений їх вплив на показники зовнішніх механізмів зсідання крові, ми продовжили дослідження такого впливу на протизсідаючі і внутрішні й механізми крові.

З метою з'ясування можливої дії пагонів ожини сизої на внутрішні механізми зсідання крові був проведений мікрокоагуляційний тест, що відтворює динаміку утворення та інактивації тромбіну під впливом препарату, що вводять щурам в DE₅₀ (7 мг/кг) [19-21]. Аналіз даних — результатів досліджень, представлених у табл. 3, свідчить про те, що під впливом БАР пагонів ожини сизої скорочується час активації протромбіну і його переходу у тромбін, що підтверджується підвищенням зсідання нативної нормальної плазми при додаванні гемолізат-кальцієвої суміші тваринам дослідної групи на 5-й і 10-й хв інкубації в порівнянні з контрольною групою. Крім того, під впливом БАР пагонів ожини сизої збільшувався час інактивації тромбіну на 30-й і 50-й хв інкубації гемолізат-кальцієвої суміші, при цьому отриманий ефект перевищував такий у ε-амінокапронової кислоти (див. табл. 3).

У результаті аналізу макро- і мікроскопічного вивчення органів тварин, що одержували ожину сизу однократно в дозі, яка перевищує в 50 разів ефективну, встановлено, що препарат не викликає патологічних змін. При щоденному внутрішньоочеревинному введенні дози 350 мг/кг тварини на 10-ту добу починали втрачати апетит, не набирали вагу, у деяких з'являлася діарея [23, 24].

При вивченні експериментального матеріалу даної групи тварин встановлено, що основні морфологічні зміни стосувалися розладів кровообігу, які проявлялися у вигляді кровонаповнення судин, діapedезу еритроцитів і діapedезних крововиливів. Найбільш виражений характер ці зміни мали в міокарді, нирках, легенях.

ВИСНОВКИ

1. У механізмі гемостатичної дії пагонів, лисття і плодів ожини сизої відсутній позитивний тромбocитарний компонент.

2. Однократне і 20-денне введення пагонів, листя і плодів ожини сизої в ефективних дозах не викликає значного впливу на процес агрегації тромбоцитів. 30-денне застосування препаратів збільшує агрегаційну здатність тромбоцитів, що

варто враховувати при лікуванні хворих, схильних до ДВС-синдрому.

3. Пагони ожини сизої скорочують час активації протромбіну і його переходу в тромбін і не впливають на гепаринорезистентність плазми. Реалізація гемостатичного ефекту здійснюється переважно за рахунок інтенсивного пригнічення фібринолітичної активності сироватки крові експериментальних тварин.

4. Однократне введення сухого екстракту пагонів ожини сизої в дозі 350 мг/кг маси тварин (доза, яка в 50 разів перевищує DE₅₀) не викликає патологічних змін морфологічної структури органів. Тривале введення (на протязі 30 днів) призводить до гіпокоагуляції та викликає ефект, протилежний початковому.

ЛІТЕРАТУРА

1. Баркаган З.С., Момот А.Г. *Основы диагностики нарушений гемостаза*. — М.: Ньюдиамед АО, 1999. — 224 с.
2. *Біохімічні і клінічні методи дослідження / Під ред. В.В.Меньшикова*. — М.: Медицина, 1987. — 368 с.
3. Глазкова Т.Ю., Березнякова М.Е., Тищенко І.Ю. *Лекарства — человеку*. — Х., 2001. — Т. XV, №1-2. — С. 131-134.
4. Гублер Л.Н., Генкин А.А. *Применение критериев непараметрической статистики в медико-биологических исследованиях*. — Л., 1966. — 57 с.
5. Дегтярь Н.И. *Фармакология и токсикология перекисного окисления липидов, гемостаза и иммуногенеза*. — П., 1992. — С. 67-68.
6. *Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації / За ред. чл.-кор. АМН України О.В.Стефанова*. — К., 2001. — С. 284-291.
7. Иванов Е.П. *Диагностика нарушений гемостаза*. — М., 1983. — 222 с.
8. Пелькис П.С., Шевченко Д.И., Лозинский М.О. и др. *Синтетические ингибиторы фибринолиза*. — К.: Наукова думка, 1986. — 172 с.
9. Сернов Л.Н., Гацура В.В. *Элементы экспериментальной фармакологии*. — М., 2000. — С. 317-323.
10. Файнштейн Ф.Э., Козинец Г.И., Бархамов С.М. и др. *Болезни системы крови*. — Т.: Медицина, 1987. — 670 с.
11. Breddin K. *Die Thrombozytenfunktion bei hamorrhagischen Diathesen, Trombosen und Gefasskrankheiten*. — F.K.Schauttauer-Verlag, Stuttgart — New York, 1968. — 438 p.
12. Buiyng P.Y. // *Physiol. Reviews*. — 1994. — Vol. 74, №1. — P. 139-162.
13. Caen J., Larrieu M.J., Samama M. *L'hemostase. Methodes d'exploration et diagnostic pratique*. — Paris, 1968. — P. 58-59.
14. Ferguson L.R. // *Mutation Res.* — 2001. — №475. — P. 89-111.
15. Hatano T., Yasunara T. // *Chem. Pharm. Bull.* — 1990. — №38(5). — P. 1224-1229.
16. Hayes A.W. *Principles and Methods of Toxicology*. — New-York: Raven Press, 1989. — 899 p.
17. *Human blood coagulation, haemostasis and Thrombosis // Ed. R.M.Biggs*. — Oxford, 1976. — 738 p.
18. Ingram G.I.H., Brozovic M., Slater N.G.P. *Bleeding disorders: Investigation and management*. — Oxford: Blackwell, 1982. — 413 p.
19. Lee P.I., White P. // *Am. J. Med. Sci.* — 1913. — Vol. VCCXZV, №4. — P. 495-503.
20. Livingston A.I. // *J. Assoc. Anal. Chem.* — 1986. — Vol. 69, №6. — P. 1017-1019.
21. Olintscu A., Hristescu S., Roman S. // *Arch. Roum. Patol. Rap. and microbiol.* — 1987. — Vol. 46, №4. — P. 311-319.
22. Porter S.N., Howard G.S., Butler R.N. // *Eur. J. of Pharmacol.* — 2000. — №397. — P. 1-9.
23. Rang H.P., Dale M.M., Ritter J.M. // *Pharmacol.* — 1999. — №5. — P. 100.
24. Rodak J., Grygiowski R.J. // *Pol. J. Pharmacol.* — 1996. — №48 (6). — P. 555-564.
25. Symmington F.W. // *Mol. Immunol.* — 1984. — №21. — P. 877.

УДК 615.273.5:615.322:615.451.16:582.734.4

ГЕМОСТАТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ЕЖЕВИКИ СИЗОЙ

Л.В.Лукьянова, В.А.Волковой

Статья представляет результаты исследования влияния побегов, листьев, плодов ежевики сизої на систему гемостаза. Было выявлено, что в механизме гемостатического действия активный тромбоцитарный компонент отсутствует. Продолжительный прием побегов ежевики сизої в дозе, в 50 раз превышающей ED₅₀, приводит к гипocoагуляции. Полученные результаты согласуются с данными литературы и подтверждают возможность получения нового гемостатического средства.

UDC 615.273.5:615.322:615.451.16:582.734.4

THE HAEMOSTATIC EFFECT OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES OF RUBUS CAESIUS

L.V.Lukyanova, V.A.Volkovoy

The paper presents the results of investigations dealing with the effects of shoots, leaves, fruits of *Rubus caesius* on the hemostatic system. The active platelet component has been found to be absent in the mechanism of the hemostatic action. A prolonged administration *Rubus caesius* shoots in the dose that is 50 times higher than the DE₅₀ causes hypocoagulation. The results obtained correlate with the literature data and confirm the opportunity of obtaining a new haemostatic agent.

ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ МАТЕРІАЛІВ ДО ПУБЛІКАЦІЇ В ЖУРНАЛІ “ВІСНИК ФАРМАЦІЇ”

Загальні положення

Журнал “Вісник фармації” публікує оригінальні статті, присвячені теоретичним та практичним досягненням у галузі фармації.

До розгляду приймаються оригінальні статті (до 8 сторінок), присвячені проблемам управління та економіки фармації, синтезу, аналізу, технології, дослідженню біологічної активності фізіологічно активних речовин та лікарських препаратів, експериментальній та клінічній фармакології, що містять теоретичні або експериментальні результати досліджень, які не були опубліковані раніше. Рукописи редакція направляє двом рецензентам, після оцінки яких приймається рішення відносно можливості опублікування статті.

Редакція залишає за собою право редакційної правки статті (літературної редакції).

Статті, відіслані авторам на виправлення, повинні бути повернені до редакції не пізніше ніж через 2 місяці після одержання. При перевищенні зазначеного строку рукопис буде переєстрований як такий, що надійшов знову з відповідною зміною дати його виходу у світ. В авторській коректурі допускається виправлення лише помилок набору.

Згідно з постановою Президії Вищої атестаційної комісії України “Про підвищення вимог до фахових видань, внесених до переліків ВАК України” статті повинні містити такі елементи: постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями; аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор, виділення невирішених раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується означена стаття; формулювання цілей статті (постановка завдання); виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів; висновки з даного дослідження і перспективи подальших розробок у даному напрямку.

Представлення статей

Статті подаються до редакції у двох екземплярах і супроводжуються направленням від організації, в якій виконана робота, на ім'я головного редактора та експертним висновком, який дозволяє відкрити публікацію. Другий екземпляр статті підписується всіма авторами.

До рукопису додається дискета у форматі MS Word, яка містить ідентичний матеріал.

До статті на окремому аркуші додаються відомості про авторів, які містять: учене звання, учений ступінь; прізвище, ім'я та по батькові (повністю); місце роботи та посаду, яку обіймає автор; адресу для листування, номери телефонів і факсів, E-mail.

Додатково може бути вислана електронна версія рукопису (адреса: press@ukrfa.kharkov.ua)

Оформлення рукописів

Текст статті друкується кеглем №14 через 1,5 інтервали на аркуші формату А4 (ширина полів: зліва — 3 см, справа — 1 см, зверху та знизу — по 2 см) і починається з таких даних: УДК, назви статті, ініціалів та прізвищ всіх авторів, назви організацій, в яких виконана робота.

Автори повинні дотримуватись загального плану побудови статті.

1. Вступ. Містить короткий огляд раніше надрукованих робіт у досліджуваній галузі, зазначається актуальність тематики, мета роботи.

2. Експериментальна частина (Матеріали та методи). Містить описання використаних або розроблених методик, приладів та умов вимірювання. В хімічних методиках вказують кількість реагентів у мольних та масових одиницях (для каталізаторів — масу та мольні відсотки), об'єми розчинників, кількість та виходи одержаних сполук. Для всіх вперше синтезованих сполук повинні бути наведені дані елементного аналізу або мас-спектра високого розрізнення. В емпіричних брутто-формулах елементи розміщують за системою Chemical Abstracts: C, H та далі згідно з латинським алфавітом.

3. Результати та їх обговорення. Містять результати досліджень, зроблених автором. Зміст роботи необхідно викладати ясно та стисло, уникаючи відомих положень, повторення результатів у тексті, таблицях і рисунках. Для хімічних сполук, вперше описаних у статті, або тих, що є основним об'єктом дослідження, крім формули наводиться повна назва згідно з номенклатурою IUPAC.

4. Висновки.

5. Перелік використаної літератури, розташованої за алфавітом (спочатку кирилиця, потім — латинський шрифт). Пристатейний список літератури повинен містити публікації за останні 10 років. Більш ранні публікації допускаються лише в особливих випадках; 60% літературних джерел повинні бути іноземною мовою.

Стаття супроводжується трьома рефератами українською, російською та англійською мовами у вигляді розширеної анотації обсягом 2/3 сторінки машинописного тексту, які повинні містити індекс УДК, назву статті, ініціали та прізвища всіх авторів.

Формули сполук подаються окремими файлами у форматі Corel Draw 7, 8, 9; Chem Win, ISISdraw; діаграми та рисунки — у форматі Excel або Corel Draw 7, 8, 9; рисунки у вигляді фотографій можуть бути представлені файлами TIFF 300-600dpi Gray Scale (256 градацій сірого). Ширина графічного матеріалу повинна бути розміром 8,4 см або 17,4 см. Зображення на рисунках та в таблицях структурних формул небажано.

У статтях повинна використовуватись система одиниць СІ.

Рисунки та підписи до них виконують окремо один від одного; підписи до всіх рисунків статті подаються на окремому аркуші. На зворотному боці кожного рисунка простим олівцем вказується його номер та назва статті, а в разі необхідності — верх і низ.

Таблиці повинні бути надруковані на окремих аркушах і мати нумерацію і заголовки. На полях рукопису необхідно вказати місце розміщення рисунків і таблиць. Інформація, наведена у таблицях і на рисунках, не повинна дублюватися.

Список літератури оформляється у відповідності до ДГСТу 7.1-84, а скорочення слів і словосполучень — у відповідності з ДГСТ 7.12-77 та 7.11-78. Рукописи, оформлені без дотримання вказаних правил, Редакція не реєструє та не повертає авторам.

ЗМІСТ

СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН	3
СИНТЕЗ, ГОСТРА ТОКСИЧНІСТЬ ТА ДІУРЕТИЧНА АКТИВНІСТЬ γ-(R-БЕНЗОЛСУЛЬФОНІЛОКСАМІДО)-БУТАНОВИХ КИСЛОТ В.А.Георгіянци, Н.І.Банна, В.М.Савченко, І.П.Банний	3
СИНТЕЗ ТА АНТИМІКОБАКТЕРІАЛЬНА АКТИВНІСТЬ N-R-АМІДІВ 4-ГІДРОКСИ-2-ОКСО-1-ПРОПІЛ- 1,2,5,6,7,8-ГЕКСАГІДРОХІНОЛІН-3-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ Л.В.Сидоренко, О.В.Колісник, І.В.Українець, П.О.Безуглий	9
КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ДЕКАМЕТОКСИНУ У ЛІКАРСЬКИХ ФОРМАХ ЕНЗИМНО-КІНЕТИЧНИМ МЕТОДОМ М.Є.Блажеєвський, С.А.Карпушина, В.І.Степаненко, С.В.Баюрка	13
ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ	16
РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКАРСЬКОГО ПРЕПАРАТУ ДЛЯ ВЕТЕРИНАРІЇ У ВИГЛЯДІ ПАЛИЧОК З НАСТОЙКОЮ ПРОПОЛІСУ ТА ЦИПРОФЛОКСАЦИНОМ О.І.Тихонов, О.О.Ковальова	16
РОЗРОБКА НОВИХ ФІТОХІМІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ НА ОСНОВІ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ Г.Д.Сліпченко, М.О.Казаринов, В.І.Литвиненко, Р.О.Пашнева	20
ДЕРИВАТОГРАФІЧНИЙ АНАЛІЗ ПОРОШКУ ВИЧАВОК VITIS VINIFERA ТА ГРАНУЛ НА ЙОГО ОСНОВІ Н.А.Домар, А.А.Січкач, В.Є.Виноградов	23
ОЦІНКА ВИБУХОНЕБЕЗПЕЧНОСТІ ПРИ ВИРОБНИЦТВІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ О.В.Жуковіна, Г.А.Грецька	26
ВИВЧЕННЯ РЕОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ М'ЯКОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ ПРИ РІЗНИХ ТЕМПЕРАТУРНИХ РЕЖИМАХ О.І.Тихонов, В.В.Михайленко, Т.В.Жукова	29
ВИВЧЕННЯ КРИСТАЛОГРАФІЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИК І ФРАКЦІЙНОГО СКЛАДУ ЛІОФІЛІЗОВАНИХ ПОРОШКІВ АРОНІЇ ЧОРНОПІЛДНОЇ З РІЗНИМИ СТРУКТУРОУТВОРЮВАЧАМИ Л.В.Соколова, О.М.Барна	32
ТЕОРЕТИЧНЕ ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИЗНАЧЕННЯ КОЕФІЦІЄНТА УТРИМАННЯ РІДИНИ ТВЕРДОЮ ФАЗОЮ ТА КОЕФІЦІЄНТА РОЗПОДІЛУ ЕКСТРАКТИВНОЇ РЕЧОВИНИ МІЖ ФАЗАМИ ПРИ ЕКСТРАКЦІЇ В СИСТЕМІ "ТВЕРДЕ ТІЛО — РІДИНА" О.І.Зайцев, М.М.Бойко, Л.В.Антонова, Є.В.Гладух	37
ПІДХІД ДО ПИТАННЯ ЗНЕБОЛЮВАННЯ ТВЕРДИХ ТКАНИН ЗУБІВ Ю.С.Маслій, І.А.Єгоров, В.І.Гризодуб	42
ОРГАНІЗАЦІЯ ТА ЕКОНОМІКА ФАРМАЦІЇ	46
ДОСЛІДЖЕННЯ СИСТЕМ РЕІМБУРСАЦІЇ (КОМПЕНСАЦІЇ) ВАРТОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ У МІЖНАРОДНІЙ ПРАКТИЦІ А.С.Немченко, А.А.Котвіцька	46
СЕГМЕНТАЦІЯ РИНКУ СПОЖИВАННЯ ПРОТИГРИБКОВИХ ПРЕПАРАТІВ МЕТОДОМ ТИПОЛОГІЧНОГО УГРУПУВАННЯ З.М.Мнушко, І.В.Тіманюк, І.В.Пестун	50
ПРОТИГРИБКОВІ МАЗІ ДЛЯ МІСЦЕВОГО ЛІКУВАННЯ ДЕРМАТОМІКОЗІВ: АСОРТИМЕНТ, ПРОПОЗИЦІЇ, ЦІНИ О.Л.Халєєва, С.О.Тихонова	55
МЕТОДОЛОГІЯ РОЗРОБКИ ФАРМАЕКОНОМІЧНИХ МЕХАНІЗМІВ ТА ЇХ ВПРОВАДЖЕННЯ В СИСТЕМУ ОБОВ'ЯЗКОВОГО МЕДИЧНОГО СТРАХУВАННЯ А.С.Немченко, Г.Л.Панфілова	59
СТАН ВІТЧИЗНЯНОГО РИНКУ МОНОКОМПОНЕНТНИХ ГОМЕОПАТИЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ТА НАПРЯМКИ ЙОГО ОПТИМІЗАЦІЇ О.Ю.Сергєєва, С.О.Тихонова, О.І.Тихонов, С.В.Хіменко	63
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ФАРМАКОЛОГІЯ	68
ВИВЧЕННЯ АНАЛГЕТИЧНОЇ ТА ЖАРОЗНИЖУЮЧОЇ АКТИВНОСТІ ЕКСТРАКТІВ З НАДЗЕМНОЇ ЧАСТИНИ БУРЯКА ЗВИЧАЙНОГО І.В.Сенюк	68
ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН НА АНТИМІКРОБНУ ДІЮ КОМБІНОВАНОГО ІН'ЕКЦІЙНОГО ПРЕПАРАТУ В.О.Шевченко, Н.Ю.Шевельова, С.О.Тихонова, А.О.Шевченко	72
ГЕМОСТАТИЧНА ДІЯ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН ОЖИНИ СИЗОЇ Л.В.Лук'янова, В.А.Волковой	75
ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ МАТЕРІАЛІВ ДО ПУБЛІКАЦІЇ В ЖУРНАЛІ "ВІСНИК ФАРМАЦІЇ"	78

Адреса для листування: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, Національний фармацевтичний університет,
редакція журналу "Вісник фармації", тел./факс (057) 706-30-63; E-mail:press@ukrfa.kharkov.ua.
Передплатні індекси: для індивідуальних передплатників — 74102; для підприємств — 74103.

Міністерство України у справах преси та інформації. Реєстраційний №1489. Серія КВ від 16.06.1995 р.

Підписано до друку 03.12.2007 р. Формат 60x84 1/8. Папір офсетний. Друк ризографія.
Умовн. друк. арк. 9,77. Обліков.-вид.арк. 11,30. Тираж 200 прим.

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

Відповідальність за зміст реклами несе рекламодавець

СОДЕРЖАНИЕ

СИНТЕЗ, ОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ И ДИУРЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ γ -(R-БЕНЗОЛСУЛЬФОНИЛОКСАМИДО)-БУТАНОВЫХ КИСЛОТ В.А.Георгиянц, Н.И.Банная, В.Н.Савченко, И.П.Банний	3
СИНТЕЗ И АНТИМИКОБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ N-R-АМИДОВ 4-ГИДРОКСИ-2-ОКСО-1-ПРОПЫЛ-1,2,5,6,7,8-ТЕКСАГИДРОХИНОЛИН-3-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ Л.В.Сидоренко, Е.В.Колесник, И.В.Украинец, П.А.Безуглый	9
КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ДЕКАМЕТОКСИНА В ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМАХ ЭНЗИМНО-КИНЕТИЧЕСКИМ МЕТОДОМ Н.Е.Блажеевский, С.А.Карпушина, В.И.Степаненко, С.В.Баюрка	13
РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ ВЕТЕРИНАРИИ В ВИДЕ ПАЛОЧЕК С НАСТОЙКОЙ ПРОПОЛИСА И ЦИПРОФЛОКСАЦИНОМ А.И.Тихонов, О.А.Ковалёва	16
РАЗРАБОТКА НОВЫХ ФИТОХИМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ Г.Д.Слипченко, Н.А.Казаринов, В.И.Литвиненко, Р.А.Пашнева	20
ДЕРИВАТОГРАФИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПОРОШКА ВЪЖИМОК VITIS VINIFERA И ГРАНУЛ НА ЕГО ОСНОВЕ Н.А.Домар, А.А.Сичкар, В.Е.Виноградов	23
ОЦЕНКА ВЗРЫВОПОЖАРООПАСНОСТИ ПРИ ПРОИЗВОДСТВЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ О.В.Жуковина, А.Г.Грещкая	26
ИЗУЧЕНИЕ РЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ МЯГКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ПРИ РАЗНЫХ ТЕМПЕРАТУРНЫХ РЕЖИМАХ А.И.Тихонов, В.В.Михайленко, Т.В.Жукова	29
ИЗУЧЕНИЕ КРИСТАЛЛОГРАФИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК И ФРАКЦИОННОГО СОСТАВА ЛИОФИЛИЗИРОВАННЫХ ПОРОШКОВ АРОНИИ ЧЕРНОПЛОДНОЙ С РАЗНЫМИ СТРУКТУРООБРАЗОВАТЕЛЯМИ Л.В.Соколова, О.М.Барна	32
ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОЭФФИЦИЕНТА УДЕРЖИВАНИЯ ЖИДКОСТИ ТВЕРДОЙ ФАЗОЙ И КОЭФФИЦИЕНТА РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ЭКСТРАКТИВНОГО ВЕЩЕСТВА МЕЖДУ ФАЗАМИ ПРИ ЭКСТРАКЦИИ В СИСТЕМЕ "ТВЕРДОЕ ТЕЛО — ЖИДКОСТЬ" А.И.Зайцев, Н.Н.Бойко, Л.В.Антонова, Е.В.Гладух	37
ПОДХОД К ВОПРОСУ ОБЕЗБОЛИВАНИЯ ТВЕРДЫХ ТКАНЕЙ ЗУБОВ Ю.С.Маслий, И.А.Егоров, В.И.Гризодуб	42
ИССЛЕДОВАНИЕ СИСТЕМ РЕИМБУРСАЦИИ (КОМПЕНСАЦИИ) СТОИМОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В МЕЖДУНАРОДНОЙ ПРАКТИКЕ А.С.Немченко, А.А.Котвицкая	46
СЕКМЕНТАЦИЯ РЫНКА ПОТРЕБЛЕНИЯ ПРОТИВОГРИБКОВЫХ ПРЕПАРАТОВ МЕТОДОМ ТИПОЛОГИЧЕСКОЙ ГРУППИРОВКИ З.Н.Мнушко, И.В.Тиманюк, И.В.Пестун	50
ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ МАЗИ ДЛЯ МЕСТНОГО ЛЕЧЕНИЯ ДЕРМАТОМИКОЗОВ: АССОРТИМЕНТ, ПРЕДЛОЖЕНИЯ, ЦЕНЫ Е.Л.Халеева, С.А.Тихонова	55
МЕТОДОЛОГИЯ РАЗРАБОТКИ ФАРМАЭКОНОМИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ И ИХ ВНЕДРЕНИЯ В СИСТЕМУ ОБЯЗАТЕЛЬНОГО МЕДИЦИНСКОГО СТРАХОВАНИЯ А.С.Немченко, А.Л.Панфилова	59
СОСТОЯНИЕ ОТЕЧЕСТВЕННОГО РЫНКА МОНОКОМПОНЕНТНЫХ ГОМЕОПАТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И НАПРАВЛЕНИЯ ЕГО ОПТИМИЗАЦИИ О.Ю.Сергеева, С.А.Тихонова, А.И.Тихонов, С.В.Хименко	63
ИЗУЧЕНИЕ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ И ЖАРОПОНИЖАЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ ЭКСТРАКТОВ ИЗ НАДЗЕМНОЙ ЧАСТИ СВЕКЛЫ ОБЫКНОВЕННОЙ И.В.Сенюк	68
ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ НА АНТИМИКРОБНОЕ ДЕЙСТВИЕ КОМБИНИРОВАННОГО ИНЪЕКЦИОННОГО ПРЕПАРАТА В.А.Шевченко, Н.Е.Шевелева, С.А.Тихонова, А.А.Шевченко	72
ГЕМОСТАТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ЕЖЕВИКИ СИЗОЙ Л.В.Лукьянова, В.А.Волковой	75

CONTENTS

THE SYNTHESIS, ACUTE TOXICITY AND DIURETIC ACTIVITY OF γ -(R-BENZOSULFONYLOXAMIDO)-BUTANOIC ACIDS V.A.Georgiyants, N.I.Bannaya, V.N.Savchenko, I.P.Banniy	3
THE SYNTHESIS AND ANTIMYCOBACTERIAL ACTIVITY OF 4-HYDROXY-2-OXO-1-PROPYL-1,2,5,6,7,8-HEXAHYDROQUINOLINE-3-CARBOXYLIC ACID N-R-AMIDES L.V.Sidorenko, Ye.V.Kolisnyk, I.V.Ukrainets, P.A.Bezugly	9
QUANTITATION OF DECAMETHOXINE IN DRUGS BY ENZYMATIC-KINETIC METHOD N.Ye.Blazheevsky, S.A.Karpushina, V.I.Stepanenko, S.V.Bayurka	13
DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION AND FORMULATION OF A MEDICINE FOR VETERINARY SCIENCE AS STICKS WITH THE OF PROPOLIS TINCTURE AND CIPROFLOXACINE A.I.Tikhonov, O.A.Kovalyova	16
THE ELABORATION OF NEW PHYTOCHEMICAL DRUGS ON THE BASIS OF THE PLANT RAW MATERIAL G.D.Slipchenko, N.A.Kazarinov, V.I.Litvinenko, R.A.Pashneva	20
DERIVATOGRAPHIC ANALYSIS OF VITIS VINIFERA HUSKS POWDER AND HUSKS GRANULES N.A.Domar, A.A.Sichkar, V.Ye.Vinogradov	23
THE EVALUATION OF THE EXPLOSIVE-FIRE DANGER WHILE MANUFACTURING DRUGS O.V.Zhukovina, A.G.Gretskaya	26
THE STUDY OF THE RHEOROLOGICAL PROPERTIES OF A SOFT MEDICINAL FORM AT DIFFERENT TEMPERATURES REGIMES A.I.Tikhonov, V.V.Mikhaylenko, T.V.Zhukova	29
THE STUDY OF CRYSTALLOGRAPHIC CHARACTERISTICS AND FRACTION COMPOSITION FOR ARONIA MELANOCARPA LYOPHILIZED POWDERS WITH DIFFERENT STRUCTURE FORMERS L.V.Sokolova, O.M.Barna	32
THE THEORETICAL AND EXPERIMENTAL DETERMINATION OF THE RETENTION COEFFICIENT OF A LIQUID BY THE SOLID PHASE AND THE DISTRIBUTION COEFFICIENT OF EXTRACTIVE SUBSTANCES BETWEEN THE PHASES DURING EXTRACTION IN THE "SOLID — LIQUID" SYSTEM A.I.Zaytsev, N.N.Boyko, L.V.Antonova, Ye.V.Gladukh	37
THE APPROACH TO THE PROBLEM OF ANESTHESIA OF DENTAL SOLID TISSUES Yu.S.Masly, I.A.Yegorov, V.I.Grizodub	42
THE RESEARCH OF THE REIMBURSEMENT SYSTEMS OF THE COST FOR MEDICINES IN THE INTERNATIONAL PRACTICE A.S.Nemchenko, A.A.Kotvitskaya	46
SEGMENTATION OF THE CONSUMPTION MARKET OF ANTIFUNGAL DRUGS BY THE TYPOLOGICAL GROUPING METHOD Z.N.Mnushko, I.V.Timanyuk, I.V.Pestun	50
ANTIMYCOBIC OINTMENTS FOR LOCAL TREATMENT OF DERMATOMYCOSES: ASSORTIMENT, OFFERS, PRICES Ye.L.Khaleeva, S.A.Tikhonova	55
THE METHODOLOGY FOR DEVELOPMENT OF PHARMACOECONOMIC MECHANISMS AND THEIR INTRODUCTION IN THE OBLIGATORY MEDICAL INSURANCE SYSTEM A.S.Nemchenko, A.L.Panfilova	59
THE STATE OF DOMESTIC MARKET FOR MONOCOMPONENT HOMOEPATHIC MEDICINES O.Yu.Sergeyeva, S.A.Tikhonova, A.I.Tikhonov, S.V.Khimenko	63
THE STUDY OF ANALGETIC AND ANTIPYRETIC ACTIVITIES OF THE EXTRACTS FROM BEET OVERGROUND PART I.V.Senyuk	68
STUDY OF INFLUENCING MATTERS ON ANTIMICROBIAL ACTION OF THE COMBINED INJECTION PREPARATION V.A.Shevchenko, N.Ye.Sheveleva, S.A.Tikhonova, A.A.Shevchenko	72
THE HAEMOSTATIC EFFECT OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES OF RUBUS CAESIUS L.V.Lukyanova, V.A.Volkovoy	75