

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ВІСНИК ФАРМАЦІЇ



NEWS OF PHARMACY

№1(57)2009

Харків
Видавництво НФаУ

Редакційна колегія:

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

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

Редакційна рада:

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

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

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

Рекомендовано Вчену радою Національного фармацевтичного університету (протокол №7 від 27.02.2009 р.)

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

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

СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН

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

УДК 547.857.4.057:615.076

СИНТЕЗ ТА ВИВЧЕННЯ АНТИОКСИДАНТНОЇ АКТИВНОСТІ 8-R-АМІНО-1-БЕНЗИЛТЕОБРОМІНІВ

Д.Г.Іванченко, М.І.Романенко, К.В.Александрова, Н.В.Крісанова, О.О.Мартинюк

Запорізький державний медичний університет

Розроблені препаративні методи синтезу раніше неописаних 8-R-аміно-1-бензилтеобромінів, структура яких підтверджена методом ПМР-спектроскопії. Показана перспектива пошуку сполук з антиоксидантною дією у зазначеному ряду сполук.

Процеси вільнопардикального окиснення (ВРО), які проходять в організмі, викликають пошкодження багатьох біомолекул [7, 12, 14, 16, 23, 25]. У процесах ВРО беруть участь усі активні форми Оксигену (АФО), які утворюються в організмах, а також більшість продуктів ВРО [15, 24]. Для захисту від руйнівної дії ВРО в організмі існують механізми, які перешкоджають утворенню АФО та спеціальна антиоксидантна система (АОС), яка ефективно елімінує АФО, та утилізує токсичні продукти ВРО [22, 24, 26]. При патологічних змінах в організмі розвивається дисбаланс між інтенсивністю вільнопардикальних процесів та активністю АОС [11, 17, 18], що призводить до розвитку атеросклерозу, ішемічної хвороби серця, мозкового інсульту, інфаркту та інших порушень кровообігу [3, 13, 19, 20, 27]. Лікарські препарати антиоксиданти можуть суттєво впливати на перебіг згаданих захворювань.

Нами встановлено [1, 2, 6, 8], що похідні ксантину — перспективний клас органічних сполук для створення оригінальних вітчизняних препаратів антиоксидантної дії, оскільки ксантини активно застосовують у медицині для лікування різноманітних захворювань серцево-судинної системи (дипрофілін, ксантину нікотинат, пентоксифілін та ін.) [4].

З метою пошуку нових антиоксидантних сполук нами синтезовані деякі 8-R-аміно-1-бензилтеоброміні (схема) та вивчена їх антиоксидантна активність.

Взаємодія 1-бензил-8-бромотеобромінів **1-3** [5, 9, 10] з леткими амінами відбувається при нагріванні синтонів при 170°C протягом 5 год у середовищі вода-етанол (1:3) і веде до утворення відповідних 8-аміно-, алкіламіно-, диметиламіно-похідних **4-7, 11**. Взаємодія бромотеобромінів

1-3 з аміноспиртами, діалкіламіноетиламінами або гетероциклічними амінами реалізується при кип'ятінні вихідних сполук в етоксістанолі протягом 4-5 год і веде до утворення 8-амінотеобромінів **7-10, 12-15**. Синтезовані сполуки **4-15** — білі кристалічні речовини, нерозчинні у воді та розчинні у спиртах, діоксані, ДМФА та ДМСО.

У ПМР-спектрах синтезованих сполук **4-15** (табл. 1) реєструються сигнали ароматичних протонів у вигляді квартетів в інтервалі 7,20-7,04 м.ч. та мультиплетів при 7,36-6,75 м.ч. (**9, 10, 15**) відповідної інтенсивності, метиленові протони бензильного залишку в положенні 1 резонують у вигляді інтенсивних синглетів при 5,02-4,95 м.ч., що однозначно підтверджує їх будову. Протони метильних груп (**4-8, 11-14**), зв'язаних з ароматичним ядром, фіксуються у сильному полі при 2,25 м.ч. у вигляді синглетів. Протони метильних груп, зв'язаних з атомами Нітрогену у положеннях 7 та 3 молекули ксантину, також резонують у вигляді інтенсивних синглетів при 3,75-3,55 м.ч. та 3,45-3,32 м.ч. відповідно. Наявність залишка аміну у положенні 8 підтверджують сигнали відповідної форми та інтенсивності (табл. 1), що достаточно доводить будову синтезованих сполук.

Експериментальна хімічна частина

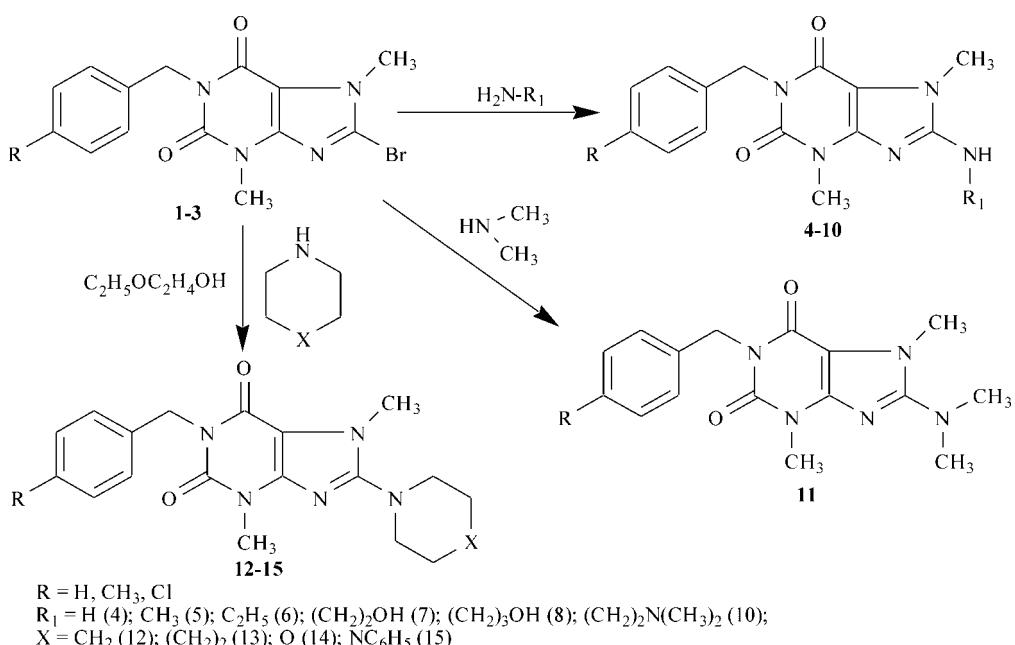
ПМР-спектри реєстрували на приладі Bruker SF-400 у ДМСО-d₆, внутрішній стандарт ТМС. Дані елементного аналізу відповідають розрахованим.

8-Аміно-1-n-метилбензилтеоброміни **4-6, 11** (табл. 1, 2).

Суміш 3,63 г (0,01 Моль) 8-брому-1-n-метил-бензилтеоброміну, 10 мл розчину відповідного аміну, 10 мл води та 30 мл етанолу нагрівають у сталевому автоклаві 4 год при 170°C. Охолоджують, осад відфільтровують, промивають водою та кристалізують із водного діоксану (4, 5) або водного пропанолу-2 (6, 11).

8-Аміно-1-бензил-8-бромотеоброміни **6-10, 12-15**.

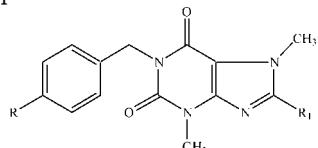
Суміш 0,01 Моль відповідного 1-R-бензил-8-бромотеоброміну **1-3** [5, 9, 10, 21], 0,03 Моль первинного або вторинного аміну, 40 мл етоксістанолу кип'я-



Схема

Таблиця 1

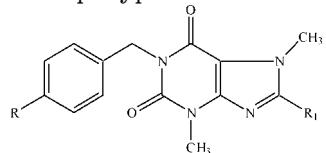
ПМР-спектри 8-R-аміно-1-бензилтеобромінів 4-15



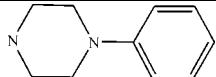
№	R	R ₁	Хімічний зсув, δ, м.ч.			
			CH _{аром}	N ₁ CH ₂ (c, 2H)	N ₃ CH ₃ , N ₇ CH ₃ (c, 3H)	протони CH ₃ -Ar та R ₁
4	CH ₃	NH ₂	7,2-7,04 (кв, 4H)	4,96	3,56; 3,33	6,89 (c, 2H); 2,25 (c, 3H)
5	CH ₃	NHCH ₃	7,17-7,04 (кв, 4H)	4,97	3,57; 3,32	7,0 (кв, 1H); 3,38 (д, 3H); 2,25 (c, 3H)
6	CH ₃	NHC ₂ H ₅	7,17-7,07 (кв, 4H)	4,96	3,56; 3,32	7,0 (т, 1H); 3,36 (м, 2H); 2,25 (c, 3H); 1,18 (т, 3H)
7	CH ₃	NH(CH ₂) ₂ OH	7,17-7,07 (кв, 4H)	4,96	3,58; 3,29	7,0 (т, 1H); 3,56 (пош. с, 1H); 3,6 (м, 2H); 3,41 (м, 2H); 2,25 (c, 3H)
8	CH ₃	NH(CH ₂) ₃ OH	7,17-7,07 (кв, 4H)	4,95	3,56; 3,35	7,01 (т, 1H); 4,52 (т, 1H); 3,49 (кв, 2H); 3,38 (кв, 2H); 2,25 (c, 3H); 1,73 (м, 2H)
9	H	NH(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	7,32-7,19 (м, 5H)	5,02	3,56; 3,36	6,95 (т, 1H); 3,43 (кв, 2H); 2,45 (т, 2H); 2,2 (c, 6H)
10	H	NH(CH ₂) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	7,31-7,19 (м, 5H)	5,0	3,55; 3,35 (м, 5H) +NHCH ₂	6,99 (т, 1H); 2,65 (т, 2H); 2,5 (м, 6H); 0,98 (т, 6H)
11	CH ₃	N(CH ₃) ₂	7,18-7,07 (кв, 4H)	4,98	3,71; 3,36	2,96 (c, 6H); 2,25 (c, 3H)
12	CH ₃		7,18-7,07 (кв, 4H)	4,98	3,64; 3,38	3,2 (т, 4H); 2,25 (c, 3H); 1,64-1,57 (м, 6H)
13	CH ₃		7,17-7,07 (кв, 4H)	4,97	3,72; 3,45	3,54 (т, 4H); 2,25 (c, 3H); 1,77 (пош. с, 4H); 1,57 (пош. с, 4H)
14	CH ₃		7,18-7,07 (кв, 4H)	4,98	3,69; 3,38	3,74 (т, 4H); 3,23 (т, 4H); 2,25 (c, 3H)
15	Cl		7,36-6,75 (м, 9H)	5,0	3,75; 3,42	3,39 (м, 4H); 3,29 (м, 4H)

Таблиця 2

Виходи та температури плавлення сполук 4-15



№	R	R ₁	Вихід, %	Т.пл., °C
4	CH ₃	NH ₂	86,96	239-234
5	CH ₃	NHCH ₃	60,70	130-132
6	CH ₃	NHC ₂ H ₅	85,63	217-219
7	CH ₃	NH(CH ₂) ₂ OH	78,72	208-209
8	CH ₃	NH(CH ₂) ₃ OH	67,23	217-219
9	H	NH(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	73,06	160-162
10	H	NH(CH ₂) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	83,33	177-179
11	CH ₃	N(CH ₃) ₂	74,92	138-139
12	CH ₃		51,63	142-144
13	CH ₃		62,83	163-165
14	CH ₃		65,04	216-218



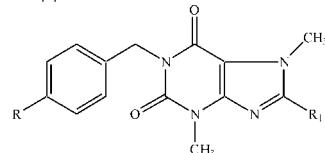
тять протягом 4 год, охолоджують, додають 150 мл води, осад відфільтровують та кристалізують із водного етанолу **6-10, 12-14** або водного діоксану **15**.

Експериментальна біологічна частина

Антиоксидантну активність (АОА) вивчали *in vitro* методом неферментного ініціювання ВРО [21]. Як субстрат використано суспензію яєчних ліпопротеїдів (СЯЛ). СЯЛ готується шляхом гомогенізації яєчного жовтка з фосфатним буфером (pН 7,4). До суспензії додають досліджувані сполуки у концентрації 10^{-3} , 10^{-5} , 10^{-7} моль/л. Реакцію ВРО ініціюють додаванням 25 mM розчину $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$. Суміш інкубують на протязі 60 хв при 37°C. Реакцію зупиняють 50% розчином трихлороцтової кислоти з трилоном Б. Після центрифугування протягом 30 хв до розчину тіобарбітурової кислоти (ТБК) додають надосадову рідину і кип'ятять на водяній бані протягом 60 хв. Забарвлений комплекс малонового діальдегіду з ТБК вилучають додаванням *n*-бутанолу. Методом оптичної спектрофотометрії визначають концентрацію малонового діальдегіду, яка свідчить про інтенсивність процесів ВРО. Антиоксидантну активність (у %) визначали за формулою:

$$\text{AOA} = (\text{Ck}_1 - \text{C}_0 / \text{Ck}_1 - \text{Ck}_2) \cdot 100\%,$$

де: Ck_1, Ck_2 — вміст ТБК-реагентів у контрольних пробах, моль/л;

Таблиця 3
Антиоксидантна активність сполук 4-15

№	C, Моль/л	AOA, %	№	C, Моль/л	AOA, %
4	10^{-3}	-18,61	10	10^{-3}	44,83
	10^{-5}	-7,36		10^{-5}	43,10
	10^{-7}	-8,14		10^{-7}	48,20
5	10^{-3}	42,40	11	10^{-3}	8,83
	10^{-5}	42,76		10^{-5}	19,79
	10^{-7}	63,25		10^{-7}	31,80
6	10^{-3}	80,92	12	10^{-3}	10,67
	10^{-5}	32,86		10^{-5}	9,88
	10^{-7}	40,99		10^{-7}	13,83
7	10^{-3}	13,04	13	10^{-3}	-11,66
	10^{-5}	1,98		10^{-5}	18,73
	10^{-7}	0,00		10^{-7}	16,61
8	10^{-3}	11,66	14	10^{-3}	-1,98
	10^{-5}	2,12		10^{-5}	-73,12
	10^{-7}	-2,47		10^{-7}	-27,67
9	10^{-3}	48,08	15	10^{-3}	46,55
	10^{-5}	36,59		10^{-5}	61,88
	10^{-7}	35,06		10^{-7}	61,49
Тіотріазолін	10^{-3}	33,90	Аскорбінова кислота	10^{-3}	60,87
	10^{-5}	22,60		10^{-5}	39,13
	10^{-7}	7,63		10^{-7}	76,09

C_0 — вміст ТБК-реагентів у досліджуваній пробі, моль/л.

Дані з АОА 8-R-аміно-1-бензилтеобромінів **4-9** наведені в табл. 3.

Як свідчать дані табл. 3, 8-аміно-1-*n*-метилбензилтеобромін **4** в усіх вивчених концентраціях виявляє незначну прооксидантну дію. Введення метильної групи (спол. **5**) веде до появи високої антиоксидантної дії в усіх вивчених концентраціях, причому зі зменшенням концентрації антиоксидантна дія сполуки **5** збільшується, що можна пояснити послабленням міжмолекулярних водневих зв'язків. 8-Диметиламінопохідне **11** виявляє значно меншу АОА у всіх концентраціях порівняно з N-метиламінетеоброміном **5**. Подовження карбонового ланцюга, зв'язаного з аміногрупою у положенні 8 на один атом Карбону (N-етиламінетеобромін **6**), підвищує АОА майже вдвічі у концентрації 10^{-3} моль/л, але у концентраціях 10^{-5} та 10^{-7} моль/л АОА **6** менша, ніж активність 8-метиламінопохідного. Заміна атома Гідрогену на OH-групу (спол. **7**) веде до різкого зниження антиоксидантної дії у концентрації 10^{-3} моль/л та її зникнення у менших концентраціях. Введення γ-гідроксипропільного залишку (спол. **8**) суттєво не впливає на АОА порівняно з β-гідроксіетиламінопохідним **7**.

Диметиламінетеобромін- та діетиламінетеоброміни (спол. **9** та **10** відповідно) вияв-

ляють високу АОА у всіх концентраціях, причому диметиламінопохідне **9** виявилось активнішим, ніж його структурний аналог **10**. Введення залишку циклічного аміну (піперидин, гексаметиленімін, морфолін — спол. **12–14**) у молекулу теоброміну веде до значного зниження АОА порівняно із сполуками **5**, **6** і навіть до появи прооксидантної дії (спол. **14**). Винятком є 8-N-(N'-феніл)піперазинотеобромін **15**, який виявляє значну АОА у всіх концентраціях, що можна пояснити наявністю додаткового ароматичного ядра та атома хлору у *n*-положенні N₁-бензильного замісника.

У результаті проведених досліджень встановлено, що для подальшого пошуку антиоксидантних сполук у ряду бензилтеобромінів доцільно вводити замісники з ароматичними групами у положен-

ня 8 та групи, які виявляють мезомерний ефект у *n*- та *o*-положеннях бензильного і фенільних залишків.

Отже, пошук антиоксидантних сполук у ряду ксантину є перспективним, оскільки ряд вивчених сполук (**5**, **6**, **9**, **10**, **15**) виявляє вищу активність, ніж препарати порівняння (тіотріазолін, аскорбінова кислота), а сполуки **5**, **6**, **15** за дією майже не поступаються аскорбіновій кислоті.

ВИСНОВКИ

1. Розроблено доступні лабораторні методи синтезу 8-R-аміно-1-бензилтеобромінів, будова яких доведена даними ПМР-спектроскопії.

2. Вивчено антиоксидантну дію синтезованих сполук, встановлено, що вони виявляють значну АОА і є перспективними для подальшого пошуку БАР.

ЛІТЕРАТУРА

1. Євсєєва Л.В., Романенко М.І., Іванченко Д.Г. та ін. // Запорожский мед. журн. — 2007. — №4 (43). — С. 154-157.
2. Іванченко Д.Г., Романенко М.І., Євсєєва Л.В. та ін. // Запорожский мед. журн. — 2007. — №6 (45). — С. 125-128.
3. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы в норме и при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. — М., 2000. — 69 с.
4. Машковский М.Д. Лекарственные средства. — Ізд. 15-е, перераб., испр. и доп. — М.: ООО “Изд-во Новая Волна”, 2005. — 1200 с.
5. Пат. України №21412, МПК C 07 D 473/00 / Д.Г.Іванченко, М.І.Романенко, Р.В.Жмурін та ін. — №i200610204. — Заявл.: 25.09.06. Опубл.: 15.03.07.
6. Пат. України №32202, МПК C 07 D 473/00 / Д.Г.Іванченко, М.І.Романенко, Б.Б.Самура та ін. — №i200714094. — Заявл.: 14.12.07. Опубл.: 12.05.08.
7. Пескін А.В. // Біохімія. — 1997. — Т. 62, №12. — С. 1571-1578.
8. Романенко М.І., Іванченко Д.Г., Євсєєва Л.В. та ін. // Запорожский мед. журн. — 2006. — №2 (35). — С. 144-148.
9. Романенко М.І., Іванченко Д.Г., Жмурін Р.В. та ін. // Запорожский мед. журн. — 2005. — №6 (33). — С. 144-147.
10. Романенко М.І., Іванченко Д.Г., Самура І.Б. та ін. // Запорожский мед. журн. — 2006. — №3 (36). — С. 142-146.
11. Aruoma O.L. // J. Amer. Oil Chem. Soc. — 1998. — Vol. 75. — P. 199-212.
12. Berlett B.S., Stadtman E.R. // J. Biol. Chem. — 1997. — Vol. 272. — P. 20313-20316.
13. Bush A.I. // Curr. Opin. Chem. Biol. — 2000. — Vol. 4. — P. 184-191.
14. Dean R.T., Fu S., Stacker R., Davies M.J. // Biochem. J. — 1997. — Vol. 324. — P. 1-18.
15. Fridovich I. // J. Exp. Biol. — 1998. — Vol. 201. — P. 1203-1209.
16. Halliwell B., Aruoma O.J. // FEBS Lett. — 1991. — Vol. 281, №1-2. — P. 9-19.
17. Halliwell B., Gutteridge J.M. // Methods Enzymol. — 1990. — Vol. 186. — P. 1-85.
18. Halliwell B., Gutteridge J.M.C. Free Radicals in Biology and Medicine. — Oxford: Oxford University Press, 1999.
19. Mates J.M., Sanchez-Jimenez F. // Front. Biosci. — 1999. — Vol. 4. — P. 339-345.
20. Multhaup G., Ruppert T., Schhcksupp A. et al. // Biochem. Pharmacol. — 1997. — Vol. 54. — P. 533-539.
21. Pat. 5726063 USA, G 01 N 33/52 / D.Gerard-Monnier, I.Erdelmeir, J.Chaudiere, J.Yadan. — appl. №702197, date of patent Mar. 10, 1998.
22. Pippenger C.E., Browne R.W., Armstrong D. // Methods Mol. Biol. — 1998. — Vol. 108. — P. 299-313.
23. Porter N. // Methods Enzymol. — 1984. — Vol. 105. — P. 273-282.
24. Scandalios J.G. Oxidative Stress and the Molecular Biology of Antioxidant Defenses. — Plainview: Cold Spring Harbor Laboratory, 1997.
25. Steinberg D. // J. Biol. Chem. — 1997. — Vol. 272. — P. 20963-20966.
26. Valentine J.S., Wertz D.L., Lyons T.J. et al. // Curr. Opin. Chem. Biol. — 1998. — Vol. 2. — P. 253-262.
27. Yim M.B., Kang J.H., Yim M.S. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1996. — Vol. 93, №12. — P. 5709-5714.

УДК 547.857.4.057:615.076

СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ 8-R-АМИНО-1-БЕНЗИЛТЕОБРОМИНОВ

Д.Г.Іванченко, Н.І.Романенко, Е.В.Александрова, Н.В.Крисанова, О.А.Мартынюк

Розроблені препаративні методики синтеза раніше не описаних 8-R-аміно-1-бензилтеобромінов, структура яких підтверджена методом ПМР-спектроскопії. Показана перспектива пошука соєдинений з антиоксидантним дією в даному ряду.

UDC 547.857.4.057:615.076

SYNTHESIS AND STUDYING ANTIOXIDATIVE ACTIONS OF 8-R-AMINO-1-BENZYLNEOBROMINES

D.G.Ivanchenko, N.I.Romanenko, E.V.Aleksandrova, N.V.Krisanova, O.A.Martynuk

The preparative methods for synthesis of 8-R-amino-1-benzylneobromines previously unknown have been developed. The structure of the compounds obtained has been confirmed by the NMR-spectroscopy. The prospects for searching compounds with the anti-oxidative activity in this group has been shown.

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

УДК 547.461.2:547.466.3

РЕАКЦІЙНА ЗДАТНІСТЬ γ -(R-БЕНЗОЛСУЛЬФОНІЛОКСАМІДО)-БУТАНОВИХ КИСЛОТ

В.А.Георгіянць, О.М.Свєчнікова, Н.І.Банна, І.П.Банний

Національний фармацевтичний університет

Вимірювано константи іонізації γ -(R-бензолсульфонілоксамідо)-бутанових кислот і показано, що їх рKa добре корелюються з σ -константами Гаммета. Методом кореляційного аналізу проведено кількісну оцінку впливу замісників у бензольному ядрі за рівнянням Гаммета.

Дослідження в області амідних та гідразидних похідних щавлевої кислоти продовжують цікавити хіміків-синтетиків та фармакологів, так як у цих рядах сполук знайдені речовини з широким спектром біологічної дії [2, 3, 4, 9].

В останні роки з'явився ряд публікацій з синтезу та біологічних досліджень похідних амінокислот [5, 7, 8, 12-14].

У продовженні даних досліджень нами здійснено синтез нової групи хімічних сполук γ -(R-бензолсульфонілоксамідо)-бутанових кислот.

Вивчення реакційної здатності речовин цього ізоструктурного ряду дозволяє оптимізувати умови їх синтезу і створити математичні моделі залежності біологічної активності від структури сполук, що дає можливість вести цілеспрямований пошук препаратів з заданим високим рівнем біологічної дії.

Реакційна здатність γ -(R-бензолсульфонілоксамідо)-бутанових кислот вивчена в обернених умовах на моделі кислотно-основних рівноваг (схема).

Константи іонізації (pK_{a1} , pK_{a2}) γ -(R-бензолсульфонілоксамідо)-бутанових кислот визначені у бінарному розчиннику діоксан-вода (60 об'ємних відсотків діоксану) при 25°C. Отримані дані наведені в таблиці.

Попереднім шляхом дослідження кривих титрування сполук I-IX, отриманих електрометричним шляхом, виявлено, що сполуки цього ізо-

структурного ряду є двоосновними кислотами, ΔpK_a ($pK_{a2} - pK_{a1}$) менше 4, що дозволило як метод розрахунку pKa вибрати метод Нойеса [1]. З літературних джерел відомо [10, 11], що у сполуках із загальною формулою



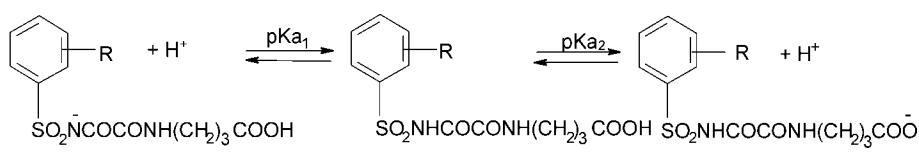
іонізація за NH-групою вище, ніж за карбоксильною групою, тому pK_{a1} відповідає відщепленню протону від NH-групи (рівновага I), а pK_{a2} – іонізації за COOH-групою (рівновага II).

Додатково на користь такого співвідношення свідчить і той факт, що pK_{a2} для всіх вивчених сполук практично постійне в межах похиби експерименту.

Дані, наведені в таблиці, показують, що на обидві кислотно-основні рівноваги γ -(R-бензолсульфонілоксамідо)-бутанових кислот мають вплив природа та положення замісника в бензольному фрагменті молекули. Введення електроно-акцепторних замісників (4-Br, 4-NO₂, 3-NO₂, 2-NO₂ та ін.) підсилює кислотні властивості сполук в обох рівновагах внаслідок стабілізуючої дії на аніон. Вплив електронодонорних замісників протилежний.

Вплив замісників на другий реакційний центр (-COOH) незначний, що можна пояснити суттєвою віддаленістю реакційного центру. Порівняння кислотних властивостей заміщених γ -аміnobутанової та ϵ -амінокапронової [11] кислот вказує, що зміна довжини вуглеводневого фрагменту не виявляє значного впливу на величини pKa обох реакційних центрів.

У рамках принципу лінійності вільних енергій методом кореляційного аналізу проведено кількісну оцінку впливу замісників у бензольному ядрі за рівнянням Гаммета.



Рівновага I

Рівновага II

R=H (I), 4-CH₃ (II), 4-Br (III), 4-NO₂ (IV), 4-NHCOOCH₃ (V), 3,5-Cl₂-4-NH₂ (VI), 3,5-Br₂-4-NH₂ (VII), 3-NO₂ (VIII), 2-NO₂ (IX).

Схема

Таблиця

Властивості γ -(R-бензолсульфонілоксамідо)-бутанових кислот R-C₆H₄-SO₂NHCOCONH(CH₂)₃COOH

Сполучок а	R	Вихід, %	Т.пл., °C	pKa ₁	pKa ₂	σ	Знайдено N, %	Вирахувано N, %	R _f
I	H	67	146-7	4,39±0,04	6,72±0,04	0	13,48	13,37	0,54
II	4-CH ₃	72	184-6	4,60±0,02	6,74±0,01	-0,17	8,47	8,53	0,48
III	4-Br	76	150-1	4,12±0,02	6,70±0,03	0,23	7,20	7,12	0,53
IV	4-NO ₂	79	170-2	3,30±0,03	6,65±0,03	0,778	11,76	11,69	0,68
V	4-NHCOOCH ₃	71	215-7	3,85±0,02	6,68±0,04	0,38	11,00	10,85	0,52
VI	3,5-Cl ₂ -4-NH ₂	77	226-8	4,47±0,04	6,73±0,02	0,086	10,68	10,55	0,49
VII	3,5-Br ₂ -4-NH ₂	67	202-4	4,45±0,04	6,72±0,05	-0,20	8,72	8,63	0,51
VIII	3-NO ₂	70	150-1	3,50±0,01	6,65±0,02	0,71	11,80	11,69	0,72
IX	2-NO ₂	76	153-4	3,65±0,04	6,64±0,03	0,80	11,82	11,69	0,58

Примітка. Константи R_f визначені методом ТШХ у системі розчинників: для сполучок I-IV, VIII, IX бутанол-оцтова кислота-вода (32:14:5); для сполучок V-VII бутанол-оцтова кислота-вода (35:12:4) на пластинах "Silufol UV-254", проявлення парами йоду.

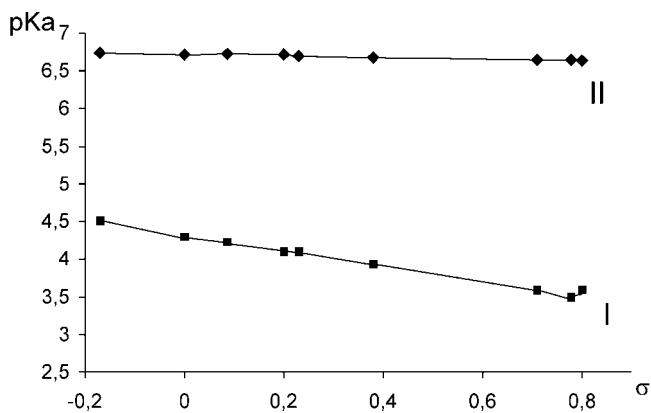


Рис. Залежності pKa₁ — f(σ) (I) та pKa₂ — f(σ) (II) для γ -(R-бензолсульфонілоксамідо)-бутанових кислот у змішаному розчиннику діоксан-вода (60 об. % діоксану).

Для рівноваги I кореляція між pKa та σ -константами статистично недостовірна, якщо корелювати pKa всіх досліджуваних сполучок:

$$\begin{aligned} pKa_1 &= (4,39 \pm 0,11) - (1,20 \pm 0,23) \cdot \sigma \\ n &= 9 \quad s = 0,107 \quad r = 0,977 \end{aligned}$$

Як видно з рис., значення pKa₁ для 2-нітропохідного γ -амінобутанової кислоти (спол. IX) лежить вище прямої pKa₁=a+bσ. Напевно, це пов'язано з наявністю ортоефекту [15], аналогічно ізоструктурного ряду похідних ε-амінокапронової кислоти [11].

Вилучення 2-нітрозаміщеного (IX) з кореляції приводить до істотного поліпшення статистичних характеристик і робить їх статистично значущими.

$$\begin{aligned} pKa_1 &= (4,39 \pm 0,04) - (1,33 \pm 0,09) \sigma \\ n &= 8 \quad s = 0,037 \quad r = 0,997 \end{aligned}$$

Реакційна константа ρ_I=1,33 практично співпадає з ρ для заміщених ε-аміно-капронової кислоти [11] у межах похиби експерименту.

Як видно з рис., залежність pKa₂-f(σ) являє собою пряму, паралельну осі абсцис. Цікаво відмітити, що значення pKa₂ для 2-нітрозаміщеного (спол. IX) також знаходиться на прямій, що, ймовірно, пов'язано з віддалістю замісників від реакційного центру (-COOH), а також ізольуючим впливом углеводневого фрагменту (CH₂)₃ молекули.

Експериментальна частина

Кислотно-основні рівноваги вивчали за методом потенціометричного титрування [1]. Як титрант використовували стандартний 0,05 М водний розчин гідроокису калію, звільнений від двоокису вуглецю. Концентрація розчинів, що титрують, — 0,005 М у точці напівнейтралізації. Потенціометричне титрування виконували на іоновимірювачі EV-74 з використанням скляного (ЕСП 43-074) індикаторного електроду. Електродом порівняння був хлорсрібний (ЕВП-1). Дослід проводили при 25°C з триазовим повторенням. Точність отриманих результатів оцінювали за методами математичної статистики малих вибірок (довірча ймовірність 0,95) [6].

Змішаний розчинник отримували з діоксану та свіжоперегнаного бідистиляту, звільненого від двоокису вуглецю.

Синтез γ -(R-бензолсульфонілоксамідо)-бутанових кислот проводили за методикою [5]. Фізико-хімічні константи отриманих сполучок наведені в таблиці.

ВИСНОВКИ

1. Досліджено реакційну здатність γ -(R-бензолсульфонілоксамідо)-бутанових кислот шляхом вивчення кислотно-основних рівноваг.

2. Встановлено, що γ -(R-бензолсульфонілоксамідо)-бутанові кислоти мають функції двоосновних кислот. Вимірюно константи іонізації останніх і показано, що їх pKa добре корелюються з σ -константами Гаммета.

3. Методом кореляційного аналізу проведено кількісну оцінку впливу замісників у бензольному ядрі за рівнянням Гаммета.

4. Показано, що ступінь іонізації досліджених сполук залежить як від природи, так і від положення замісників у бензольному ядрі.

ЛІТЕРАТУРА

1. Альберт А., Сержент Е. Константы ионизации кислот и оснований. — М.: Химия, 1964. — 214 с.
2. Банный И.П., Черных В.П., Самура Б.А. та ін. // Вісник фармації. — 2001. — №4. — С. 9-12.
3. Банный И.П., Георгиянц В.А., Банная Н.И. и др. // Ліки України. — 2005. — №9 (додаток). — С. 141-143.
4. Банный И.П., Самура Б.А., Банная Н.И. и др. // Укр. вісник психо-неврол. — 2006. — Т. 14, вип. 2 (47), (додаток). — С. 111-113.
5. Банный И.П., Самура Б.А., Бойко Г.О. // Запорожский мед. журн. — 2004. — №6 (27). — С. 116-120.
6. Львовский Е.Н. Статистические методы построения эмпирических формул. — М.: Выш. шк., 1988. — 125 с.
7. Пат. 75538 А Україна МПК C 07 C 311/39, A 61 K 31/63. И.П.Банный, В.П.Черных, Г.О.Бойко та ін. (Україна). — №20041008433. — Заявл.: 18.10.2004. Опубл. 17.04.2006. — Бюл. №4. — С. 3.89.
8. Пат. 47157 А Україна МПК C 07 C 311/01, A 61 K 31/18. И.П.Банный, В.П.Черных, В.Д.Лук'янчук та ін. (Україна). — №2001085648. — Заявл.: 08.08.2001. Опубл. 17.06.2002. — Бюл. №6. — С. 4.73.
9. Пат. 63679 А Україна. МПК C 07 D 219/10, A 61 K 31/435. И.П.Банный, В.П.Черных, Л.Ф.Силаєва, С.В.Баюрка (Україна). — №2003054881. — Заявл.: 28.05.2003. Опубл. 15.01.2004. — Бюл. №1. — С. 4.115.
10. Свєчнікова О.М., Банный И.П., Бондар В.Б. // Фармац. журн. — 2004. — №3. — С. 77-80.
11. Свєчнікова О.М., Банный И.П., Бойко Г.О. // Фармац. журн. — 2004. — №1. — С. 73-76.
12. Collins K.S., Franzblau S.G. // Antimicrob. Agents and Chemotherapy. — 1997. — Vol. 41. — P. 1004-1009.
13. Gentry C., Melarange R., Durie M. et al. // Clin. Drug. Invest. — 1996. — Vol. 11, №1. — P. 49-59.
14. Janyian M. // J. of Pharmac. Care in Pain and Symptom Control. — 1999. — Vol. 7, №4. — P. 37-46.
15. Johnson C.D. The Hammet Equation. — L.: Cambridge University Press, 1973. — 240 p.

УДК 547.461.2:547.466.3

РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ γ -(R-БЕНЗОЛСУЛЬФОНИЛОКСАМИДО)-БУТАНОВЫХ КИСЛОТ

В.А.Георгиянц, Е.Н.Свєчникова, Н.И.Банная, И.П.Банный
Измерены константы ионизации γ -(R-бензолсульфонилоксамидо)-бутиловых кислот и показано, что их pK_a хорошо коррелируются с σ -константами Гамметта. Методом корреляционного анализа проведено количественную оценку влияния заместителей в бензольном ядре по уравнению Гамметта.

UDC 547.461.2:547.466.3

REACTION CAPACITI γ -(R-PHENYLSULFONYLOXAMIDO)-BUTANOIC ACIDS

V.A.Georgiyants, Ye.N.Svechnikova, N.I.Bannaya, I.P.Banny
The ionization constants of γ -(R-phenylsulfonyloxamido)-butanoic acids were measured. It was showed that their pK_a good correlat with Hammet σ -constants. The quantitative assesement of substituents' in benzene nucleus of molecules was carried out by Hammet correlation analysis method.

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

УДК 615.451.16:616.233-002:543.544

ІДЕНТИФІКАЦІЯ ТА ХРОМАТОГРАФІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ НАСТОЙКИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ОРГАНІВ ДИХАННЯ

Л.І. Вишневська

Національний фармацевтичний університет

Методами паперової і тонкошарової хроматографії та якісними реакціями доведено наявність у настойках кореневищ аїру, кореневищ і коренів оману, коренів алтеї, коренів солодки, квітка липи, квітка бузини чорної, квітка нагідок, квітка ромашки, листя кропиви, листя м'яти перцевої, листя шавлії та трави чебрецю, а також у настойці складній "Бронхофіт" таких класів сполук як полісахариди, флавоноїди, кумарини та терпеноїди. Отримані результати використані при розробці нормативної аналітичної документації на настайку складну "Бронхофіт".

Об'єктами дослідження стали настайка складна "Бронхофіт" та настайки кореневищ аїру, кореневищ і коренів оману, коренів алтеї, коренів солодки, квітка липи, квітка бузини чорної, квітка нагідок, квітка ромашки, листя кропиви, листя м'яти перцевої, листя шавлії та трави чебрецю, отримані за відповідною методикою [4].

Матеріали та методи

Для встановлення якісного складу біологічно активних речовин у обраних об'єктах використовували загальноприйняті методи досліджень — якісні реакції, паперову (ПХ) та тонкошарову хроматографію (ТШХ) [1, 6, 9, 15].

Результати та їх обговорення

Для визначення наявності класу полісахаридів настайки упарювали до водного залишку та додавали трикратну кількість 96% етанолу. У всіх настайках утворювався аморфний осад, що свідчить про наявність в сировині та настайках полісахаридів. З огляду на відхаркувальну та муколітичну активність складної настайки "Бронхофіт" ця якісна реакція була використана для ідентифікації полісахаридів та було запропоновано контролювати їх кількісний вміст при розробці аналітичної нормативної документації на лікарський засіб [9].

Гідроксикоричні кислоти вивчали двомірною ПХ в системах н-бутанол — оцтова кислота — вода (4:1:2) та 15% оцтова кислота з вірогідним зразком хлорогенової кислоти ("Sigma Chemical Company", США) та методом ТШХ в системі етилацетат — кислота мурашина — кислота оцтова льодяна —

вода (14:1:1:1). Настайки упарювали до водного залишку та фракціонували етилацетатом. Для хроматографування використовували етилацетатні фракції отриманих водних залишків настайок. Сполучки етилацетатної фракції на хроматограмі дають позитивну реакцію з розчином хлориду заліза (ІІІ), що свідчить про їх фенольну природу. Сіро-зелений колір, який утворюється при цьому, доводить присутність у молекулах ортодіоксигруп. З розчином бромкрезолового зеленого дані сполучки утворюють синьо-зелене забарвлення, що підтверджує їхню кислотну природу. При хроматографуванні речовини етилацетатної фракції мають в УФ-світлі блакитне забарвлення різної інтенсивності, яке підсилюється або змінюється на зелено-блакитне під дією парів аміаку. Це характерно для похідних коричної кислоти [1, 9, 11, 14]. Таким чином, у настайках було ідентифіковано не менше 3 похідних гідроксикоричної кислоти, у тому числі хлорогенову кислоту (рис. 1).

Для виявлення кумаринових сполучок спиртові водні залишки настайок фракціонували ефіром. Отримані ефірні витяжки хроматографували на папері в системах хлороформ (формамід 25%), гексан (формамід 25%) та на пластинках Silicagel 60 F 254 (Merck) у системі бензол — етилацетат (3:2). При перегляді хроматограм у фільтрованому УФ-світлі та обробці 10% спиртовим розчином калію гідроксиду та діазореактивом виявлено не менше 4 речовин кумаринової природи (рис. 2), дві з яких були ідентифіковані як скополетин ($R_f = 0,6$) та умбеліферон ($R_f = 0,3$).

Для диференціації виявлених речовин кумаринової природи від похідних коричної кислоти нами була проведена реакція відщеплення різних замісників у кумариновому ядрі йодистоводневою кислотою в середовищі рідкого фенолу та оцтового ангідриду [2, 10, 17, 18]. Для цього ефірні витяжки упарювали до видалення розчинників, а залишок змішували з 3 мл суміші, що складається з кислоти йодистоводневої, рідкого фенолу та оцтового ангідриду, взятих у співвідношенні (6:1:1). Колбу зі зворотним холодильником нагрівали на гліцериновому огрівнику до 130–135°C протягом

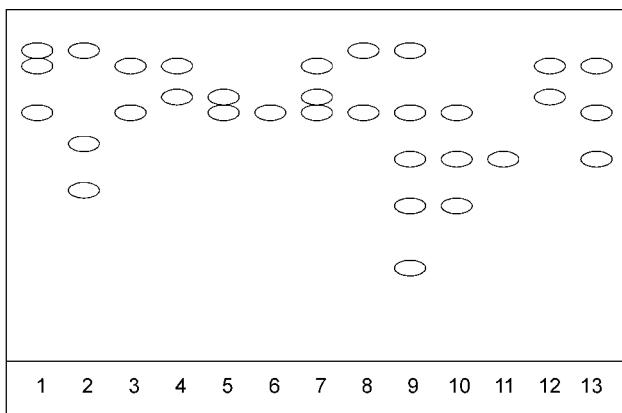


Рис. 1. Схема хроматограми гідроксикоричних кислот настоїки складної “Бронхофіт” (1), настоїок кореневищ аїру (2), кореневищ і коренів оману (3), коренів алтеї (4), солодки (5), квіток липи (6), бузини чорної (7), нагідок (8), ромашки (9), листя кропиви (10), м’яти перцевої (11), шавлії (12) та трави чебрецю (13) у системі етилацетат — кислота мурасина — кислота оцтова льодяна — вода (14:1:1:1).

2 год. Реакційну суміш охолоджували, розбавляли водою до об’єму 50 мл, переносили в дільницю лійку, обробляли етилацетатом 2 рази по 0,1 мл і хроматографували на папері в системі гексан (формамід 25%) паралельно з достовірним зразком кумарину. Після хроматографування хроматограму висушували і обробляли 10% спиртовим розчином калію гідроксиду і дивилися в УФ-світлі. При цьому виявлене пляма з блакитно-зеленою флуоресценцією, яка збігається за значенням R_f і кольором флуоресценції з достовірним зразком кумарину (“Sigma Chemical Company”, США) та свідчить про присутність у дослідній сировині речовин кумаринової природи [2, 3, 13, 18].

Наявність флавоноїдів визначали у водно-спиртових настоїках за допомогою загальновідомих якісних реакцій: ціанідинова проба за Бріантом, реакції з 3% розчином хлориду заліза. За результатами реакцій робили висновок про присутність глікозидів флавоноїдної природи [1, 7, 11, 9].

Крім того, речовини флавоноїдної природи виявляли ПХ етилацетатних фракцій настоїок у класичних системах н-бутанол — оцтова кислота — вода (4:1:2) та хлороформ — оцтова кислота — вода (13:6:2) та ТШХ у системі етилацетат — кислота мурасина — кислота оцтова льодяна — вода (14:1:1:1). Наявність даної групи сполук виявляли за флуоресценцією в УФ-світлі до і після обробки хроматограм парами аміаку та спиртовим розчином алюмінію хлориду. Встановлено, що в настоїках міститься не менше 4 сполук флавоноїдної природи.

Хроматографічний аналіз індивідуальних настоїок та складної настоїки “Бронхофіт” показав, що система етилацетат — кислота мурасина — кислота оцтова льодяна — вода (14:1:1:1) забезпечує кращий поділ речовин флавоноїдної природи, ніж класичні системи, тому ця система була обрана для проведення ідентифікації флавоноїдів у

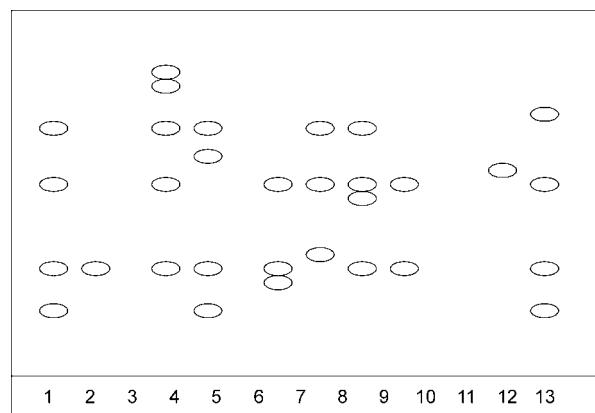


Рис. 2. Схема хроматограми кумаринів настоїки складної “Бронхофіт” (1), настоїок кореневищ аїру (2), кореневищ і коренів оману (3), коренів алтеї (4), солодки (5), квіток липи (6), бузини чорної (7), нагідок (8), ромашки (9), листя кропиви (10), м’яти перцевої (11), шавлії (12) та трави чебрецю (13) у системі бензол-етилацетат (3:2).

лікарському засобі “Бронхофіт”. Результати хроматографування наведені в табл. 1 та на рис. 3.

При хроматографуванні зі стандартними зразками встановлено, що речовина 1 з $R_f = 0,3$ відповідає рутину, а речовина з $R_f = 0,6$ — гіперозиду. Analogічно речовина 1 була виявлена в настоїках квіток липи та бузини чорної, а речовина 2 — в настоїках коренів солодки та квіток бузини чорної.

Крім того, у настоїці “Бронхофіт” було ідентифіковано ще 3 речовини флавоноїдної природи з $R_f = 0,75; 0,5; 0,4$ відповідно. Analogічні речовини були ідентифіковані в індивідуальних настоїках квіток бузини чорної, липи, нагідок, ромашки, коренів солодки та листя шавлії.

Для ідентифікації флавоноїдів запропоновано використовувати метод ТШХ в системі етилацетат — кислота мурасина — кислота оцтова льодяна — вода (14:1:1:1). У якості речовин-свідків застосовують розчини гіперозиду та рутину. На стадії пробопідготовки проводять екстракцію флавоноїдів етилацетатом. На хроматограмі розчину настоїки “Бронхофіт” мають виявлятися: зона коричневого кольору на рівні зони на хроматограмі розчину гіперозиду і зона коричневого кольору на рівні зони на хроматограмі розчину рутину.

При розробці складу настоїки “Бронхофіт” ми використовували декілька видів ефіроолійних рослин: аїр, липу, оман, м’яту перцеву, ромашку, чебрець та шавлію, тому нами було проведено ідентифікацію терпеноїдів у складі настоїок [12, 16]. Для цього з водних залишків настоїок отримували хлороформні витяжки, відганяли розчинник, розчиняли в спирт та методом ТШХ хроматографували їх у системі розчинників бензол — етилацетат — 96% спирт етиловий (75:5:0,5). Детектування проводили за допомогою сірчанокислого розчину при нагріванні [9]. Результати хроматографування наведені в табл. 2.

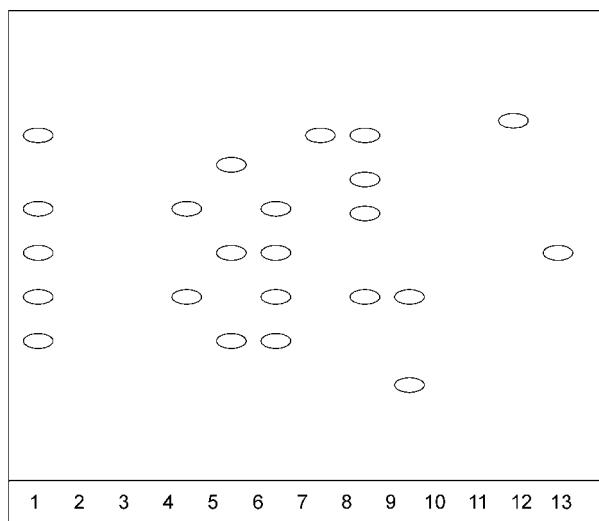


Рис. 3. Схема хроматограми флавоноїдів настоїки складної "Бронхофіт" (1), настоїок кореневиць аїру (2), кореневиць і коренів оману (3), коренів алтеї (4), солодки (5), квіток липи (6), бузини чорної (7), нагідок (8), ромашки (9), листя кропиви (10), м'яти перцевої (11), шавлії (12) та трави чебрецю (13) у системі етилацетат — кислота мурасина — кислота оцтова льодяна — вода (14:1:1:1).

На хроматограмі (рис. 4) настоїки складної "Бронхофіт" виявилися зони темно-фіолетового кольору з $R_f = 0,9$ (аналогічні плями виявились на хроматограмах індивідуальних настоїок квіток бузини чорної, ромашки, коренів солодки та трави чебрецю), зони коричневого кольору з $R_f = 0,8$ (аналогічна пляма — на хроматограмі індивідуальної настоїки квіток ромашки), зони темно-фіолетового кольору з $R_f = 0,7$ (аналогічні плями — на хроматограмах індивідуальних настоїок кореневиць та коренів оману, кореневиць аїру, квіток липи, бузини, ромашки та трави чебрецю), з $R_f = 0,6$ (аналогічні плями — на хроматограмах індивідуальних настоїок кореневиць аїру, оману, квіток липи, нагідок, ромашки, листя м'яти перцевої та шавлії), з

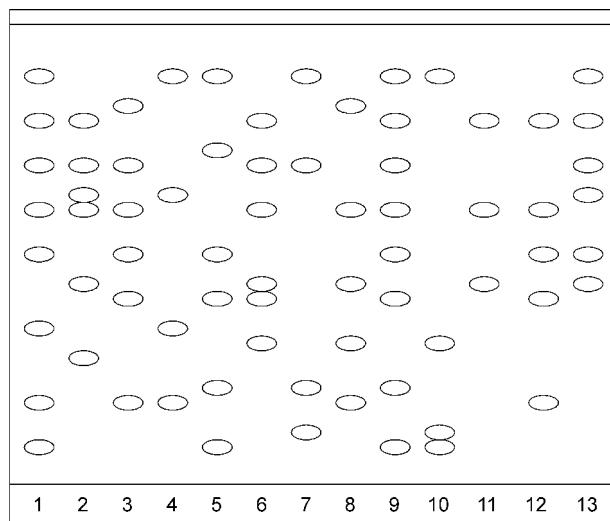


Рис. 4. Схема хроматограми терпеноїдів настоїки складної "Бронхофіт" (1), настоїок кореневиць аїру (2), кореневиць і коренів оману (3), коренів алтеї (4), солодки (5), квіток липи (6), бузини чорної (7), нагідок (8), ромашки (9), листя кропиви (10), м'яти перцевої (11), шавлії (12) та трави чебрецю (13) у системі бензол — етилацетат — 96% спирт етиловий (75:5:0,5).

$R_f = 0,5$ (аналогічні плями — на хроматограмах індивідуальних настоїок кореневиць та коренів оману, квіток ромашки, коренів солодки, трави чебрецю та листя шавлії), з $R_f = 0,35$ (аналогічні плями — на хроматограмах індивідуальних настоїок коренів алтею та листя кропиви), з $R_f = 0,2$ (аналогічні плями — на хроматограмах індивідуальних настоїок коренів алтею, кореневиць та коренів оману, квіток нагідок та листя шавлії), зони рожевого кольору з $R_f = 0,1$ (аналогічна пляма — на хроматограмі індивідуальної настоїки коренів солодки).

Оскільки терпеноїди забезпечують антисептичну, спазмолітичну, відхаркувальну дії [12, 5, 11, 16], підвищують секреторну функцію бронхів, що має велике значення для загального терапевтич-

Таблиця 1

Результати хроматографії індивідуальних настоїок та складної настоїки "Бронхофіт" у системі етилацетат — кислота мурасина — кислота оцтова льодяна — вода (14:1:1:1)

Сировина	Значення R_f																			Старт	
	Фініш	0,95	0,9	0,85	0,80	0,75	0,7	0,65	0,6	0,55	0,5	0,45	0,4	0,35	0,3	0,25	0,2	0,15	0,1	0,05	
"Бронхофіт"		син	син	бл	син	т			т		т		т		т						
Кореневища аїру	ж	син				сір		бл													
Корені алтеї			сз	син																	
Квітки липи					син								т				т				
Квітки бузини чорної		бл	син		жз			т			т		т		т						
Кореневища та корені оману	ж		бл		бл																бл
Квітки нагідок	ж	син			син	т															
Листя кропиви	чр				син		бл		син		сз	сз	ж						жз		
Листя м'яти перцевої							бл														
Квітки ромашки	т	син			ф	т	бл	т	т		бл		т								
Корені солодки	ж			бл	ф				т				т								
Трава чебрецю	ж	т	бл		ф		бл				ж										
Листя шавлії	чр		син	бл	т																

Примітки: ж — жовта, т — темна; син — синя; сір — сіра; сз — синьо-зелена; жз — жовто-зелена; ф — фіолетова; бл — блакитна; чр — червона плями.

Таблиця 2

Результати хроматографії індивідуальних настоюк та складної настоїки “Бронхофіт”
у системі бензол — етилацетат — спирт 96% (75:5:0,5)

Сировина	Значення R_f																			
	Фініш	0,95	0,9	0,85	0,80	0,75	0,7	0,65	0,6	0,55	0,5	0,45	0,4	0,35	0,3	0,25	0,2	0,15	0,1	0,05
“Бронхофіт”			тф		кор		тф		р											
Кореневища аіру					тф		тф	тф	тф		тф				тф					
Корінь алтеї			тф				тф							тф			тф			
Квітки липи					тф		тф		тф			тф	тф		тф				,	
Квітки бузини чорної			тф				тф									тф		тф	ж	
Кореневища та корені оману				тф			тф		тф		тф		тф				тф			
Квітки нагідок				тф					тф			тф			тф		тф			
Листя кропиви			тф											тф				тф	тф	
Листя м'яти перцевої					тф				тф			тф								
Квітки ромашки			тф		кор		тф		тф		тф		тф			тф		ж	тф	
Корінь солодки			тф			тф					тф		тф			тф	жг	тф	р	
Трава чебрецю			тф		тф		тф	тф			тф	тф							б	
Листя шавелії					тф					тф		тф		тф			тф			

Примітки: тф — темно-фіолетовий, кор — коричневий, р — рожевий, жг — жовтогарячий, ж — жовтий, б — бордовий кольори плям після проявлення розчином сірчаної кислоти.

ного ефекту складної настоїки “Бронхофіт”, то при проведенні стандартизації препарату потрібно проводити ідентифікацію терпеноїдів.

Для цього нами запропоновано використовувати метод ТШХ хлороформних витяжок препарату у системі розчинників бензол — етилацетат — 96% спирт етиловий (75:5:0,5). У якості речовини-свідка використовують хлороформну витяжку з кореневищ з коренями оману, відносно якої описані розташування зон терпеноїдів. Детектування проводять за допомогою сірчанокислого розчину при нагріванні. На хроматограмі розчину препарату мають виявлятися зона темно-фіолетового кольору на рівні зони на хроматограмі розчину порівняння оману з R_f близько 0,7 (сесквітерпеноїди оману), зона коричневого кольору з R_f близько 0,8 (терпеноїди ромашки), зона рожевого кольору з R_f близько 0,1 (терпеноїди солодки).

Таким чином, попередні хімічні дослідження показали, що настоїка “Бронхофіт” містить по-

лісахариди, флавоноїди, терпеноїди, кумарини та гідроксикоричні кислоти. Виходячи з кількісного вмісту вказаних класів сполук за інтенсивністю плям та їх впливу на загальний фармакологічний ефект настоїки, ми пропонуємо проводити ідентифікацію настоїки складної “Бронхофіт” за наявністю терпеноїдів, флавоноїдів та полісахаридів.

ВИСНОВКИ

1. Вивчено якісний склад настоїки “Бронхофіт” для лікування органів дихання.

2. Методами паперової та тонкошарової хроматографії, а також якісними реакціями доведено наявність у настоїках з лікарської рослинної сировини, що входить до складу настоїки складної “Бронхофіт”, і у самій настоїці таких класів сполук як полісахариди, флавоноїди, кумарини та терпеноїди.

3. Отримані результати використані нами при розробці нормативної аналітичної документації на настоїку складну “Бронхофіт”.

ЛІТЕРАТУРА

1. Блажей А., Шутий Л. Фенольные соединения растительного происхождения. — М.: Мир, 1977. — 240 с.
2. Гиоргобиани Э.Д., Комисаренко Н.Ф. Действие йодистоводородной и хлористоводородной кислот на природные кумарины // Сообщ. АН ГрССР. — 1969. — Т. 32, №2. — С. 265–268.
3. Георгиевский В.П., Рыбаченко А.И., Козаков А.Л. Физико-химические и аналитические характеристики флавоноидных соединений. — Ростов: Изд-во Ростовского ун-та, 1988. — 131 с.
4. Державна фармацевтика України / Державне підприємство “Науково-експертний фармацевтичний центр”. — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
5. Ковалев В.М., Павлік О.І., Ісакова Т.І. та ін. Фармакогнозія з основами біохімії рослин. — Х.: Пропор, 2000. — С. 350, 357, 638.
6. Лабораторное руководство по хроматографическим и смежным методам анализа: В 2-х ч. / Под ред. О.Микеша. — М.: Мир, 1982. — 781 с.
7. Лазуревский Г.В., Терентьевна И.В., Шампурина А.А. Практические работы по химии природных соединений. — М.: Высш. шк., 1996. — 335 с.
8. Рудаков О.Б., Востров И.А., Федоров С.В. и др. Спутник хроматографиста. — Воронеж, 2004. — 527 с.
9. Хефтман Э., Кастер Т., Нидервизер А. и др. Хроматография. Практическое приложение метода: В 2-х ч., ч. 1. — М.: Мир, 1986. — 422 с.

10. Anesini C., Werner S., Borda E. // *Fitoterapia*. — 1999. — Vol. 70, №4. — P. 350-367.
11. Bicchi C., Brunelli C., Cordero C. et al. // *J. Chromatogr. A*. — 2004. — Vol. 1024, №1-2. — P. 190-207.
12. European Pharmacopoeia. — 4-th ed. — Strasbourg: Council of Europe, 2002. — 2416 p.
13. Hachiya A., Ohuchi A., Kitahara T., Takema Y. // *Biol. Pharm. Bull.* — 2002. — Febr. — Vol. 25. — P. 229-234.
14. Kohir V.K., Bykov V.A., Teselkin Yu.O. et al. // *Phytother. Res.* — 1998. — Vol. 12, №6. — P. 606-608.
15. Quality method for medical plant materials / World Health Organization. — Geneva, 1998. — 115 p.
16. Stuhlemmer U. //Z. *Phytother.* — 2003. — Vol. 24. — №3. — P. 120-218.
17. Theiss B., Theiss P. *The Family Herbal*. — Rochester, Vermont: Healing arts press, 1999. — 281 p.
18. *Urtica: therapeutic and nutritional aspects of stinging nettles* / Ed. by Gulsei Kavalali. — London, New York: Taylor&Francis Group, 2003. — 83 p.
19. WHO monographs on selected medicinal plants. — Geneva: World Health Organization, 2002. — Vol. 2. — 357 p.

УДК 615.451.16:616.233-002:543.544

ИДЕНТИФІКАЦІЯ І ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НАСТОЙКИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Л.И.Вишневская

Методами бумажной и тонкослойной хроматографии, а также качественными реакциями доказано наличие в настойках корневищ аира, корневищ и корней девясила, корней алтея, корней солодки, цветков липы, цветков бузины черной, цветков календулы, цветков ромашки, листьев крапивы, листьев мяты перечной, листьев шалфея и травы чабреца, а также в настойке сложной “Бронхофит” таких классов соединений как полисахариды, флавоноиды, кумарины и терпеноиды. Полученные результаты использованы нами при разработке нормативной аналитической документации на настойку сложную “Бронхофит”.

UDC 615.451.16:616.233-002:543.544

IDENTIFICATION AND CHROMATOGRAPHIC INVESTIGATION OF THE TINCTURE FOR TREATING RESPIRATORY ORGANS

L.I.Vishnevskaya

The presence in the tinctures of *Acorus calamus* rhizomes, *Inula* rhizomes and roots, *Althaea* roots, *Glycyrrhiza* roots, *Tilia* flowers, *Sambucus nigra* flowers, *Calendula* flowers, *Chamomilla* flowers, *Urtica* leaves, *Mentha piperita* leaves, *Salvia officinalis* leaves and *Thymus* grass have been proven by the methods of paper and thin-layer chromatography, as well as by means of qualitative reactions. The “Bronkhofit” complex tincture has been proven to possess such groups of compounds as polysaccharides, flavonoids, coumarins and terpenoids. The results obtained was used while developing normative and analytical documentation for “Bronkhofit” complex tincture.

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

УДК 615.454: 547.94: 582.682.4

ІДЕНТИФІКАЦІЯ АЛКАЛОЇДІВ ЧИСТОТІЛУ У М'ЯКІЙ ЛІКАРСЬКІЙ ФОРМІ

Ю.С.Прокопенко, В.А.Георгіянць, С.М.Губарь, Л.А.Ковпак

Національний фармацевтичний університет

Проведено хроматографічний аналіз трави чистотілу великого з метою ідентифікації у лікарській рослинній сировині, екстракті та готовій м'якій лікарській формі таких груп БАР як алкалоїди. Була розглянута пробопідготовка, що дозволяє максимально вилучити алкалоїди з сировини, екстракту та м'якої лікарської форми. Доцільність запропонованої пробопідготовки доведено за допомогою методу тонкошарової хроматографії (ТШХ). Розробка даної методики ідентифікації алкалоїдів за допомогою ТШХ дозволяє застосовувати її з метою знаходження алкалоїдів інших груп у різноманітних лікарських засобах.

Чистотіл великий (*Chelidonium majus L.*) род. Макові (*Papaveraceae*) — багаторічна трав'яниста рослина, розповсюджена майже на всій території України, росте в тінистих місцях між чагарниками, в лісах, по ярах; великих заростей не утворює [1].

У якості лікарської сировини використовують різні частини рослини. Фармакопейною сировиною є трава чистотілу, зібрана під час цвітіння рослини [10]. Ця рослинна сировина, що містить близько 14 алкалоїдів, серед яких алкалоїди-піхідні ізохіноліну, групи папаверину: хелідонін, сантгінарин, хеліритрин, протопін, берберин, спартеїн, гомохелідонін, хелідамін [3, 10]. Крім того, хімічний склад трави чистотілу представлений також органічними кислотами (яблучною, хелідоновою, цитриновою, бурштиновою), сапонінами, флавоноїдами, ефірною олією, вітаміном А, аскорбіновою кислотою [5]. Найбільшу фармакологічну активність мають алкалоїди чистотілу, які надають антимікробну, спазмолітичну, жовчогінну, протизапальну, противірусну, місцевоанестезуючу дію [5, 6]. Зовнішньо його використовують для лікування бородавок та мозолів, лишай, екземи, раку шкіри, для лікування дерматозів, що сверблять, при псоріазі, червоному вовчаку, крапивниці, рожистому запаленні, виразках, чесотці, фурункулах [5]. Тому слід відмітити раціональність розробки м'якої лікарської форми, що містить у якості діючих речовин алкалоїди чистотілу, для лікування захворювань шкіри, тому що це дозволить

забезпечити високу концентрацію лікарських субстанцій у місці нанесення. Це дає можливість досягнення високої терапевтичної дії при місцевому лікуванні дерматозів [4].

Існуючі препарати чистотілу в основному стандартизовані за вмістом алкалоїдів, тільки в соку чистотілу визначаються одночасно алкалоїди та флавоноїди [1].

Метою нашої роботи є розробка методики ідентифікації алкалоїдів чистотілу в м'якої лікарській формі методом тонкошарової хроматографії. Оскільки технологія виробництва лікарської форми передбачає використання рідкого спиртового екстракту, об'єктами дослідження були використані трава чистотілу, спиртовий екстракт і готова м'яка лікарська форма.

Експериментальна частина

Усі реактиви, використані в експериментальній частині, приготовлені у відповідності з вимогами Державної фармакопеї України [2].

Хроматографування проводилося на пластинках "Sorbfil" (ЗАО "Сорбполімер", Росія) з УФ-індикатором висхідним методом у системі 1-пропанол — вода — кислота мурашина безводна (90:9:1). Референтними речовинами для приготування розчину порівняння служили папаверину гідрохлорид та метиловий червоний. Тонкошарову хроматографію проводили згідно з вимогами ДФУ [2] з використанням модифікованої методики, описаної в Німецькій фармакопеї DAB [9].

Пробопідготовка та хроматографування сировини

Лікарську рослинну сировину (0,375 г) помістили в мірну колбу та екстрагували за допомогою 100 мл 12% оцтової кислоти протягом 30 хв на киплячому водяному нагрівнику. Отриману витяжку охолодили, довели до 125 мл 12% оцтовою кислотою та відфільтрували через паперовий фільтр. Перші 10 мл фільтрату вилили, наступні 50 мл оцтовокислого фільтрату об'єднали з 26% розчином амоніаку до лужної реакції за універсальним лакмусовим індикаторним папером. Потім фільтрат помістили в дільницу лійку, додали 30 мл хлороформу, збовтували протягом 3 хв, після розділення фаз відділили хлороформний шар, а до

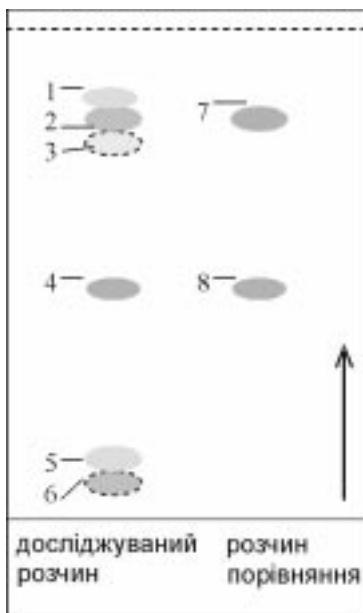


Рис. 1. Хроматограма витяжки з лікарської рослинної сировини.

оцтовокислого фільтрату додали ще 30 мл хлороформу та збовтували протягом 3 хв. Об'єднані органічні фракції висушили над зневодненим натрієвим сульфатом, потім відфільтрували через паперовий фільтр та випарили на водяній бані до сухого залишку. Отриманий таким чином сухий залишок розчинили в 1 мл метанолу.

Розчин порівняння: 0,002 г папаверину гідрохлориду та 0,01 г метилового червоного розчинили в 10 мл 96% етанолу.

На хроматографічну пластину нанесли у вигляді смуг завширшки 1 см 20 мкл досліджуваного розчину та 10 мкл розчину порівняння. Пластинку помістили в завчасно насичену системою розчинників хроматографічну камеру. Після проходження фронтом розчинників 10 см від лінії старту хроматограму висушили на повітрі та розглядали в УФ-світлі при довжині хвилі 254 нм. Потім пластинку проявили за допомогою реактиву Драгендорфа, висушили досуха та додатково обробили розчином натрію нітрату.

Пробопідготовка та хроматографування екстракту

Екстракт (5 мл) випарили досуха на киплячому водяному нагрівнику. Сухий залишок розчинили в 5 мл 1% розчину амоніаку, отриманий розчин перенесли в ділильну лійку. Подальшу екстракцію алкалоїдів проводили аналогічно методиці, описаній вище для лікарської рослинної сировини. Отриманий розчин використовували для хроматографування. На пластинку нанесли 20 мкл підготовленого екстракту; тонкошарову хроматографію проводили аналогічно методиці, описаній вище.

Пробопідготовка та хроматографування м'якої лікарської форми

До 10 г м'якої лікарської форми додали 20 мл 96% спирту етилового та нагріли на водяному

нагрівнику при постійному перемішуванні до повного розплавлення основи, потім охолодили на льоду та відфільтрували через паперовий фільтр. Потім до м'якої лікарської форми додали ще 10 мл 96% етанолу та знову нагріли на водяному нагрівнику при перемішуванні до розплавлення основи. Після охолодження дану витяжку відфільтрували через паперовий фільтр. До залишку м'якої лікарської форми додали ще 10 мл 96% спирту етилового, нагріли до розплавлення основи на водяній бані та відфільтрували через паперовий фільтр після охолодження. Фільтрати об'єднали та випарили на водяному нагрівнику до сухого залишку. Останній розчинили в 5 мл 1% розчину амоніаку та відфільтрували через подвійний марлевий фільтр, який потім промили 1 мл 1% розчину амоніаку, та проводили екстракцію алкалоїдів аналогічно вище описаній методиці. На пластинку нанесли у вигляді смуг завширшки 1 см 50 мкл досліджуваного розчину та 10 мкл розчину порівняння. Хроматографували аналогічно методиці, описаній вище.

Результати та їх обговорення

На хроматограмі досліджуваного розчину при вивчені сировини виявили плями, що відповідають основним алкалоїдам чистотілу — хелідоніну ($Rf=0,55$), сантвінарину ($Rf=0,25$) та хеліритрину ($Rf=0,12$). Розташування та забарвлення плям цих алкалоїдів узгоджується з даними літератури [9, 10].

Вибір референтних речовин для хроматографування здійснено згідно з літературними даними для однозначного виявлення алкалоїдів чистотілу. Використання папаверину гідрохлориду у якості референтної речовини пояснюється тим, що алкалоїди чистотілу та алкалоїд папаверин належать до однієї групи алкалоїдів — похідних ізохіноліну [8]. Метиловий червоний у зазначених умовах хроматографування дає пляму на рівні з одним з основних алкалоїдів чистотілу — хелідоніну [9, 10].

Розташування зон на хроматограмі витяжки з досліджуваної сировини в УФ-світлі з довжиною хвилі 254 нм представлено на рис. 1. Зазначені плями мали наступні характеристики: пляма №1 — оранжева флюoresценція, №2 — жовто-зелена флюoresценція та $Rf=0,53$, що є характерним показником для хелідоніну. №4 — $Rf=0,23$ (сантвінарин), в УФ-світлі помірна оранжева флюoresценція, №5 — жовта флюoresценція, $Rf=0,12$ (хеліритрин), №7 (метиловий червоний), флюoresценція в ділянці $Rf=0,55$, №8 (папаверину гідрохлорид) — помірна флюoresценція в області $Rf=0,25$. Плями №3 та №6 не мали флюoresценції в УФ-світлі. Пластинку обробили реактивом Драгендорфа — спостерігалось забарвлення плям в оранжевий колір. Після висушування пластинки нанесли розчин натрію нітрату. Раніше описані зони набули сіро-коричневого забарвлення.

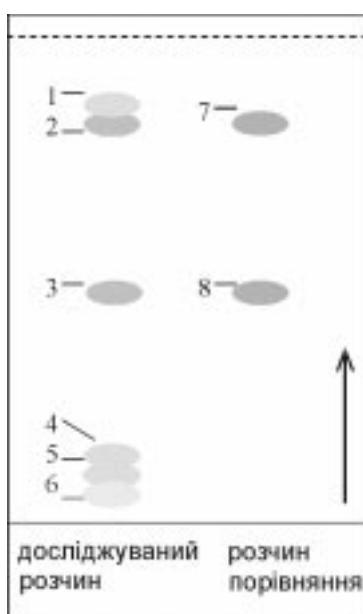


Рис. 2. Хроматограма екстракту після пробопідготовки.

При хроматографуванні екстракту пластинка мала набір характерних плям (рис. 2): №1 — оранжева флюоресценція в УФ-світлі, №2 (хелідонін) — жовто-зелена флюоресценція в УФ-світлі, $Rf=0,56$; №3 (сангвінарин) — $Rf=0,24$, помірна оранжева флюоресценція; №4 та №6 — блакитна флюоресценція; №5 (хеліритрин) — $Rf=0,11$. Плями №7 та №8 характеризували референтні речовини метиловий червоний та папаверину гідрохлорид відповідно. Після обробки пластинки реактивом Драгендорфа описані зони набули оранжевого забарвлення.

Результати хроматографування (рис. 2) підтвердили, що пробопідготовка екстракту проведена правильно, оскільки отримана хроматограма містить усі плями, які спостерігаються для сировини. Таким чином, зазначені умови хроматографування можуть бути застосовані для контролю якості напівпродукту виробництва лікарської форми.

Пробопідготовка лікарської форми була спрямована на видалення ліпофільної основи зі збереженням основних алкалоїдів чистотілу при екстрагуванні. Після обраної нами пробопідготовки хроматографування м'якої лікарської форми дало наступні результати (рис. 3).

При розгляданні пластинки в УФ-світлі з довжиною хвилі 254 нм спостерігали флюоресценцію плям: №1 — оранжева; №2 (хелідонін) —

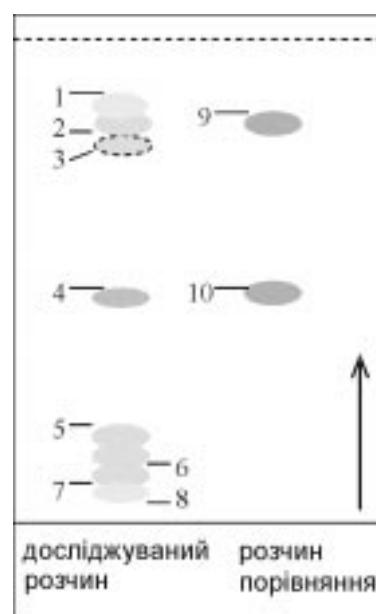


Рис. 3. Хроматограма м'якої лікарської форми після пробопідготовки.

жовто-зелена флюоресценція в області $Rf=0,52$; №4 (сангвінарин) — оранжева, $Rf=0,24$; №5 та №7 — блакитна флюоресценція; №6 (хелітринін) — жовта, $Rf=0,12$; №8 — оранжева флюоресценція. Плями №9 та №10 характеризували референтні речовини — метиловий червоний та папаверину гідрохлорид відповідно. Після обробки пластинки реактивом Драгендорфа пластинку висушили та обробили розчином натрію нітрату, спостерігали послідовне забарвлення зображеніх зон в оранжевий (коричнево-оранжевий), потім в сіро-коричневий кольори. Крім того, з'явилася додаткова пляма №3, яка не мала флюоресценції в УФ-світлі.

Наведені результати підтверджують можливість використання методу ТШХ для ідентифікації алкалоїдів чистотілу в новому лікарському препараті, а також при постадійному контролі якості в умовах виробництва.

ВИСНОВКИ

1. Розроблена методика ідентифікації алкалоїдів чистотілу в новій м'якій лікарській формі методом ТШХ з урахуванням складу та фізико-хімічних властивостей.

2. Доведено, що запропонована пробопідготовка сировини, екстракту та м'якої лікарської форми дозволяє отримати відтворювані результати в умовах лабораторії та підприємства.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дащутіна С.Л., Котов А.Г., Георгієвський В.П. // Фармаком. — 2005. — №2/3. — С.134-140.
2. Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". — 1-е вид. — Х.: РІПЕГ, 2001. — 556 с.
3. Ковалев В.М., Павлій О.І., Ісакова Т.І. Фармакогнозія з основами біохімії рослин (2-е вид). — Х.: Вид-во НФАУ, МТК-книга, 2004. — 704 с.
4. Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків / За ред. проф. І.М.Перцева та проф. І.А.Зупанця. — Х.: Вид-во НФАУ, 1999. — Т. 2. — 448 с.

5. Barnes J., Anderson L.A., Phillipson J.D. *Herbal Medicines*. — London: Pharmaceutical Press, 2007. — 710 p.
6. Foulsham W.G., Siderits R. *Complete Herbal*. — London Edition, 2004. — 255p.
7. Gerencer M., Turecek P.L., Kistner O. // *Antivir. Res.* — 2006. — Vol. 72, №2. — P. 153-156.
8. Rogelj B., Popovic T., Ritonja A. et al. // *Phytochem.* — 1998. — Vol. 49, №6. — P. 1645-1649.
9. Schollkraut. *Deutsches Arzneibuch 2000*. — Stuttgart: Govi-Verlag GmbH Frankfurt, 1992. — 741 p.
10. Wagner H., Bladt S. *Plant drug analysis. A thin layer chromatography atlas*. 2nd ed. — Muenchen. — 2001. — 384 p.

УДК 615.454: 547.94: 582.682.4

ІДЕНТИФІКАЦІЯ АЛКАЛОІДОВ ЧИСТОТЕЛА В МЯГКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЕ

Ю.С.Прокопенко, В.А.Георгіянц, С.Н.Губарь, Л.А.Ковпак
Проведен хроматографіческий аналіз трави чистотела більшого с цілью ідентифікації в лекарственном растительном сырье, экстракте и готовой мягкой лекарственной форме таких групп БАВ как алкалоиды. Была рассмотрена пробоподготовка, позволяющая максимально выделить алкалоиды из сырья, экстракта и мягкой лекарственной формы. Целесообразность предложенной пробоподготовки доказана с помощью метода тонкослойной хроматографии. Разработка данной методики ідентифікации алкалоїдов с помошью ТСХ позволяет применить її с цілью обнаружения алкалоїдов других груп в различных лекарственных препаратах.

UDC 615.454: 547.94: 582.682.4

IDENTIFICATION OF CELANDINE ALKALOIDS IN THE SOFT MEDICINAL FORM

Yu.S.Prokopenko, V.A.Georgiyants, S.N.Gubar, L.A.Kovpak
The analysis of Celandine herb has been carried out by the method of chromatography with the purpose of identification of such groups of BAS as alkaloids in the medicinal plant raw material, the extract and the soft medicinal form. The preparation of an assay has been considered to isolate maximum alkaloids from medicinal plant raw material, the extract and the soft medicinal form as much as possible. The expediency of the assay preparation offered has been proven by the thin-layer chromatography. The development of the given method of identification for alkaloids by TLC allows applying it with the purpose of detection of alkaloids of other groups in various medicines.

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

УДК 615.065:547.728.54.061/062]001.8

ІЗОЛЮВАННЯ АМІТРИПТИЛІНУ З БІОЛОГІЧНОГО МАТЕРІАЛУ АМФІФІЛЬНИМИ РОЗЧИННИКАМИ

С.В.Баюрка, С.А.Карпушина, В.С.Бондар

Національний фармацевтичний університет

Встановлено ступінь ізоляції амітритиліну з біологічного матеріалу за допомогою підкисленого ацетонітрилу та нейтрального ацетону, який становив $29,80 \pm 2,52\%$ та $34,50 \pm 2,83\%$ відповідно. Показана можливість використання методу тонкошарової хроматографії, кольорових реакцій, УФ-спектроскопії для виявлення амітритиліну, виділеного з біологічного матеріалу, після попередньої додаткової очистки витяжок від супутніх домішок за допомогою методів екстракції та ТШХ. Кількісний вміст препарату в екстрактах встановлювали екстракційно-фотометричним методом за реакцією утворення іонного асоціату з кислотним азобарвником метиловим оранжевим. Світлопоглинання забарвлених розчинів підлягало закону Бугера-Ламберта-Бера в межах концентрацій від 5 до 140 мкг амітритиліну в 14 мл кінцевого об'єму. Відносна помилка кількісного визначення не перевищувала 3%. Отримані результати можуть бути використані для судово-токсикологічних досліджень біологічного матеріалу при смертельних отруєннях амітритиліном.

Розробка методів аналізу препаратів антидепресантної дії в біологічних об'єктах є актуальною задачею в галузі хіміко-токсикологічних досліджень. Так, згідно зі статистичними даними [7, 11] приблизно 121 мільйон людей у світі вживає антидепресанти з приводу хронічних та рецидивних розладів психічного стану, які є потенціальною причиною суїциdalnoї поведінки.

Одним з антидепресантів, який неодноразово був причиною смертельних отруєнь [5, 8], є амітритилін. Група трициклічних антидепресантів, до якої відноситься вказаний лікарський препарат, характеризується вузьким терапевтичним індексом та відносно високою токсичністю [4, 10]. Більшість гострих отруєнь амітритиліном закінчується летально [9]. При цьому клінічна картина отруєння даним препаратом нехарактерна, тому важливе значення для діагностики отруєнь амітритиліном мають результати хіміко-токсикологічних досліджень біологічних об'єктів на вміст у них отруйної речовини.

Розроблені для амітритиліну методи аналізу біологічного матеріалу з використанням загально-прийнятих у судово-токсикологічному аналізі методів ізоляції “лікарських” отрут підкисленими водою та етанолом [1, 6] характеризуються невисокою ефективністю. Так, впродовж наших попередніх досліджень було встановлено, що ступінь ізоляції амітритиліну з печінки за вказаними методами не перевищувала 15,84% та 11,46%, відповідно.

Великий інтерес як екстрагенти “лікарських” отрут з біологічного матеріалу мають амфіфільні розчинники, які легко проникають через гідрофільні та гідрофобні ділянки мембрани клітин біологічного об'єкту і тим самим сприяють більш ефективній екстракції досліджуваних отруйних речовин з внутрішніх органів. Ізоляція “лікарських” отрут такими амфіфільними розчинниками як ацетонітрил (за методом І.Сchedzins'kyi [12]) та ацетон (за методом В.А.Карташова [3]) широко впроваджено в практику хіміко-токсикологічного аналізу лікарських речовин різних фармакологічних груп. Щодо амітритиліну, то результати ізоляції з використанням ацетонітрилу [2] потребують систематизації, а дані з ізоляції екстракцією ацетоном у літературі відсутні.

Метою нашої роботи було встановлення роздільної спроможності щодо амітритиліну методів ізоляції ацетонітрилом (за методом І.Сchedzins'kyi) та нейтральним ацетоном (за методом В.А.Карташова).

Методика ізоляції амітритиліну з печінки ацетонітрилом (за методом І.Сchedzins'kyi). 20 г по-дрібненої печінки людини, яка загинула від травми, заливали 100 мл ацетонітрилу, підкисленого 1 М розчином кислоти хлоридної до pH 2 (за універсальним індикатором) і настоювали протягом 30 хв при перемішуванні. Настоювання з підкисленим ацетонітрилом проводили двічі. Витяжки процідживали через марлю, об'єднували і поділяли на дві рівні частини. До половини витяжки додавали 0,5 М розчин натрію сульфату (1:2) і проводили однократну екстракцію діетиловим ефіром (50 мл). Ефірну витяжку не досліджували, а

ацетонітрильну витяжку доводили насиченим розчином натрію гідроксиду до РН 9-10 (за універсальним індикатором) і проводили екстракцію діетиловим ефіром двічі (100 та 50 мл). Ефірну витяжку частково випаровували при кімнатній температурі, переносили до мірної колби та доводили до позначки зазначенним органічним розчинником.

Отримані таким чином екстракти з біологічного матеріалу містили значну кількість супутніх домішок, які потім видаляли за допомогою додаткового екстракційного очищення. Для цього хлороформні екстракти переносили до фарфорової чашки, випаровували їх на водяній бані при температурі не вищій, ніж 40°C до видалення органічного розчинника. Потім до сухого залишку у фарфоровій чашці додавали 20 мл 0,1 М розчину кислоти хлоридної, вміст чашки ретельно перемішували, переносили до ділильної лійки і кислий розчин двічі (по 10 мл) збовтували з діетиловим ефіром, відкидаючи фазу органічного розчинника. Після цього кислий водний залишок підлуговували 20% розчином натрію гідроксиду до pH 11-12 і тричі екстрагували амітроптилін хлороформом по 10 мл кожного разу. Хлороформні витяжки фільтрували через фільтр з 0,5 г безводного натрію сульфату у мірну колбу об'ємом 50 мл і доводили до позначки хлороформом.

Ізоляція амітроптиліну з печінки ацетоном (метод В.А.Карташова). 5 г гомогенізованої тканини внутрішніх органів (печінки людини, яка загинула від травми) переносили до пеніцилінового флакону об'ємом 20 мл, додавали 5 мл ацетону; суміш перемішували, закривали поліетиленовою пробкою та струшували на апараті для струшування рідин протягом 10 хв. Потім вміст флакону центрифугували протягом 5 хв при швидкості 2500 об/хв і надосадову рідину зливали через невеличкий ватний тампон у флакон об'ємом 50 мл. Операцію настоювання повторювали ще тричі. До об'єднаних ацетонових витяжок додавали 20 мл 0,5 М розчину кислоти хлоридної та екстрагували н-гексаном двічі по 10 мл кожного разу. Органічну фазу відокремлювали та відкидали. З водної фази проводили екстракцію діетиловим ефіром двічі по 10 мл кожного разу. Шар органічного розчинника відокремлювали, відкидали і у подальшому не досліджували. Кислу водну витяжку, що залишилась, підлуговували 10% розчином натрію гідроксиду до pH 11, додавали 5 г натрію хлориду і екстрагували амітроптилін хлороформом двічі по 10 мл кожного разу. Хлороформні витяжки об'єднували, фільтрували через паперовий фільтр, який вміщував 0,5 г безводного натрію сульфату, переносили в мірну колбу на 50 мл та доводили зазначенним розчинником до позначки. Отримані екстракти з біологічного матеріалу додатково очищували від домішок екстракційним методом, як описано вище.

Після цього проводили ідентифікацію та кількісне визначення амітроптиліну в отриманих екстрактах.

Виявлення амітроптиліну в екстрактах за методом ТШХ проводили з використанням скляних хроматографічних пластиинок для ВЕТШХ (силікагель КСКГ, фракція 5-20 мкм, товщина шару 130 ± 25 мкм, розмір 20×20 см, виробництво Естонії), Сорбфіл (силікагель ПТСХ-П-А, фракція 5-17 мкм, розмір 10×10 см), Merck (Silica gel 60 F254, розмір 10×20 см). 25-35 мл хлороформної витяжки випаровували до мінімального об'єму (0,05 мл) і наносили в одну точку на лінію старту хроматографічної пластиинки. На відстані 2 см від вказаної точки наносили розчин "свідка" амітроптиліну (10 мкг у пробі). У третю точку наносили 5 мл випареної витяжки, одержаної у "холостому" досліді. Хроматограми розвивали послідовно з використанням двох систем рухомих розчинників: хлороформ і метанол — амонію гідроксид 25% розчин (100:1,5). Після цього пластиинки висушували на повітрі і проявляли за допомогою реактиву Драгендорфа у модифікації за Мунье (жовтогарячий колір плям амітроптиліну на жовтому фоні; чутливість виявлення амітроптиліну складала 0,5 мкг препарату у пробі). Плями амітроптиліну, виділеного з печінки, та амітроптиліну-стандарту за величинами Rf співпадали та складали у системі рухомих розчинників метанол — амонію гідроксид 25% розчин (100:1,5) $0,57\pm0,02$ (для пластиинок ВЕТШХ), $0,61\pm0,02$ (для пластиинок Сорбфіл), $0,35\pm0,02$ (для пластиинок Merck). Витяжки з "холостих" дослідів не давали плям з вказаними значеннями Rf.

Підтвердження присутності амітроптиліну в екстрактах проводили також УФ-спектроскопічним методом. Для цього елюювали амітроптилін з непроявленої смуги хроматограми на рівні, що відповідав місцю знаходження плями "свідка" амітроптиліну, етанолом. УФ-спектр одержаного розчину був аналогічним спектру розчину стандарту амітроптиліну в етанолі та мав смугу поглинання при $\lambda_{max} = 238\pm2$ нм.

При виявленні амітроптиліну у витяжках за допомогою кольорових реакцій використовували кислоту сульфатну концентровану (спостерігали жовтогаряче забарвлення), реактиви Маркі (коричневе забарвлення, яке переходить у жовтогаряче), Фреде (цегляно-червоне забарвлення, яке переходить у зелене), Манделіна (коричневе забарвлення, яке переходить у зелене). Паралельно проводили контрольні досліди зі стандартним розчином амітроптиліну в хлороформі (20 мкг/мл) та витяжкою з "холостого" досліду.

Кількісне визначення амітроптиліну у витяжках проводили екстракційно-фотометричним методом за реакцією утворення іонних асоціатів препарату з метиловим оранжевим та розрахуву-

Таблиця

Результати екстракційно-фотометричного визначення амітриптиліну, виділеного з печінки підкисленим ацетонітрилом (метод І.Шедзінської) та нейтральним ацетоном (метод В.А.Карташова)

Метод ізолювання	Додано амітриптиліну, мкг (до m г печінки)	Виділено амітриптиліну		Метрологічні характеристики
		мкг	%	
Підкисленим ацетонітрилом (метод І.Шедзінської)	100 ($m = 20$)	28,4	28,4	$\bar{X} = 29,80$ $S = 2,03$ $S_{\bar{X}} = 0,91$ $\Delta X = 2,52$ $\varepsilon = 8,47$ $\bar{X} \pm \Delta X = 29,80 \pm 2,52$
		32,6	32,6	
		31,0	31,0	
		27,5	27,5	
		29,5	29,5	
Нейтральним ацетоном (метод В.А.Карташова)	100 ($m = 5$)	37,5	37,5	$\bar{X} = 34,50$ $S = 2,28$ $S_{\bar{X}} = 1,02$ $\Delta X = 2,83$ $\varepsilon = 8,20$ $\bar{X} \pm \Delta X = 34,50 \pm 2,83$
		33,2	33,2	
		35,7	35,7	
		32,0	32,0	
		36,1	36,1	

вали вміст амітриптиліну в екстрактах за допомогою градуувального графіка. Для побудови градуувального графіка використовували стандартний розчин амітриптиліну в хлороформі, що містив 100 мкг препарату в 1 мл. У дільниці лійки вносили по 5 мл ацетатного буферного розчину з pH 4,6, по 5 мл 0,05% розчину метилового оранжевого і додавали по 0,05; 0,1; 0,2; 0,3; 0,4; 0,5; 0,6; 0,7; 0,8; 0,9; 1,0; 1,2; 1,4 мл стандартного розчину амітриптиліну. Додавали хлороформ до загального об'єму органічного розчинника 15 мл. Суміш у дільницях лійках збовтували протягом 5 хв за допомогою апарата для струшування рідин і залишали на 10 хв для розділення фаз. Збиравали по 14 мл хлороформних витяжок, відкидаючи їх перші порції (блізько 1 мл), до яких додавали по 2 мл 1% розчину кислоти сульфатної в абсолютному етанолі.

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

Світлопоглинання забарвлених розчинів підлягало закону Бугера-Ламберта-Бера в межах концентрацій від 5 до 140 мкг амітриптиліну в 14 мл кінцевого об'єму. Відносна помилка кількісного визначення не перевищувала 3%.

Результати та їх обговорення

При ізолюванні амітриптиліну з біологічного матеріалу підкисленим ацетонітрилом за методом І.Шедзінської та нейтральним ацетоном за методом В.А.Карташова було встановлено, що отримані біологічні екстракти містили деяку кількість домішок, присутність яких була небажаною для подальшого виявлення та кількісного визначення

досліджуваної "лікарської" отрути. Так, результати вимірювань показників оптичної густини, отримані екстракційно-фотометричним методом з метиловим оранжевим для екстрактів з "холостих" дослідів за наведеними вище методами ізолювання, становили, відповідно, 0,12-0,16 та 0,06-0,10.

Для видалення супутніх домішок проводили додаткове екстракційне очищення витяжок за методикою, наведеною вище. Але у випадку, коли екстракти з біологічного матеріалу вміщували значну кількість співекстрактивних речовин, вони заважали процесу хроматографування (розтягнуті плями амітриптиліну разом з співекстрактивними речовинами навіть після додаткового екстракційного очищення). У зв'язку з цим ми проводили додаткове хроматографічне очищення отриманих витяжок. Для цього хроматографічну пластинку з нанесеними екстрактами з біологічного матеріалу двічі вміщували в хроматографічну камеру з хлороформом (фронт розчинника 8 см). Попередніми дослідами з витяжками з "холостих" проб біологічного матеріалу, а також зі стандартним розчином амітриптиліну, нанесеними на хроматографічну пластинку, було встановлено, що співекстрактивні речовини при цьому мігрували до фінішу, а плями амітриптиліну залишались на лінії старту (плями співекстрактивних речовин і амітриптиліну проявлялися за допомогою реактиву Драгендорфа в модифікації за Мунье). Хроматографічні пластинки з очищеними таким чином пробами амітриптиліну з біологічного матеріалу далі використовували для виявлення препарату за методом ТШХ та після елюювання амітриптиліну з хроматографічної пластинки за УФ-спектрами.

Додаткового екстракційного очищення було достатньо для проведення кольорових реакцій та екстракційно-фотометричного визначення амітриптиліну в екстрактах, яке проводили на фоні "холо-

стих" дослідів. Їх оптична густина після додаткового екстракційного очищення не перевищувала 0,03–0,04 в області спектра, що відповідала максимуму світлопоглинання забарвлених розчинів іонних асоціатів амітриптиліну з метиловим оранжевим.

Результати кількісного визначення амітриптиліну, виділеного з печінки за методами І.С shedзінські та В.А.Карташова, наведені в таблиці.

Як видно, за допомогою запропонованих методик з печінки можна виділити $29,80 \pm 2,52\%$ та $34,50 \pm 2,83\%$ амітриптиліну відповідно.

ВИСНОВКИ

1. Вивчено роздільну спроможність відносно амітриптиліну методів ізолявання "лікарських"

отрут підкисленим ацетоніトリлом (метод І.С shedzінські) та нейтральним ацетоном (метод В.А.Карташова), які дозволили виділити відповідно $29,80 \pm 2,52\%$ та $34,50 \pm 2,83\%$ амітриптиліну.

2. Показана можливість використання методу тонкошарової хроматографії, кольорових реакцій, УФ-спектроскопії для виявлення амітриптиліну, виділеного з біологічного матеріалу, після попередньої додаткової очистки витяжок від супутніх домішок за допомогою методів екстракції та ТШХ. Отримані результати можуть бути використані для судово-токсикологічних досліджень біологічного матеріалу при смертельних отруєннях амітриптиліном.

ЛІТЕРАТУРА

1. Крамаренко В.П. Токсикологічна хімія. — К.: Вища шк., 1995. — 423 с.
2. Николаева Э.Г. // СМЭ. — 1990. — Т. 33, №1. — С. 39-40.
3. Чернова Л.В., Карташов В.А. // СМЭ. — 1989. — №2. — С. 56-57.
4. Bateman N.D. Antidepressants: Poisonous substances. — Amsterdam: Elsevier, 2007. — P. 587-589.
5. Carson H.J. // J. Leg. Med. — 2007. — Vol. XXX. — P. 1-4.
6. Clark's analysis of Drugs and Poisons. 3-rd Ed. — Pharmaceutical Press, 2005 (CD).
7. Global Burden of Disease: A comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020 / C.J.L.Murray, A.D.Lopez. — Harvard: Harvard University Press, 1996. — P. 5.
8. Jonsson A., Holmgren P., Ahlner J. // Forens. Sci. Int. — 2004. — Vol. 143. — P. 53-59.
9. Poisoning & Drug Overdose. 4-th Ed. / Ed. K.R.Olson. — Zange Medical Books, Mc Graw-Hill, 2004. — P. 88-93.
10. Randall C.B. Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man. — California, Foster City: Chemical Toxicological Institute, 2000. — 919 p.
11. Sampson S.M. // Mayo Clin. Proc. — 2001. — №76. — P. 739.
12. Szredzinski I. // Arch. Med. Sad. Krymin. — 1978. — Vol. 28. — P. 199.

УДК 615.065:547.728.54.061/062]001.8

ИЗОЛИРОВАНИЕ АМИТРИПТИЛИНА ИЗ БИОЛОГИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА АМФИФИЛЬНЫМИ РАСТВОРИТЕЛЯМИ

С.В.Баюрка, С.А.Карпушина, В.С.Бондарь

Установлена степень изолирования амитриптилина из биологического материала подкисленным ацетонитрилом и нейтральным ацетоном, которая составила $29,80 \pm 2,52\%$ и $34,50 \pm 2,83\%$ соответственно. Показана возможность использования метода тонкослойной хроматографии, цветных реакций, УФ-спектроскопии для обнаружения амитриптилина, выделенного из биологического материала, после предварительной дополнительной очистки вытяжек от сопутствующих примесей с помощью методов экстракции и ТШХ. Количественное содержание препарата в экстрактах устанавливали экстракционно-фотометрическим методом по реакции образования ионного ассоциата с кислотным азокрасителем метиловым оранжевым. Светопоглощение окрашенных растворов подчинялось закону Бугера-Ламберта-Бера в пределах концентраций от 5 до 140 мкг амитриптилина в 14 мл конечного объема. Относительная ошибка количественного определения не превышала 3%. Полученные результаты могут быть использованы для судебно-токсикологических исследований биологического материала при смертельных отравлениях амитриптилином.

UDC 615.065:547.728.54.061/062]001.8

ISOLATION OF AMITRIPTYLINE FROM THE BIOLOGICAL MATERIAL BY AMPHIPHILIC SOLVENTS

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

The degree of amitriptyline isolation from the biological material by acidified acetonitrile and neutral acetone, which was $29,80 \pm 2,52\%$ and $34,50 \pm 2,83\%$, respectively, has been determined. The possibility of application of the Thin Layer Chromatography method, colour reactions, UV-spectroscopy for detection of amitriptyline isolated from the biological material after the previous additional purification of the extracts from concomitant admixtures by means of the back extraction and TLC has been shown. The quantitative content of the medicine in the extracts was determined by the extraction photometry method using the reaction of ion associate with the acid azodye — methyl orange. The light absorbance of coloured solutions was submitted to the Bouguer-Lambert-Beer law within the concentrations from 5 to 140 mkg of amitriptyline in 14 ml of the final volume. The relative error of the quantitative determination did not exceed 3%. The results obtained may be used for forensic and toxicological examinations of the biological material in lethal amitriptyline poisonings.

ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

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

УДК 615.322 : 615.451.16 : 616.13-004.6

РОЗРОБКА СКЛАДУ НАСТОЙКИ “РАВІСОЛ” ДЛЯ ФАРМАКОТЕРАПІЇ АТЕРОСКЛЕРОЗУ

С.І.Трутаєв, О.І.Тихонов, О.С.Шпичак

Національний фармацевтичний університет

Проаналізовані та узагальнені літературні дані щодо використання лікарської рослинної сировини у фармакотерапії атеросклерозу, теоретично та експериментально обґрунтовано склад лікарського препарату у формі настоїки для лікування атероскллерозу, проведено аналіз щодо визначення оптимальних умов екстракції, а саме: вибір концентрації екстрагенту, час настоювання та співвідношення сировина — екстрагент.

Антикоагулянтні властивості лікарської рослинної сировини пов’язані безпосередньо з їх хімічним складом і біологічною активністю, які вивчаються сучасною фармакогнозією. Так, властивостями інгібування гемостазу володіють рослини, у першу чергу, до хімічного складу яких входять фенольні сполуки (кумарини, флавоноїди, хромони), ефірні масла (тритерпени) [6, 7].

Природні кумарини (ескулетин, ескулин, скополетин, фраксин, дикумарин та інші) чинять інгібуючий вплив на гемостаз через взаємодію з мембраною еритроцитів та мають антиоксидантну властивість, яка змінює властивості мембраних білків.

За хімічною структурою близькими до кумаринів є флавоноїди, головною характеристикою яких є антиоксидантні властивості. Для них характерний позитивний вплив на стан капілярів (підвищення їх еластичності та проникності), кардіотонічний, спазмолітичний, гіпотензивний, сечогінний ефекти.

Лікувальна дія тритерпенових сапонінів при атеросклерозі обумовлюється їх здатністю створювати комплекси з холестерином мембрани еритроцитів, розчиняти ліпідну частку і гемолізувати їх. Речовини цієї хімічної групи також зв’язують вільний холестерин, сприяють розчиненню, транспортуванню і всмоктуванню інших біологічно активних сполук, які мають тонізуючу, збуджуючу дію на центральну нервову систему, гіпотензивний,

спазмолітичний, сечогінний, протизапальний, антимікробний, муколітичний ефекти [4, 5, 9-11].

Підтвердженим фактом є те, що при судинній патології існує зв’язок між гіперкоагуляцією і гіперліпідемією, з чого виходить, що природні компоненти, які мають гіполіпідемічну дію, також будуть оптимізовувати антикоагулянтну направленість фармакотерапії [1, 7].

Особливості призначення фітопрепаратів дають змогу приймати їх у період декомпенсації у ролі підтримуючої терапії для профілактики хронічних ішемій [4, 8].

На кафедрі аптечної технології ліків Національного фармацевтичного університету під керівництвом академіка Української АН, д.ф.н., проф. О.І.Тихонова вперше було теоретично та експериментально обґрунтовано склад лікарського препарату у формі складної настоїки під умовою назвою “Равісол” на основі лікарської рослинної сировини для фармакотерапії атеросклерозу.

Метою даної роботи стала розробка складу препарату “Равісол”.

Експериментальна частина

Для вирішення поставленої мети нами була відібрана ЛРС, яка за даними літератури застосовується у народній та традиційній медицині для лікування вказаної патології, на основі якої було запропоновано оптимальний склад настоїки. Узагальнені дані відносно складу біологічно активних речовин та фармакологічної дії рослинної сировини наведені у табл. 1.

З метою встановлення оптимального співвідношення між сировиною і готовим продуктом були приготовлені експериментальні зразки лікарської форми у співвідношеннях 1:5 та 1:10 з використанням як екстрагент водно-спиртової суміші з вмістом спирту етилового 40%, 70% і 90%. Витяжки готували в лабораторних умовах методом мацерації.

Таблиця 1

Склад та властивості лікарської рослинної сировини, що входить до складу настоїки “Равісол”

Сировина	Склад БАР	Терапевтична дія
Пагони та листя омели білої	0,03-0,10% віскотоксину, альфа- і бета- віскол, вісцерин, олеанолова кислота, урсолова кислота, холін і його похідні (ацетилхолін, пропіонілхолін), аміни, спирти, флавоноїди, жирна олія, аскорбінова кислота, каротин, смолисті речовини, мінеральні солі	Гіпотензивна, седативна, в'яжуча, кровоспинна, глистогінна, яка посилює діурез виділення продуктів азотистого обміну, цитолітична, зневолююча, загальнозміцнююча, пом'якшувальна
Трава хвоща польового	До 25% кремнієвої кислоти, флавоноїди, алкалоїди, дубильні речовини, смолисті речовини, гіркі речовини, ситостерол, диметилсульфон, органічні кислоти (аконітова, щавелева, яблучна, лінолева), вітамін С (до 190 мг%), каротин (до 4,7 мг%)	Сечогінна, кровоспинна, протизапальна, ремінералізуюча, атеросклеротична, дезінтоксикаційна, гіпоглікемічна, протиастматична
Плоди софори японської	Рутин, флавоноїди	Капілярозміцнююча, кровоспинна, атеросклеротична, гіпоглікемічна, гіпотензивна, загально-зміцнююча
Насіння гіркокаштану звичайного	Кумаринові глікозиди, глікозиди кверцетину і кемпферолу, тритерпеновий сапонін, есцин, жирна олія (5-7%), білкові речовини (до 10%), крохмаль (до 50%), дубильні речовини (блізько 1%)	Протизапальна, протинабрякова, зменшує в'язкість крові, капілярозміцнююча, гіпотензивна, нормалізує вміст холестерину і лецетину в крові, зменшує ліпоїдоми аорти і печінки, вазотонічна, судинозвужуюча, зневолююча
Плоди глоду	Органічні кислоти, цукри, сорбіт, пектинові речовини (1,9-6,1), аскорбінова кислота (18-100 мг%), бета каротин (0,4-2,7 мг%), вітамін К, фенольні сполуки, кумарини (0,7-3,4%), стерини, тритерпенові кислоти (урсолова, олеанолова)	Кардіотонічна, спазмолітична, гіпотензивна, седативна, десенсибілізуюча, атеросклеротична
Квіти конюшини лучної	Глікозид трифолін, дубильні речовини (до 5%), ефірна олія, кверцетин, вітамін С і Е, смолисті речовини, алкалоїди	Протизапальна, обволікаюча, слабка зневолююча, антисептична, сечогінна, гіпоглікемічна
Трава барвінку малого	Алкалоїди (0,3-0,4%), гіркі речовини, аскорбінова кислота (900 мг%), урсолова кислота, каротин (блізько 8 мг%), флавоноїди	В'яжуча, antimікробна, протизапальна, кровоспинна, гіпотензивна, зневолююча

Таблиця 2

Результати експерименту по визначеню концентрації водно-спиртової суміші та часу настоювання 1:5 (n=5)

	Час настоювання	12	24	48	72	96	120	144
40%	Вміст суми флавоноїдів %	0,1160±0,0134	0,1138±0,0079	0,1280±0,0064	0,1134±0,0062	0,1122±0,0288	0,1116±0,0087	0,1280±0,0055
	Сухий залишок %	1,91±0,06	2,11±0,06	2,09±0,01	2,11±0,03	1,89±0,04	2,10±0,01	2,30±0,02
	Питома електропровідність	1438,4±3,0	1451,0±2,32	1449,2±2,2	1420,2±2,4	1444,0±2,8	1416,2±2,7	1238,8±2,2
	Показник заломлення	1,3564±0,0007	1,3574±0,0017	1,3588±0,0010	1,3586±0,0011	1,3592±0,0010	1,3596±0,0007	1,3594±0,0007
	pH	6,00±0,00	6,02±0,03	6,04±0,03	6,02±0,03	6,01±0,03	6,04±0,05	6,05±0,04
	Відносна густина	0,9562±0,0010	0,9556±0,0014	0,9562±0,0005	0,9576±0,0007	0,9584±0,0007	0,9602±0,0010	0,9602±0,0010
	Вміст етанолу %	39,78±0,30	39,5±0,29	39,08±0,35	39,08±0,36	38,76±0,21	38,42±0,40	39,92±0,10
70%	Вміст суми флавоноїдів %	0,0658±0,0059	0,0756±0,0055	0,0866±0,0041	0,0916±0,0059	0,0940±0,0050	0,0800±0,0051	0,0872±0,0065
	Сухий залишок %	1,30±0,02	1,74±0,07	1,70±0,03	2,00±0,05	1,98±0,09	1,70±0,0077	1,71±0,03
	Питома електропровідність	523,8±2,4	565,4±2,3	579,6±2,3	437,0±2,9	439,0±2,0	440,4±1,4	551,6±1,7
	Показник заломлення	1,3652±0,0010	1,3662±0,0010	1,3656±0,0011	1,3658±0,0010	1,3666±0,0011	1,3670±0,0009	1,3674±0,0007
	pH	6,01±0,03	6,01±0,03	6,06±0,03	6,11±0,03	6,13±0,03	6,18±0,03	6,24±0,03
	Відносна густина	0,8976±0,0017	0,8986±0,0014	0,8998±0,0020	0,9000±0,0009	0,9006±0,0011	0,9008±0,0010	0,9002±0,0010
	Вміст етанолу %	65,90±0,25	65,96±0,14	65,30±0,32	66,22±1,32	65,16±0,19	65,26±0,07	65,48±0,31
95%	Вміст суми флавоноїдів %	0,0324±0,0056	0,0430±0,0065	0,0622±0,0056	0,0700±0,0065	0,0856±0,0066	0,0784±0,0059	0,0410±0,0055
	Сухий залишок %	0,44±0,01	0,53±0,01	0,76±0,07	1,76±0,06	1,85±0,06	1,81±0,01	1,60±0,04
	Питома електропровідність	86,40±1,07	97,08±1,58	101,78±1,78	77,70±1,17	84,04±1,14	78,88±1,65	89,38±1,03
	Показник заломлення	1,3650±0,0009	1,3656±0,0007	1,3662±0,0005	1,3668±0,0010	1,3668±0,0010	1,3666±0,0014	1,3672±0,0010
	pH	6,01±0,03	6,06±0,05	6,07±0,03	6,12±0,05	6,18±0,03	6,23±0,03	6,26±0,04
	Відносна густина	0,8106±0,0014	0,8102±0,0014	0,8120±0,0009	0,8134±0,0014	0,8136±0,0011	0,8142±0,0010	0,8148±0,0014
	Вміст етанолу %	94,02±0,30	93,76±0,19	93,86±0,30	93,06±0,37	93,58±0,28	93,34±0,49	93,42±0,33

Таблиця 3

Результати експерименту по визначенням концентрації водно-спиртової суміші та часу настоювання 1:10 (n=5)

	Час настоювання	12	24	48	72	96	120	144
40%	Вміст суми флавоноїдів %	0,0872±0,0057	0,0968±0,0028	0,1418±0,0043	0,1260±0,0046	0,1168±0,0057	0,1116±0,0032	0,0896±0,0041
	Сухий залишок %	1,80±0,01	2,11±0,01	2,32±0,02	2,39±0,02	2,28±0,01	2,43±0,01	1,92±0,02
	Питома електропровідність	1038,6±1,7	1042,0±8,6	1035,6±2,3	1032,2±2,2	1031,8±2,5	1027,0±1,2	894,8±3,1
	Показник заломлення	1,3562±0,0005	1,3566±0,0007	1,3564±0,0007	1,3570±0,0009	1,3568±0,0005	1,3576±0,0014	1,3566±0,0011
	pH	6,02±0,03	6,04±0,05	6,10±0,04	6,15±0,04	6,18±0,03	6,20±0,04	6,17±0,03
	Відносна густина	0,9550±0,0009	0,9556±0,0007	0,9568±0,0010	0,9566±0,0007	0,9568±0,0010	0,9572±0,0016	0,9604±0,0040
	Вміст етанолу %	39,84±0,14	39,44±0,14	39,30±0,30	39,10±0,28	39,04±0,44	39,32±0,24	39,68±0,20
70%	Вміст суми флавоноїдів %	0,0636±0,0037	0,0730±0,0030	0,0862±0,0020	0,0908±0,0024	0,0954±0,0022	0,0812±0,0041	0,0832±0,0032
	Сухий залишок %	1,04±0,03	1,21±0,01	1,34±0,01	1,38±0,01	1,43±0,01	1,46±0,02	1,48±0,01
	Питома електропровідність	282,2±2,39	302,0±2,8	309,6±1,4	316,4±1,4	318,3±2,1	326,6±5,3	403,2±2,2
	Показник заломлення	1,3660±0,0009	1,3658±0,0010	1,3656±0,0007	1,3660±0,0009	1,3652±0,0005	1,3650±0,0009	1,3650±0,0009
	pH	6,12±0,03	6,14±0,05	6,20±0,04	6,26±0,03	6,35±0,04	6,45±0,04	6,47±0,03
	Відносна густина	0,8966±0,0007	0,8992±0,0005	0,8982±0,0018	0,8968±0,0020	0,8964±0,0014	0,8964±0,0014	0,8974±0,0007
	Вміст етанолу %	65,82±0,40	66,08±0,32	66,66±0,30	66,42±0,28	66,82±0,30	66,94±0,24	66,98±0,28
95%	Вміст суми флавоноїдів %	0,0306±0,0019	0,0408±0,0038	0,0572±0,0040	0,0698±0,0014	0,0812±0,0020	0,0784±0,0017	0,0440±0,0080
	Сухий залишок %	0,56±0,02	0,61±0,01	0,79±0,02	0,79±0,01	0,97±0,01	0,95±0,01	0,75±0,02
	Питома електропровідність	49,56±0,98	56,50±1,25	59,14±1,08	59,46±0,91	60,22±1,35	61,46±2,36	66,62±1,47
	Показник заломлення	1,3642±0,0010	1,3654±0,0007	1,3652±0,0005	1,3658±0,0010	1,3658±0,0005	1,3656±0,0011	1,3660±0,0009
	pH	6,09±0,03	6,10±0,04	6,20±0,04	6,24±0,03	6,33±0,03	6,45±0,04	6,61±0,05
	Відносна густина	0,8078±0,0014	0,8092±0,0010	0,8100±0,0012	0,8106±0,0007	0,8112±0,0005	0,8120±0,0009	0,8108±0,0010
	Вміст етанолу %	94,36±0,42	94,50±0,32	94,40±0,09	94,36±0,14	94,38±0,10	94,34±0,19	94,22±0,24

Визначення проводили згідно з методикою, викладеною в ДФУ 2001 р. та у ДФУ 2004 р. (Доповнення 1) [2, 3].

В отриманих витяжках визначали вміст суми флавоноїдів, сухий залишок, питому електропровідність, показник заломлення, pH, відносну густину, вміст етанолу.

Результати та їх обговорення

Дані експерименту по вибору екстрагенту представлені в табл. 2 та 3.

При розробці комбінації з ЛРС ми виходили з того, щоб у складі препарату знаходився комплекс сполук, які б забезпечували широкий спектр терапевтичних ефектів: гіполіпемічний, антиатерогенний, антитромботичний, антиоксидантний, гіпотензивний, діуретичний, седативний та інші, які можуть позитивно впливати на результат лікування атеросклерозу. Частка кожного рослинного компоненту та раціональність їх сполучення визначались з урахуванням механізмів розвитку вказаних видів патології. Рекомендований склад містить різні групи біологічно активних речовин, сукупність яких є адекватною складному патогенезу захворювання і використання їх у такому сполученні забезпечує виражену кінцеву фармакологічну дію.

За результатами проведеного експерименту було встановлено:

- найбільша кількість екстрактивних речовин та вміст суми флавоноїдів вилучається спиртом етиловим 40%;
- оптимальний час настоювання складає 48 год;

- зразок препарату 1:10 на 48-ї годині має дещо більші показники вмісту суми флавоноїдів та сухого залишку, ніж зразок у співвідношенні 1:5.

	Вміст суми флавоноїдів	Сухий залишок
1:5	0,1280±0,0064	2,09±0,01
1:10	0,1418±0,0043	2,32±0,02

- коєфіцієнт поглинання спирту етилового для даного препарату складає 0,118.

Таким чином, нами були встановлені оптимальні параметри екстракції біологічно активних речовин розробленого препарату “Равісоль”: екстрагент — 40% спирт етиловий, коєфіцієнт поглинання спирту етилового — 0,118, співвідношення сировина : екстрагент — 1:10, час настоювання — 48 год, метод екстракції — мацерація, вміст суми флавоноїдів (у %) — 0,1418±0,0043, сухий залишок (у %) — 2,32±0,02, питома електропровідність — 1035,6±2,3, показник заломлення — 1,3564±0,0007, pH — 6,10±0,04, відносна густина — 0,9568±0,0010, вміст етанолу (у %) — 39,30±0,30.

ВИСНОВКИ

1. Узагальнені літературні дані щодо використання лікарської рослинної сировини для фармакотерапії атеросклерозу та запропоновано оптимальний склад настойки під умовою назвою “Равісоль”.

2. Обґрутовані та доведені оптимальні параметри екстракції біологічно активних речовин розробленого препарату, в тому числі й співвідношення сировина — екстрагент та час настоювання.

ЛІТЕРАТУРА

1. Громовик Б.П., Ярко Н.Б., Бензель И.Л. и др. // Провізор. — 2006. — №7 — С. 28-31.
2. Державна фармакопея України // Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр” — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
3. Державна фармакопея України // Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр” — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. Доповнення 1. — 2004. — 494 с.
4. Назарчук И.А. // Фитотерапия. — 2006. — №4. — С. 58-60.
5. Полная энциклопедия народной медицины. Т. 1. Раздел 1. Общие болезни. Раздел 2. — М.: АНС, 1996. — 752 с.
6. Современная фитотерапия / Пер. с болг. Т.В.Матвеевой. Нац. болг. 1 издание. Лит. группа 3-3. — София: Изд. №10678 “Медицина и физкультура”, 1988. — 504 с.
7. Ascaso G.F. // Am. G. Cardiovasc. Drugs. — 2004. — №4. — P. 299-314.
8. Brewer H.B. // Engl. G. Med. — 2004. — №350. — P. 1491-1494.
9. Hansson L., Hedner T., Lindholm L. et al. // Blood press. — 1997. — №6. — P. 365-367.
10. Zelgan Males, Misko Plazibat, Vera Bilusic Vundac, Irena Zuntar // Acta Pharm. — 2003. — №53. — P. 139-144.
11. Zelgan Males, Misko Plazibat, Vera Bilusic Vundac, Irena Zuntar // Acta Pharm. — 2006. — №56. — P. 245-250.

УДК 615.322 : 615.451.16 : 616.13-004.6

РАЗРАБОТКА СОСТАВА НАСТОЙКИ “РАВИСОЛ” ДЛЯ ФАРМАКОТЕРАПИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА

С.И.Трутаев, А.И.Тихонов, О.С.Шпичак

Проанализированы и обобщены литературные данные относительно использования лекарственного растительного сырья в фармакотерапии атеросклероза, теоретически и экспериментально обоснован состав лекарственного препарата в форме настойки для лечения атеросклероза, проведен анализ относительно определения оптимальных условий экстракции, а именно: выбор концентрации экстрагента, время настаивания и соотношение сырье — экстрагент.

UDC 615.322 : 615.451.16 : 616.13-004.6

DEVELOPMENT OF “RAVISOL” TINCTURE COMPOSITION FOR PHARMACOTHERAPY OF ATHEROSCLEROSIS

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

The literary data concerning the application of medicinal plant raw material in pharmacotherapy of atherosclerosis have been analysed and generalized, the medicine’s composition in the form of a tincture for treating atherosclerosis has been theoretically and experimentally proven, the analysis concerning the determination of optimum conditions for extraction, namely: the choice of extractant’s concentration, the time of maceration and the raw material — extractant ratio has been carried out.

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

УДК 615.014.22:615.356: 615.454.1:616-053.2:664.292

РОЗРОБКА СКЛАДУ І ВИБІР ОПТИМАЛЬНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ ВІТАМІННОГО ГЕЛЮ ДЛЯ ДІТЕЙ

С.М.Запорожська, І.І.Баранова, І.М.Грубник

Національний фармацевтичний університет

Проведено фізико-хімічні, структурно-механічні і технологічні дослідження, на підставі яких обґрунтовано оптимальний склад дитячого полі-вітамінного препарату м'якої форми випуску для перорального застосування: пектину яблучного 5%, комплексу вітамінів 0,25%, твіну-80 0,1%, натрію сахаринату 24%, 5% розчину натрію гідрокарбонату 5%, води до 100%.

Відомо, що найбільш частою причиною звернення до лікаря-педіатра та лікаря-імунолога є гіповітамінози у дітей. Причинами вітамінної недостатності у дитини є наступні фактори: недоношеність, штучне годування, захворювання шлунково-кишкового тракту, інфекційні захворювання тощо [6, 11].

З проведеного нами аналізу ринку України вітамінних препаратів для дітей видно, що більшість препаратів представлена у вигляді твердої форми випуску, однак дитині у ранньому віці важко проковтнути таблетку. Тому більш затребувані наступні форми випуску дитячих вітамінних препаратів: сиропи, гелі, сухі швидкорозчинні концентрати і шипучі таблетки для приготування напоїв. Необхідно відмітити, що гелева та рідка форми випуску у порівнянні з твердою швидше і більш бережно засвоюються і, крім того, відрізняються приемним смаком [8, 9, 13, 14].

Метою нашої роботи була розробка складу і технології вітамінного гелю для дітей.

Матеріали та методи

Реологічні дослідження експериментальних зразків гелевих основ були проведені на віскозиметрі Брукфельда DV-II + PRO (США)[12].

Результати та їх обговорення

Проаналізувавши ряд попередніх досліджень, в якості гелеутворювача було обрано пектин яблучний в концентрації 5%. Ця гелева основа мала оптимальні органолептичні і фізико-хімічні властивості, необхідні для розробки дитячого перорального препарату [1, 2].

Наступним етапом нашої роботи, було вивчення залежності способу отримання пектинового гелю від реопараметрів з метою вибору оптималь-

ної технології приготування перорального гелю. У лабораторних умовах були виготовлені гелі способами, описаними нижче [3, 4, 5].

1. Необхідну кількість пектину (5 г) заливали 1/2 кількості води очищеної (60-70°C) і перемішували на киплячій водяній бані на протязі 30 хв. Набухлий пектин залишали у стані спокою на 24 год до повного диспергування. Потім додавали решту води кімнатної температури при постійному перемішуванні.

2. Найбільш простий спосіб — одержання гелю за допомогою високошвидкісного міксера. Необхідну кількість пектину заливали водою очищеною кімнатної температури і розмішували міксером до однорідної маси і залишали у стані спокою приблизно на 2-3 год до отримання гелю.

3. Попередньо перемішували пектин с цукровою пудрою у співвідношенні 1:5. Отриману суху суміш додавали у всю кількість води, і при низьких обертах перемішування відразу утворювався гель.

4. Диспергували пектин у гарячій воді (60-70°C) з подальшим кип'ятінням на протязі однієї хвилини — утворюється гель, який потім залишали для охолодження.

5. Диспергували пектин у 20%-ому цукровому розчині при кімнатній температурі і при низьких обертах перемішування — зразу ж утворювався гель.

Проаналізувавши запропоновані методи отримання пектинових основ, можна зробити висновок, що метод №1 є неекономічним у використанні, тому що потребує застосування високих температур у технологічному процесі, тривалості перемішування і займає велику кількість часу. Нерациональним є метод №2, тому що він потребує тривалого перемішування і затрати енергії. За методикою №3 можна легко і швидко отримати гелі, але при цьому виникають затрати великої кількості цукру. Метод №4 потребує додаткової затрати енергії та часу на підігрівання води та нагрівання самої основи. Метод №5 є найбільш раціональним для отримання пектинових основ при створенні лікарських форм, тому що не потребує великих затрат часу і ресурсів для отриман-

Таблиця 1

Дослідження зразків гелевих основ, виготовлених різними способами (при 20°C і обертанні шпінделя 20 об/хв)

№ зразка	Зовнішній вигляд	Структурна в'язкість, η (Па · с)	pH
1	Прозорий гель медового кольору	2060	3,8
2	Каламутний гель медового кольору	1680	3,8
3	Прозорий гель медового кольору	2360	4,0
4	Каламутний гель медового кольору	1280	3,8
5	Прозорий гель медового кольору	2300	4,0

ня гелю. До того ж, якщо розробляється дитяча лікарська форма, то введення цукру в гелеву основу є раціональним для покращення смакових характеристик.

Також для вибору оптимальної технології проводили реологічні дослідження, та визначали їх pH. Дослідження проводили зі свіжо виготовленими зразками при кімнатній температурі [7, 12]. Як видно з отриманих даних (табл. 1), найбільш оптимальною є технологія гелевої основи №5, тому що у даному зразку найбільш висока в'язкість та pH.

Для вивчення тиксотропних властивостей основ були побудовані повні реограми (рис. 1). Як видно з даного рисунка, усі зразки характеризуються наявністю нижньої межі течії і мають псевдопластичний тип течії. Також необхідно відмітити, що всі гелеві основи утворюють петлі гістерезису, що доводить їх тиксотропні властивості. Реопараметри пектинових основ (структурна в'язкість, нижня межа течії) збільшуються у ряду: №4, №2, №1, №3, №5. Таким чином, зразок №5 має найбільш міцну структуру; крім того, даний гель характеризується добрими споживацькими характеристиками та має оптимальну pH (табл. 1).

Виходячи з вищенаведених даних, можна стверджувати, що при наявності цукру в'язкість пектинових основ суттєво зростає. Тому з метою вибору оптимального співвідношення наступним етапом

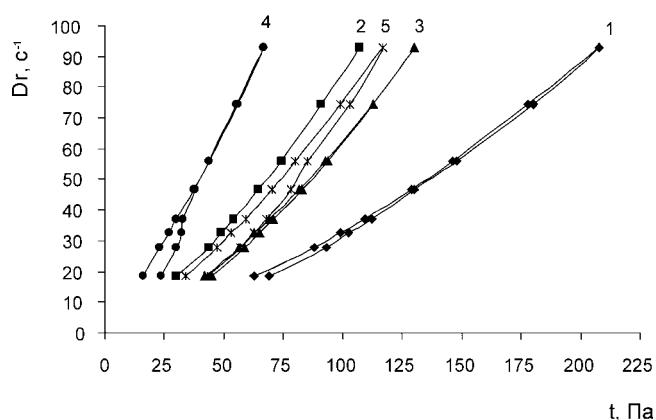


Рис. 1. Залежність швидкості зсуву від напруги зсуву досліджених гелевих основ, виготовлених способом: 1 – №1, 2 – №2; 3 – №3; 4 – №4; 5 – №5.

було вивчення залежності в'язкості пектинової гелевої основи №5 від концентрації цукру. Для цього в основи вводили натрію сахаринат у різній концентрації (табл. 2).

Як видно з даних табл. 2 та рис. 2, в'язкість пектинових гелів підвищується майже втричі, особливо з 15% концентрації цукру. Подальше збільшення концентрації цукру не мало сенсу, оскільки не відповідало смаковим характеристикам для внутрішньої дитячої лікарської форми.

Наступним етапом роботи було введення розробленого комплексу вітамінів. Враховуючи добову потребу дітей у вітамінах, було розраховано кількість кожного вітаміну, що буде введений у лікарську форму: А, Е, Д, С, В₁, В₂, В₅, В₆, В₁₂ у загальній кількості 0,25 г.

Оскільки доцільним було введення водорозчинних і жиророзчинних вітамінів, для кращого розчинення жиророзчинних вітамінів їх попередньо розчиняли у твіні-80 у співвідношенні 1:1, далі змішували з гелевою основою і водорозчинними вітамінами. Необхідно відмітити, що введення вітамінного комплексу привело до зниження pH до 2,9, що в подальшому могло привести до порушення кислотно-лужного балансу організму, при цьому в'язкість досліджуваного гелю залишалась незмінною. Тому для регуляції pH гелю був обраний 5% розчин натрію гідрокарбонату у кількості 3%, 5% і 7%, що приводило до підвищення pH до

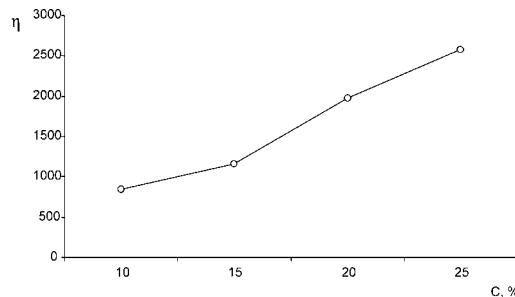


Рис. 2. Залежність в'язкості 5% гелю пектину яблучного від концентрації цукру (при 20°C).

Таблиця 2

Залежність в'язкості основ від концентрації цукру

№ п/п	Натрію сахаринат, г	Пектин, г	Вода, г	η , Па · с
1	10,0	5,0	85,0	840
2	15,0	5,0	80,0	1160
3	20,0	5,0	75,0	1980
4	25,0	5,0	70,0	2580

Таблиця 3
Залежність в'язкості основ від pH

5% р-н натрію гідрокарбонату, %	pH	η , Па · с
—	2,9	2320
3,0	3,0	2564
5,0	4,2	2648
7,0	4,4	2950
“Кіндер біовітальгель” (Німеччина)	4,0	2605

4,4 (у препараті порівняння “Кіндер біовітальгель” pH — 4,0).

З отриманих даних (табл. 3) видно, що в'язкість гелю підвищується прямо пропорційно збільшенню pH.

Виходячи з даного експерименту, нами було обрано зразок з 5% вмістом розчину натрію гідрокарбонату, який відповідав необхідному pH і мав оптимальні реопараметри.

ВИСНОВКИ

1. Відтворені п'ять способів отримання пектинових основ і на підставі експериментальних досліджень було обрано оптимальний — технологія №5, як найекономічніший і найменш енергоємний.

2. За допомогою реологічних досліджень обрано оптимальне співвідношення пектин:натрію сахаринат — 5:25 відповідно.

3. Виявлено, що введення вітамінів не впливає на реологічні параметри, але суттєво занижує pH гелю, тому для отримання оптимального pH нами було введено натрію гідрокарбонат (10% розчин).

ЛІТЕРАТУРА

1. Баранова И.И., Запорожская С.Н. Обоснование технологии пектиновой основы геля // Тез. докл. “Ліки та життя”, Київ, 6-9 лют. 2007 р. — С. 89.
2. Запорожская С.Н., Баранова И.И. // Ліки України. — 2007. — №112. — С. 144.
3. Карпович Н.С., Донченко Л.В., Нелина В.В. и др. Пектин. Производство и применение. — К.: Урожай, 1989. — 88 с.
4. Кочеткова А.А., Колесное А.Ю. // Пищевая промышленность. — 1992. — №6. — С. 45-49.
5. Кочеткова А.А. // Пищевая промышленность. — 1992. — №7. — С. 19-23.
6. Панфилова А.Л., Шуванова Е.В. // Провизор. — 2004. — №4. — С. 12-19.
7. Пен Р.З., Чендылова Л.В., Шапира И.Л. // Химия растительного сырья. — 2004. — №1. — С. 11-14.
8. Bauer K., Fromming K., Furer C. Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie. — Frankfurt.: Stuttgart und Govi Verlag, 1999. — 412 p.
9. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology / Ed. by Marcel Decker. — New York, Toronto, Tokyo, 2002. — 3032 p.
10. European Pharmacopoeia — 4-th Ed. / Strasbourg: Council of Europe, 2001. — 2416 p.
11. Prescription for Nutritional Healing: A practical A to Z reference to drug remedies using vitamins, minerals, herbs&food supplements. — 2-nd Ed. — New York: Avery Publishing Group, 1997. — 600 p.
12. Umstatter H. Einfuehrung in die Viskositetrie und Rheometrie. — Berlin, 1952. — 250 S.
13. Weiss H.O. // Die industrielle Obst-und Gemueseverarbeitung. — 1979. — №9. — S. 45-51.
14. Panigrahi L., John T., Shariff A. // Ind. J. Pharm. Sen. — 1997. — Vol. 59, №6. — P. 330-332.

УДК 615.014.22:615.356: 615.454.1:616-053.2:664.292
РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОЙ ТЕХНОЛОГИИ ВИТАМИННОГО ГЕЛЯ ДЛЯ ДЕТЕЙ

С.Н.Запорожская, И.И.Баранова, И.М.Грубник
Проведены физико-химические, структурно-механические и технологические исследования, на основании которых обоснован оптимальный состав детского поливитаминного препарата мягкой формы выпуска для перорального применения: пектина яблочного 5%, комплекса витаминов 0,25%, твина-80 0,1%, натрия сахарината 24%, 5% раствора натрия гидрокарбоната 5%, воды до 100%.

UDC 615.014.22:615.356: 615.454.1:616-053.2:664.292
DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION AND CHOICE OF OPTIMAL TECHNOLOGY OF VITAMIN GEL FOR CHILDREN

S.N.Zaporozhskaya, I.I.Baranova, I.M.Grubnik
The physical and chemical, structural and mechanical and technological research has been carried out; on the basis of it the optimal composition of a polyvitaminic medicine for children in the soft medicinal form for oral application has been grounded. The composition contains apple pectin — 5%, a complex of vitamins — 0,25%, Twin-80 — 0,1%, sodium sacharinate — 24%, 5% sodium hydrocarbonate solution, water — to 100%.

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

УДК 615.015.32:615.073/.074:615.454.1

РЕОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ГОМЕОПАТИЧНОЇ МАЗІ “АПІ-ДЕРМА”

О.І.Тихонов, Н.А.Чорна

Національний фармацевтичний університет

Проведені реологічні дослідження з метою визначення температурних режимів для розробки оптимальної технології і методик контролю якості гомеопатичної мазі під умовою назвою “Апі-дерма” для лікування алергічних дерматитів. Вивчені коефіцієнти динамічного та температурного розрідження. На підставі експериментально отриманих даних встановлено, що досліджуваний препарат має достатній ступінь розрідження при нанесенні на шкіру, а також здатність до екструзії з туб.

Мазі широко застосовуються у гомеопатичній практиці [2]. Так, у Гомеопатичній фармакопеї Німеччини [8] є дві загальні статті: “Мазі” і “Мазі, що містять порошки металів”, в яких зазначено, що гомеопатичні мазі, як правило, готовують у концентрації 10% з використанням вовняних спиртів у якості основи при мінімальному нагріванні та без консервантів, стабілізаторів і антиоксидантів [9, 10, 11]. А керівництво В.Швабе рекомендує для приготування м'яких гомеопатичних засобів використовувати інші основи, такі як вазелін або вазелін з ланоліном [1].

У зв'язку з вищевказаним були проведені дослідження по розробці нового гомеопатичного препарату “Апі-дерма”. На підставі отриманих результатів доведено, що найбільш оптимальною основою є дифільна основа (вазелін:ланолін (7:3)). Діючою речовиною розроблюваної мазі для лікування алергічного дерматиту за результатами літературних та експериментальних даних було обрано субстанцію отрути бджолиної у кількості <5%. Ця речовина являє собою сірий порошок з живутватим або буруватим відтінком. Особливістю субстанції є її нетермостійкість.

Метою даної роботи стало проведення реологічних досліджень з метою визначення температурних режимів для розробки оптимальної технології і методик контролю якості гомеопатичної мазі “Апі-дерма” при лікуванні дерматитів алергічного генезису.

Матеріали та методи

Об'єктом реологічних досліджень служив досліджуваний гомеопатичний лікарський препарат у вигляді мазі під умовою назвою “Апі-дерма”.

Реологічні дослідження проводили на віскозиметрі BROOKFIELD DV-II+PRO (США) з циркуляційною банею. Принцип роботи віскозиметра Брукфільда заснований на обертанні шпінделя, зануреного у випробовувану рідину. В'язкий опір рідини обертанню шпінделя визначається по зміні швидкості приводу. Вимірювання швидкості приводу визначається за допомогою датчика обертання. Діапазон вимірювань віскозиметра BROOKFIELD DV-II+PRO отримували у сантіпуазах або міліпаскалях на секунду, який визначається за швидкістю обертання шпінделя, його розміром і формою та контейнером, в якому він обертається, а також за ширину діапазону моментів калібруваного приводу.

Для вивчення тиксотропних властивостей будували повні криві реології залежності швидкості деформації (Dt) від напруги зрушення (τ_f) зразка готової лікарської форми при різних температурах: 13°C, 20°C, 34°C.

Результати та їх обговорення

Реологічні дослідження температурних залежностей проводили при допомозі водяної бані, підключеної до віскозиметра Брукфільда BROOKFIELD DV-II+PRO. Циркуляційна баня здатна охолоджуватися і нагріватися в потрібному режимі температур. При зміні показників в'язкості використовувався шпіндель SC4-21. Швидкість шпінделя задана від 20 до 100 об/хв. Початкова швидкість (20 об/хв) задається від властивостей плинності даної системи. За результатами досліджень (табл. 1) будували графіки залежності швидкості зсуву від напруги при температурах 13°C (рис. 1), 20°C (рис. 2), 34°C (рис. 3).

Як видно з рис. 1, 2, 3, одержані залежності не лінійні, що свідчить про те, що досліджувані зразки є неニュтонівськими рідинами, у яких тип течії псевдопластичний. При збільшенні швидкості зсуву криві напруги зсуву поступово зростають, що свідчить про плавне і повне руйнування дисперсної структури мазі. У період спадаючої напруги в'язкість зразка поступово відновлюється, що свідчить про пластично-в'язкі та тиксотропні властивості зразка [3, 4].

Таблиця 1

Залежності швидкості зсуву від напруги при температурах 13°C, 20°C, 34°C

V об/хв	13°C		20°C		34°C		
	η Pas · c	ss	η Pas · c	ss	η Pas · c	ss	sr
20	5500	132	3800	59	600	7	18,6
30	5000	140	2500	65	500	8	27,9
35	4700	145	2100	69	360	9	32,5
40	3900	150	1800	70	260	10	37,2
50	3200	158	1600	73	216	11	46,5
60	2800	167	1380	80	186	12	55,8
80	2300	170	1205	84	180	13,8	74,4
100	1900	184	980	92	168	16	93
80	2555	164	1075	81	175	12,6	74,4
60	2700	154	1153	66	180	11,8	55,8
50	3200	146	1300	56	200	11	46,5
40	3800	138	1360	46	250	10	37,2
35	4050	120	1400	37	300	9,3	32,5
30	4450	118	1600	30	350	8	27,9
20	5220	98	1718	26	400	7,5	18,6

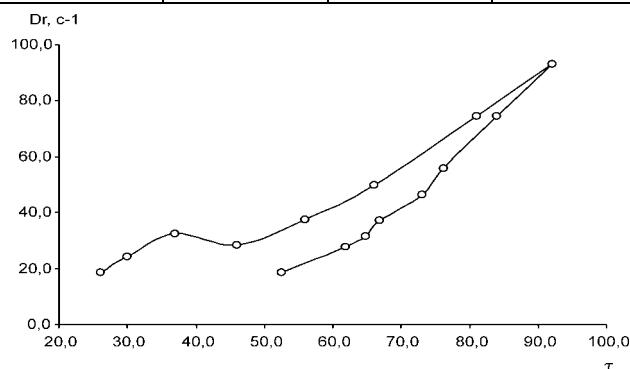


Рис. 1. Реограма плинності мазі "Апі-дерма" при температурі 13°C.

На рис. 1, 2, 3 явище плинності починається після додавання невеликої напруги, що пов'язано з деформацією елементів структури. Дані дослідження дозволяють прогнозувати подальшу фізико-хімічну стабільність розробленого препарату, а також його позитивні структурно-механічні характеристики [8, 12].

Утворення на реограмах плинності "петель гістерезису" підтверджує тиксотропність досліджуваної системи при всіх досліджуваних температу-

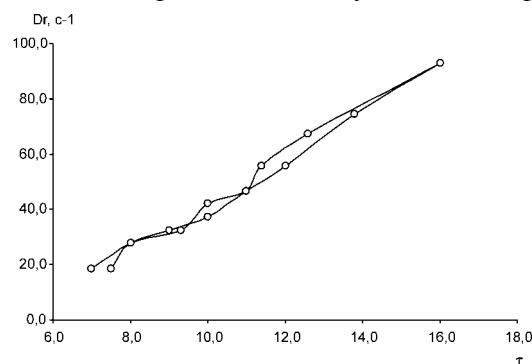


Рис. 2. Реограма плинності мазі "Апі-дерма" при температурі 20°C.

рах. Під дією високих напруг зсуву виникає руйнування структури; в період падіння напруги зрушенні відбувається її відновлення: підтвердженням є стримування ниськідної кривої текучості. Цей факт свідчить про наявність пластиично-в'язких і тиксотропних властивостей досліджуваної основи. Це доводить спроможність розріджуватись при нанесенні на шкірний покрив, добре намазуватись і здатність до екструзії з туб [5].

Необхідно зазначити, що при температурі 13°C і 20°C (рис. 1, 2) спостерігаються добре пластиочно-в'язкі властивості, а при дії температури 34°C (рис. 3) відбувається деяке розрідження структури мазі. Якщо розглядати споживчі характеристики м'якої лікарської форми, а саме здатність мазей чинити деякий опір при намазуванні на шкіру при температурі, вищій за 30°C, то спираючись на отримані дані (табл. 1) реологічні параметри свідчать про те, що при нанесенні на шкіру досліджувана мазь "Апі-дерма" буде розріджуватись і добре намазуватись [6, 7].

З метою подальшого визначення структурно-механічних характеристик були розраховані коефі-

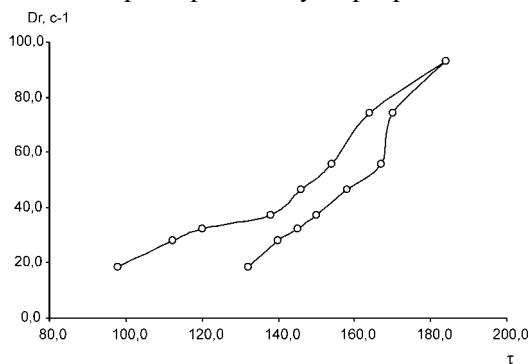


Рис. 3. Реограма плинності мазі "Апі-дерма" при температурі 34°C.

Таблиця 2

Коефіцієнти температурного і динамічного розрідження мазі “Апі-дерма”

Об'єкт дослідження	K _t	K _d
Мазь “Апі-Дерма”	80	39,5

цієнти температурного (K_t) і динамічного (K_d) розрідження, які характеризують властивості реології препарату при нанесенні на шкірний покрив. При розрахунках користувалися формулами 1 і 2.

$$K_d = \frac{\eta_s - \eta_{16}}{\eta_s} \times 100\% , \quad (1)$$

де: K_d — коефіцієнт динамічного розрідження; η — ефективна в'язкість при певних швидкостях зсуву температур.

$$K_t = \frac{\eta_{20} - \eta_{34}}{\eta_{20}} \times 100\% , \quad (2)$$

де: K_t — коефіцієнт температурного розрідження; η — ефективна в'язкість при певних швидкостях зсуву температур.

Розрахунки коефіцієнтів K_d та K_t представлені у табл. 2.

Отримані дані, наведені в табл. 2, свідчать про достатній ступінь розрідження досліджуваного зразка мазі під впливом механічної дії при нанесенні на шкіру, а також при її інтенсивному переміщуванні у процесі виготовлення, що забезпечує диспергування діючих речовин у мазевій основі і полегшує процес фасування.

ВИСНОВКИ

1. Вивчені реологічні і тиксотропні властивості мазі під умовою назвою “Апі-дерма”. Встановлено характер впливу діючих речовин на структурно-механічні властивості.

2. Вивчено вплив температур 13°C і 20°C на структуру в'язкості мазі “Апі-дерма”, визначено, що при підвищенні температури до 34°C спостерігається розрідження структури мазі, що обумовлює здатність її до екструзії з туб.

3. Визначені коефіцієнти температурного (K_t) і динамічного (K_d) розрідження, які дають більш повну характеристику реологічних властивостей препарату при нанесенні на шкірний покрив.

ЛІТЕРАТУРА

- Ганеман С. Органон врачебного искусства. — М.: Гомеопатическая медицина, 1998. — 218 с.
- Катин А.Я., Катина М.А. Ключи гомеопатии. — М.: Гомеопатическая медицина, 2006. — 190 с.
- Ли В.Н., Соболенко А.К., Бузовский А.Н. // Фармация. — 1990. — №4. — С. 33-35.
- Ляпунов А.Н., Воловик Н.В. // Фармаком. — 2001. — №2. — С. 52-61.
- Ляпунов Н.А., Хованская Н.П., Безуглая Е.П. // Фармаком. — 1999. — №2. — С. 36-41.
- Перцев И.М., Котенко А.М., Чуешов О.В. и др. Фармацевтические и биологические аспекты мазей. — Х.: Изд-во НФаУ; Золотые страницы, 2003. — 288 с.
- Стивен Кейн. Гомеопатическая фармация. — М.: Гомеопатическая медицина, 2002. — 251 с.
- German Homoeopathic Pharmacopeia. — 5-th Supplement 1991 to the 1-st Edition 1978. Translations of the German “Homoeopathische Arzneibuch (HAB 1), 5 Nachtrag 1991, Aemtliche Ausgabe”. Ed. by the British Homoeopathic Association. — Stuttgart: Deutsche Apotheker Verlag, 1993. — 2578 S.
- German Homoeopathic Pharmacopeia. — 1-st Edition 1978 with 1-st Supplement 1981, 2-nd Supplement 1981, 3-rd Supplement 1985 and 4-th Supplement 1985. Translations of the German “Homoeopathische Arzneibuch (HAB 1). Aemtliche Ausgabe”. Ed. by the British Homoeopathic Association. — Stuttgart: Deutsche Apotheker Verlag, 1990. — 2589 S.
- Homoeopathic Good Manufacturing Practices. — General Secretariat for Pharmacy. — 1998. — P. 8-44.
- Kostynska N. The ways of clinical choice and further studies of remedies originated from plants // Proc. 53-nd Congress of the Liga Medicorum Homoeopathica Internationalis. — Amsterdam, 1998. — P. 12-14.
- The United State Pharmacopoeia XXIV Ed. — The National Formulary. — 2000. — 2569 p.

УДК 615.015.32:615.073/.074:615.454.1

РЕОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ГОМЕОПАТИЧЕСКОЙ МАЗИ “АПИ-ДЕРМА”

А.И.Тихонов, Н.А.Черная

Проведены реологические исследования с целью определения температурных режимов для разработки оптимальной технологии и методик контроля качества гомеопатической мази под условным названием “Апи-дерма” для лечения аллергических дерматитов. Изучены коэффициенты динамического и температурного разжижения. На основании экспериментально полученных данных установлено, что исследуемый препарат имеет достаточную степень разжижения при нанесении на кожу, а также способность к экструзии из туб.

UDC 615.015.32:615.073/.074:615.454.1

THE RHEOLOGICAL RESEARCH OF “API-DERMA” HOMOEOPATHIC OINTMENT

A.I.Tikhonov, N.A.Chornaya

The rheological research has been conducted with the purpose of determining the temperature conditions, for developing the optimal technology and methods of quality control of the homoeopathic ointment under the conditional name of “Apiderma” for the treatment of allergic dermatites. The coefficients of dynamic and temperature dilution have been studied. On the basis of the data obtained experimentally the medicine studied has been found to possess the sufficient degree of dilution when applying on the skin, as well as the ability to extrude from tubes.

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

УДК 615.32:539.219

ВИЗНАЧЕННЯ НАСИПНОЇ ЩІЛЬНОСТІ СУМІШІ ЧАСТОК ІЗ РІЗНОЇ ЛІКАРСЬКОЇ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ

М.М.Бойко, О.І.Зайцев

Національний фармацевтичний університет

Вивчена насипна щільність суміші частинок різної лікарської рослинної сировини. Запропонована математична модель розрахунку насипної щільності суміші рослинної сировини. Отримані результати дозволяють прогнозувати об'єм, який займає рослинна сировина при завантаженні в екстрактор.

Увага до фітопрепаратів ніколи не згасає [5-10], тому розробка нових та удосконалення старих технологічних підходів в отриманні біологічно активних речовин з рослинної сировини має і буде мати актуальність у майбутньому. Визначення технологічних параметрів лікарської рослинної сировини — це необхідна складова процесу планування і розрахунку у технології отримання лікарських препаратів з рослинної сировини [3, 4]. Технологічні параметри рослинної сировини дають уявлення про: кількість екстрагенту, який утримується у сировині; об'єм екстрактора для необхідної кількості сировини або навпаки як підібрати кількість рослинної сировини для того чи іншого екстрактора. Параметр, який дозволяє спрогнозувати об'єм, який займає рослинна сировина, називається насипною щільністю. Питанню розрахунку насипної щільності як для суміші часток окремої сировини, так і для суміші часток різних рослин ще не приділялася певна увага, хоча є препарати, які отримують із суміші рослинної сировини (фітобальзам “Кардіофіт”, мазь “Вундехіл” і т.п. [2, 4]), а інтерес до таких технологій не буде згасати і у майбутньому. Дослідження стосувалися експериментального визначення насипної щільності суміші часток як з однієї сировини, так і з різної рослинної сировини та побудування математичної моделі і пояснення фізичного аспекту моделі.

Аналіз досліджень

Згідно з [1] насипну щільність суміші часток сировини з фракційним складом ϕ_i (ϕ_i — масова частка фракції з характерним розміром часток d_i) обчислюють за формулою:

$$\rho_{cm} = \frac{1}{\sum \frac{\phi_i}{\rho_i}}, \quad (1)$$

де: ρ_{cm} — насипна щільність суміші, г/мл; ϕ_i — масова частка фракції з характерним розміром часток d_i , мас.ч.; ρ_i — насипна щільність i -тої фракції з характерним розміром часток d_i , г/мл.

Насипну щільність суміші сировини можна знаходити й через фракційний склад Ψ_i (Ψ_i — об'ємна частка фракції з характерним розміром часток d_i) [1]:

$$\rho_{cm} = \sum \Psi_i \cdot \rho_i, \quad (2)$$

де: ρ_{cm} — насипна щільність суміші, г/мл; Ψ_i — об'ємна частка фракції з характерним розміром часток d_i , об.ч.; ρ_i — насипна щільність i -тої фракції з характерним розміром часток d_i , г/мл.

З наших даних відомо, що насипна щільність суміші дещо краще описується “емпіричним” рівнянням:

$$\rho_{cm} = \sum \Phi_i \cdot \rho_i. \quad (3)$$

Отже, визначення залежності насипної щільності від характерного розміру часток і знання масових часток фракцій — необхідна складова для вирішення проблеми визначення насипної щільності суміші часток рослинної сировини.

Експериментальна частина

В якості експериментальної сировини було обрано три види подрібненої рослинної сировини: трава хвоща польового, листя берези і трава кропиви собачої, так як ця сировина має досить різні геометричні характеристики (голчасту, пластинчасту і на додаток круглі частинки суплідъ відповідно). Сировину фракціювали на ситах лабораторних СЛП-300 з круглими отворами (1, 2, ..., 7 мм). Насипну щільність кожної фракції визначали за такою методикою: у мірний циліндр на 250 мл (з ціною поділки 2 мл) поміщали зважену сировину (з точністю до 0,001 г на вагах WPS 210/C/2) і обережним постукуванням по стінках посудини доводили об'єм сировини до постійної величини та заміряли його.

Результати та їх обговорення

Хоча формула (1) загальноприйнята для розрахунку насипної щільності суміші, однак похибка по ній більша, ніж при розрахунку насипної щільності суміші за формулою (3). На перший погляд формула (3) не може мати фізичного підґрунтя для

Таблиця

Результати експерименту для модельної суміші часток з трьох видів рослинної сировини

Характерний розмір часток, см	0,05	0,15	0,25	0,35	0,45	0,55	0,65	Експериментальна щільність суміші, г/мл	Щільність суміші за (1), г/мл	Щільність суміші за (3), г/мл	Щільність суміші за (7), г/мл
№ досліду	Трава кропиви собачої (мас. частка фракції та її маса у грамах*)										
1		0,08 2,01*			0,06 1,58*		0,15 3,86*	0,1395	0,1152	0,1377	0,1334
2			0,09 1,95*	0,1 2,17*		0,15 3,42*		0,1051	0,1007	0,1093	0,1085
3		0,18 4,63*	0,15 3,93*	0,10 4,49*				0,1197	0,1188	0,1275	0,1237
4			0,15 3,71*	0,07 1,80*	0,17 4,04*		0,19 4,55*	0,1003	0,0888	0,0923	0,0919
5					0,11 2,66*	0,21 4,97*	0,13 3,04*	0,1099	0,0937	0,0992	0,0989
Листя берези (мас. частка фракції та її маса у грамах*)						Похибки визначення щільності, %					
1		0,14 3,44*		0,08 1,94*		0,13 3,20*			17,41	1,29	4,36
2				0,09 2,06*		0,05 1,24*	0,15 3,30*		4,19	3,99	3,20
3		0,10 2,51*	0,07 1,90*	0,09 2,28*					0,75	6,49	3,33
4				0,03 0,85*	0,04 0,96*	0,07 1,64*	0,03 0,81*		11,46	7,97	8,29
5				0,06 1,43*	0,08 1,99*	0,09 2,16*			14,76	9,71	10,05
Трава хвоща польового (мас. частка фракції та її маса у грамах*)						Середні похибки визначення щільності, %					
1	0,1 2,51*	0,13 3,15*	0,13 3,15*						9,71	5,89	5,85
2		0,18 4,21*	0,19 4,36*								
3		0,14 3,66*	0,10 2,53*	0,07 1,93*							
4		0,07 1,79*	0,03 0,82*	0,06 1,37*							
5		0,13 3,14*	0,17 4,12*								

* — число зверху — масова частка фракції; число знизу — маса фракції у грамах.

свого пояснення, адже в ній мають бути об'ємні частки фракцій (Ψ_i) замість масових часток (ϕ_i). Однак це може бути тільки тоді, якщо об'єм кожної фракції (V_i) буде рівний масі (m_i), а це можливо, якщо густіна частинок сировини буде близька до одиниці; та як виявляється, об'ємна густіна частинок сировини для трави хвоща польового, листя берези та трави кропиви собачої відповідно дорівнює: 0,85; 1,01; 0,71 г/мл, що, як видно, дуже близько до одиниці. Об'ємна густіна — це густіна часток з внутрішніми порами та без урахування порожнин між ними. Отже насипна щільність суміші росинної сировини залежить ще від об'ємної густини сировини, що можна відобразити у таких формулах:

$$\rho_{cm} = \sum \Psi_i \cdot \rho_i, \quad (4)$$

$$\Psi_i = \frac{V_i}{\sum V_i}, \quad (5)$$

$$V_i = \frac{m_i}{\rho_i^{ob}}, \quad (6)$$

$$\rho_{cm} = \sum \frac{m_i \cdot \rho_i}{\rho_i^{ob} \cdot \left(\sum \frac{m_i}{\rho_i^{ob}} \right)}, \quad (7)$$

$$\rho_{cm} = \sum \frac{m_i \cdot \rho_i}{\rho_i^{ob} \cdot \left(\sum \frac{m_i}{\rho_i^{ob}} \right)} \xrightarrow{\text{одна сировина}} \quad (8)$$

$$\rightarrow \sum \frac{m_i \cdot \rho_i}{\sum m_i} = \sum \Phi_i \cdot \rho_i,$$

де: m_i — маса i -тої фракції, г; Ψ_i — об'ємна частка фракції з характерним розміром часток d_i , об.ч.; V_i — об'єм, який займає i -та фракція, мл; ρ_i — насипна щільність i -тої фракції, г/мл; ρ_i^{ob} — об'ємна густіна сировини, г/мл.

Для перевірки формули (7) ми використали модельні суміші з трьох рослин (хвоща, берези та кропиви собачої), експериментальні дані відображені у таблиці.

Як видно з таблиці, похибки визначення насипної щільності суміші частинок з трьох рослин, розраховані за формулами (3) та (7), менші, ніж розрахунок за формулою (1), та що характерно,

похибики за третім та сьомим рівнянням майже збігаються і цей збіг, мабуть, можна пояснити тим, що об'ємна густота сировини цих рослин близька до одиниці, тому рівняння (7) може перетворюватися на рівняння (3).

Насипна щільність з суміші часток різної рослинної сировини краще описується рівнянням (7), яке переходить у "емпіричне" рівняння (3) за таких двох умов: по-перше, при визначенні тільки для однієї рослинної сировини залежності насипної щільноти сировини від характерного розміру її часток; по-друге, якщо об'ємна густота рослинної сировини буде близькою до одиниці ($\text{г}/\text{мл}$).

ВИСНОВКИ

Шляхом експерименту на модельних сумішах з різної рослинної сировини було встановлено, що

насипна щільність суміші часток рослинної сировини залежить не тільки від маси фракцій з характерним розміром часток d_i , а й від об'ємної густини рослинної сировини.

Теоретично показано, що "емпіричне" рівняння (3): $\rho_{cm} = \sum \varphi_i \cdot \rho_i$ має фізичне підґрунття і є окремим випадком більш загального рівняння (7):

$$\rho_{cm} = \sum \frac{m_i \cdot \rho_i}{\rho_i^{\frac{v}{\rho}} \cdot \left(\sum \frac{m_i}{\rho_i^{\frac{v}{\rho}}} \right)}.$$

Одержані дані можна використовувати для розрахунку маси з суміші рослинної сировини, яку потрібно завантажити у мацератор відомого об'єму.

ЛІТЕРАТУРА

1. Батунер Л.М., Позин М.Е. *Математические методы в химической технике*. — Л.: Химия, 1971. — 824 с.
2. Беловол А.Н., Георгиянц В.А., Гладченко О.М. и др. *Лекарственные препараты Украины / МЗ Украины. Нац. фармац. ун-т; Под ред. В.П. Черных, И.А. Зупанца*. — Х.: Изд-во НФаУ; Золотые страницы, 2005. — 512 с.
3. Георгиянц А.Н., Гладченко О.М. *Настойки, экстракты, эликсиры и их стандартизация / Под ред. проф. В.Л. Багировой, проф. В.А. Северцева*. — С.Пб.: СпецЛит, 2001. — 223 с.
4. Шпичак О.С., Тихонов О.І., Ярних Т.Г., Гладух Є.В. // *Вісник фармації*. — 2005. — №2 (42). — С. 38-42.
5. Bauer R. // *Zeitschr. Phytotherapie*. — 1997. — Bd. 18. — S. 207-214.
6. Brinkenborn R.M., Shah D.V., Degenring F.M. // *Phytomedicine*. — 1999. — Vol. 6. — P. 1-5.
7. Calapsi G., Cupci A., Firenzuoli F. et al. // *J. Pharm. and Pharmacol.*. — 1999. — Vol. 51, №6. — P. 723-728.
8. *Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals*. — Stuttgart: Medpharm. Sci. Publishers, 1994. — 566 p.
9. Melcyart D., Linde K., Worku F., Bauer R. // *Phytomedicine*. — 1999. — №1. — P. 245-254.
10. Parnham M. // *Phytomedicine*. — 1996. — №3. — P. 95-102.

УДК 615.32:539.219

ОПРЕДЕЛЕНИЕ НАСЫПНОЙ ПЛОТНОСТИ СМЕСИ ЧАСТИЦ ИЗ РАЗНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

М.М.Бойко, А.И.Зайцев

Исследована насыпная плотность смеси частиц разного лекарственного растительного сырья. Предложена математическая модель расчета насыпной плотности смеси растительного сырья. Полученные результаты позволяют прогнозировать объем, занимаемый растительным сырьем при загрузке в экстрактор.

UDC 615.32:539.219

DETERMINATION OF THE BULK DENSITY OF THE PARTICLES MIXTURE FROM DIFFERENT PLANT RAW MATERIAL

M.M.Boyko, A.I.Zaytsev

The bulk density of the particles mixture from different plant raw material has been investigated. A mathematical model of calculation of the bulk density from plant raw material has been proposed. The results obtained allow predicting the volume of the raw material loading in the extractor.

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

УДК 615.451:638.135 :638.16:547.461.4

РОЗРОБКА СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ СИРОПУ “ПРОПОЛІС-ЛМ”

Л.М.Унгурян, О.І.Тихонов

Національний фармацевтичний університет
Одеський державний медичний університет

Вперше розроблено оптимальний склад і технологію сиропу “Прополіс-ЛМ” на основі прополісу, меду, кислоти бурштинової та сорбіту. Визначені фізико-хімічні властивості розведень водної витяжки прополісу і розроблено блок-схему технологічного процесу дослідженого препарату.

У теперішній час першочергове значення має вирішення таких проблем як раціональне використання відновлюваних сировинних ресурсів і розробка нових форм лікарських препаратів з широким спектром терапевтичної дії. Використання продуктів бджільництва в якості лікарської сировини для одержання лікарських засобів, що володіють біологічною активністю, має значне природозберігаюче значення, що забезпечує можливість ціленаправленої утилізації резервів природничих ресурсів. Цінність продуктів бджільництва, що використовуються в якості лікарської сировини, зважаючи на їх різносторонній хімічний склад, полягає перш за все в їх здатності відновлювати дефіцит деяких речовин в організмі людини [5-7, 8-10, 16-17]. На теперішній час відоме використання природних екстрактів для виробництва сиропів медичного призначення, проводяться роботи з розробки даних лікарських форм із рослин, прополісу, меду як сировини фармакологічних компонентів, в той час як уже маємо сучасні пропозиції з використання їх стандартизованих субстанцій [9, 13-15].

У зв'язку з цим у даній роботі нами зроблена спроба вирішити два завдання: комплексну переробку меду і прополісу без відходів і використання кислоти бурштинової та одержання на їх основі сиропу медичного призначення.

Сиропи гармонізують і відновлюють фізичний стан у людей, ослаблених тривалим лікуванням (наприклад, післяопераційні хворі, а також при інфекційних і вірусних захворюваннях). Дані лікарські препарати рекомендовано також використовувати при різних хронічних захворюваннях шлунково-кишкового тракту, серцево-судинної системи та жінкам у період вагітності.

При хронічному алкоголізмі, коли пацієнту необхідно виключити вживання будь-якого алкоголю, кращого продукту, ніж безалкогольні сиропи, просто не знайти.

Є ще одна перспективна область використання сиропів — група здорових людей, наприклад, спортсмени. Всім добре відомо, що до та під час змагань вони проходять тести на допінг-контроль, тому ім заборонено вживати будь-які лікарські препарати. Сиропи в цьому випадку можна приймати для швидкого відновлення стану здоров'я, абсолютно не хвилюючись за результати тестів. Після змагань і тренувань сиропи допомагають швидко відновити сили організму і підтримувати його тонус.

Для здорових людей сиропи — це чудовий засіб профілактики інфекційних і вірусних захворювань. Зберігати сиропи рекомендується при температурі від 0 до 25°C, термін зберігання — 12 місяців [3].

Крім того, відомо, що сиропи, до складу яких входять деякі продукти бджільництва, сприяють успішному імуномодулюючому ефекту (ІМ) [1]. Головною мішенню ІМ є другорядні імунодефіцити, що проявляються частими рецидивами, які важко піддаються лікуванню, інфекційно-запальні захворювання всіх локалізацій та будь-якої етіології. В основі кожного інфекційно-запального процесу лежать зміни в імунній системі організму, що є однією з причин персистенції цього процесу. Дослідження параметрів імунної системи не завжди можуть виявити ці зміни. Тому при наявності хронічного інфекційно-запального процесу імуномодулючі лікарські препарати можна назначати навіть у тому випадку, якщо імунодіагностичними дослідженнями не виявлено значних відхилень в імунному статусі. Ці обставини ще раз підкреслюють гостру необхідність розробки технології і складу сиропів, що володіють полівалентними, в тому числі і імуномодулючими ефектами.

Експериментальна частина

Нашими попередніми дослідженнями [8-10] доведена можливість створення нового лікарського препарату “Прополіс-ЛМ” імуномодулючої дії,

Таблиця 1

Фізико-хімічні та органолептичні показники водної витяжки прополісу і його розведень

Показники	Водна витяжка прополісу	Розведення водної витяжки прополісу									
		1:1	1:2	1:3	1:4	1:5	1:6	1:7	1:8	1:9	1:10
Зовнішній вигляд (ДФУ 1 вид., с. 15)	Мутна рідина брунатного кольору зі специфічним запахом прополісу	Мутна рідина брунатного кольору зі специфічним запахом прополісу	Те ж								
РН (ДФУ 1 вид., с. 17)	4,0±0,5	4,0±0,4	4,0±0,5	4,2±0,5	4,3±0,3	4,3±0,4	4,5±0,4	4,5±0,3	4,6±0,5	4,9±0,2	5,0±0,5
Відносна в'язкість, Па·с (ДФУ 1 вид., с. 23)	0,95±0,03	0,94±0,04	0,94±0,02	0,92±0,02	0,93±0,03	0,91±0,03	0,88±0,02	0,85±0,02	0,82±0,03	0,81±0,01	0,81±0,02
Показник заломлення (ДФУ 1 вид., с. 21)	1,3320±0,0003	1,3321±0,0003	1,3320±0,0002	1,3319±0,0001	1,3322±0,0002	1,3319±0,0004	1,3323±0,0002	1,3320±0,0003	1,3321±0,0003	1,3320±0,0004	1,3320±0,0003
Сухий залишок, % (ДФУ 1 вид., с. 49)	1,07±0,04	0,94±0,04	0,55±0,03	0,36±0,02	0,27±0,03	0,21±0,02	0,18±0,02	0,15±0,01	0,13±0,02	0,12±0,01	0,09±0,01
Rf плями (ДФУ 1 вид., с. 41)	№1 № 2	0,73±0,02 0,94±0,03	0,72±0,03 0,94±0,02	0,74±0,03 0,93±0,03	0,73±0,02 0,94±0,04	0,72±0,01 0,95±0,04	0,73±0,02 0,92±0,03	0,72±0,01 0,93±0,02	0,73±0,02 0,92±0,01	0,73±0,02 0,93±0,02	0,75±0,03 0,94±0,03
Оптична густинна		0,63±0,05	0,31±0,04	0,288±0,005	0,275±0,005	0,167±0,003	0,150±0,004	0,144±0,001	0,10±0,02	0,09±0,02	0,058±0,005
Кількісний вміст суми фенольних сполук, %		0,64±0,05	0,31±0,01	0,29±0,04	0,28±0,02	0,17±0,02	0,15±0,02	0,14±0,02	0,10±0,01	0,09±0,02	0,059±0,001
											0,042±0,004

основними біологічно активними сертифікованими речовинами якого пропонувались мед натулярний порошкоподібний (ТУ У 15.8 – 02010936 – 001:2007), зареєстрований 31.08.2007 р. №04725906/011315, та водний розчин прополісу (код СПЦ – СР-95 від 15.02.2007 р.). Поряд з цим фізико-хімічними, технологічними, мікробіологічними дослідженнями в якості дисперсійного середовища сиропу “Прополіс-ЛМ” нами доведена можливість використання сорбіту, який дозволено ГФ XI [2] у якості допоміжної речовини у технології ряду лікарських форм для внутрішнього застосування. Патогенетично обґрунтованим є призначення меду натулярного при захворюваннях верхніх дихальних шляхів завдяки його антибактеріальній, антимікотичній, протизапальній, гіпосенсибілізуючій та регенеративній терапевтичній дії, а також високій бактеріостатичній та бактерицидній активності відносно стрептококів, стафілококів та інших збудників захворювань легенів. Крім того, при захворюваннях шлунково-кишкового тракту (ентерити та коліти) також рекомендується приймати мед рег ос у вигляді гіпертонічного розчину. Результати науково-експериментальних досліджень хіміко-біологічного складу і фармакодинамічних властивостей меду натулярного стали для нас важливим критерієм для використання його як лікарського засобу і природного коригенту смаку, тим більше що прополіс у суміші з медом посилює терапевтичні властивості останнього [6-7, 9, 11-12, 17].

Кислота бурштинова (ТУ У 13970836. 002 – 99) як ще одна біологічно активна субстанція розробленого сиропу прискорює процеси відновлення організму після виснажливих фізичних та емоційних навантажень, покращує процеси енергетичного обміну при порушеннях мозкового та периферичного кровообігу в клітинах головного мозку. При підвищенні навантаження на будь-яку із систем організма підтримка її роботи забезпе-

чується, в основному, за рахунок окиснення кислоти бурштинової. Потужність системи енергопродукції зумовлює широту діапазону терапевтичної дії кислоти бурштинової та її солей [4, 14]. Таким чином, запропонований нами сироп “Прополіс-ЛМ” являє собою складну багатокомпонентну систему, тому з метою розробки оптимальної технології і підбору необхідного об’єму водної витяжки прополісу; з урахуванням належної концентрації по фенольних сполуках в його складі та у цієї лікарської форми було визначено її фізико-хімічні властивості.

Тому одним із фрагментів даної роботи з точки зору технологічної необхідності було вивчення фізико-хімічних показників водної витяжки прополісу: кольору, смаку, запаху та фізико-хімічних показників, pH, відносної в'язкості, показника заломлення, оптичної густини, кількісного вмісту суми фенольних сполук та сухого залишку і його розведень (1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10) (табл. 1). Також визначали їх органолептичні показники.

Результати та їх обговорення

Таким чином, вміст суми фенольних сполук у водній витяжці прополісу за даними експериментальних досліджень складає не менше 0,60%. Як видно з одержаних результатів pH, наведених у табл. 1, водна витяжка прополісу та його розведення мають кисле середовище (діапазон від 4,0 до 5,0), середнє значення показника заломлення знаходитьться у межах 1,3320, відносна в'язкість складає в середньому близько 0,90 (Па·с), а сухий залишок складає від 1,07% до 0,09%.

Величини відносної в'язкості, показника заломлення та сухого залишку в досліджуваних зразках майже не відрізняються або змінюються відносно концентрації водної витяжки прополісу в розведенні. Кількісний вміст суми фенольних сполук у водній витяжці прополісу майже в 10 разів вищий, ніж у його розведенні (1:10).

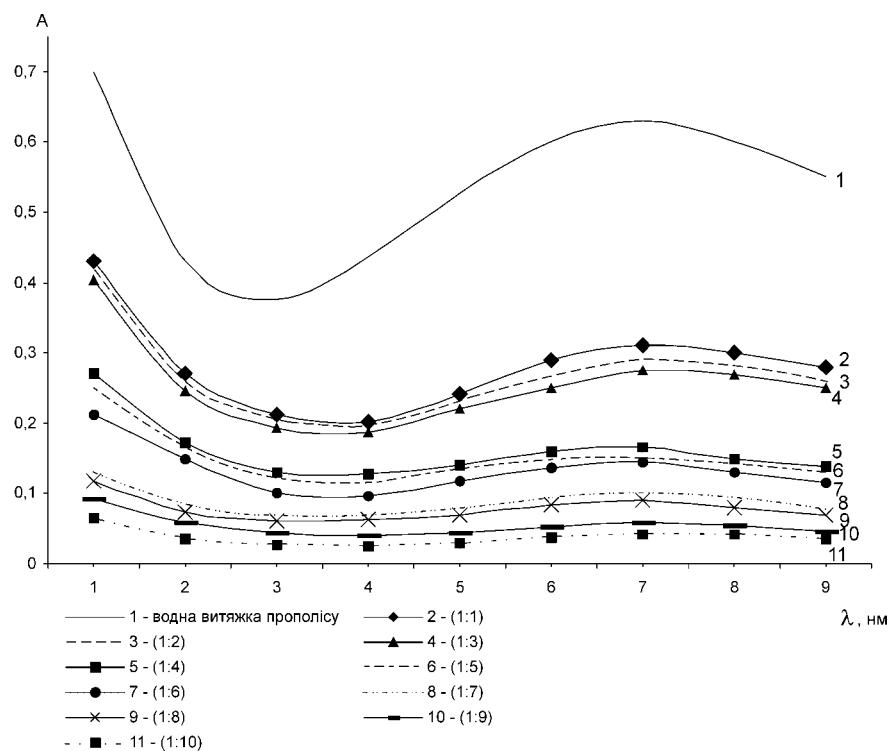


Рис. 1. УФ-спектри поглинання водної витяжки прополісу та його розведень ($\lambda_{\max} = 290$ нм).

Аналіз спектрів поглинання водної витяжки прополісу та його розведень свідчить, що характер кривих ідентичний, максимум поглинання знаходиться при довжині хвилі 290 ± 2 нм. Кількісний вміст суми фенольних сполук у водній витяжці прополісу складає $0,64 \pm 0,05\%$.

Лінійне зниження оптичної густини досліджуваних зразків у порівнянні з водою витяжкою прополісу відбувається через зменшення концентрації останнього в розведеннях (рис. 1).

Наявність фенольних сполук підтверджували наступними реакціями: ціанідиновою пробою за Бріантом, з 3% спиртовим розчином алюмінію (ІІІ) хлоридом, зі свинцю (ІІ) ацетатом основного розчином, з 10% спиртовим розчином натрію гідроксиду та 5% розчином заліза окисного хлориду. Результати якісних реакцій на фенольні сполуки надані у табл. 2.

Проведені якісні реакції дали позитивні результати. Дані проведених досліджень дозволяють стверджувати, що водна витяжка прополісу та його розведення містять фенольні сполуки.

Зважаючи на проведені дослідження приходимо до висновку, що приготування сиропу необхідно проводити на водній витяжці з прополісу з урахуванням коефіцієнту заміщення, який складає 0,64.

Розрахунок вели за формулою:

$$V_p = V_3 - m \times k,$$

де: V_p — об'єм розчинника для приготування сиропу; V_3 — об'єм сиропу після приготування; m — маса сухих речовин у складі сиропу; k — коефіцієнт заміщення для даної речовини.

Сироп "Прополіс-ЛМ" готують у реакторі при перемішуванні зі швидкістю 60 об/хв і нагріванні за наступною технологією.

Таблиця 2

Результати якісних реакцій на фенольні сполуки водної витяжки прополісу і його розведень

Реактив	Водна витяжка прополісу	Розведення водної витяжки прополісу									
		1:1	1:2	1:3	1:4	1:5	1:6	1:7	1:8	1:9	1:10
Ціанідинова проба по Бріанту	Червоне забарвлення октанольного шару	Оранжево-червоне забарвлення октанольного шару	Те ж	Те ж	Оранжево-рожеве забарвлення октанольного шару	Те ж	Те ж	Те ж	Жовто-рожеве забарвлення октанольного шару	Те ж	Те ж
5% Розчин заліза окисного хлориду	Буро-зелене забарвлення	Коричнево-зелене забарвлення	Те ж	Те ж	Те ж	Оранжево-зелене забарвлення	Те ж	Те ж	Те ж	Жовто-зелене забарвлення	Те ж
10% Спиртовий розчин натрію гідроксиду	Брунатне забарвлення	Світло-бурувате забарвлення	Те ж	Те ж	Те ж	Те ж	Блідо-жовте забарвлення	Те ж	Те ж	Те ж	Те ж
Свинець (ІІ) ацетату основного розчину	Світло-жовтий осад	Світло-жовтий осад	Те ж	Те ж	Те ж	Те ж	Блідо-жовтий осад	Те ж	Те ж	Те ж	Те ж



Рис. 2. Технологічна схема виробництва сиропу "Прополіс-ЛМ".

Водну витяжку з прополісу поміщають у реактор і нагрівають до температури 60°C.

У реактор додають сорбіт з урахуванням коефіцієнту збільшення об'єму розчину при перемішуванні рамкою і продовжують нагрівати до температури 95°C впродовж 1 год до повного розчинення сорбіту. Вміст реактора охолоджують до температури 60°C і додають кислоту бурштинову при перемішуванні до повного розчинення. Розчин продовжують охолоджувати при перемішуванні до 40°C і додають субстанцію меду натураль-

ного порошкоподібного. Розчинення проводять при перемішуванні до прозорого розчину. Оцінку ведуть візуально, після чого сироп у реакторі охолоджують до температури 25-30°C, процідують крізь два шари марлі і фільтрують крізь патронний фільтр із полімерних волокон із розміром пор 20 мкм, передають на фасування і пакують, як передбачено в АНД.

За результатами досліджень розроблено блок-схему технологічного процесу (рис. 2). Визначено критичні точки проведення розчинення діючих та допоміжних

речовин та розроблені проекти Технологічної інструкції / Протоколів виготовлення серій (ТІ/ПВС) та Інструкції з пакування / Протоколів пакування серій (ІП/ППС), на виробництво сиропу “Прополіс-ЛМ” у відповідності з технічним регламентом ТхР 64-05768473-022-2002 на виробництво сиропів.

Контроль напівпродуктів здійснюється згідно з технологічною схемою виробництва у відповідності зі специфікаціями.

Контроль якості готової продукції здійснюється згідно з методиками проекту АНД, показники якої відповідають її вимогам.

ВИСНОВКИ

- На основі проведених досліджень визначено фізико-хімічні властивості розведень водної витяжки прополісу.
- Розроблено оптимальний склад сиропу “Прополіс-ЛМ” імуномодулюючої дії.
- Доведено, що в якості дисперсійного середовища запропонованого сиропу раціонально використовувати водну витяжку прополісу.
- Розроблено блок-схему технологічного процесу виготовлення сиропу “Прополіс-ЛМ” та визначено критичні точки виробництва.

ЛИТЕРАТУРА

- Беловол А.Н., Князькова И.И. // Провизор. — №4. — 2008. — С. 36-40.
- Государственная фармакопея СССР. — В 2-х т. — XI-е изд., доп. — М.: Медицина. — Вып. 1, 1987. — С. 24, 33, 87, 102, 113, 199. — Вып. 2, 1990. — С. 20, 23, 155, 160, 187, 193.
- Державна фармакопея України / Державне підприємство “Науковий-експертний фармакопейний центр”. — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — С. 522, 524.
- Смирнов А.В. Антигиоксанты и актопротекторы: итоги и перспективы. — С.Пб.: Изд. Военно-мед. акад. МО РФ, 1999. — Вып. 3. — С. 164.
- Тихонов А.И., Ярних Т.Г. и др. // III съезд фармацевтов Молдовы, 30 сент.-10 окт. 1993 г., тез. докл. — 1993. — С. 265-266.
- Тихонов О.И., Ярних Т.Г., Смирнова О.С. та ін. // Фармац. журн. — 1991. — №3. — С. 50-55.
- Тихонов А.И., Заикина Л.И., Котенко А.М. и др. Применение продуктов пчеловодства в народном хозяйстве. — М.: Калита, 1990. — 44 с.
- Тихонов О.И., Унгурян Л.М. // Вісник фармації. — 2008. — №2 (54). — С. 64-68.
- Тихонов О.И., Унгурян Л.М. // Ліки України. — 2007. — №112 (додаток). — С. 112-113.
- Тихонов О.И., Унгурян Л.М., Лук'янчук І.І. // Фармацевтична технологія. Історія розвитку та погляд у майбутнє: Матер. наук.-практ. конф. за міжнар. участю, присвяч. 85-річчю з дня народж. ректора Харківського фармацевтичного інституту (1971-1980 рр.) д-ра фармац. наук, проф. Сала Дмитра Павловича / Редкол.: В.П. Черних та ін. — Х.: Вид-во НФаУ, 2008. — С. 329-336.
- Bakier S. // Mat. XXXIX Naukowej Konfer. Pszczelarskiej, Pulawy. — 2002. — S. 95-97.
- Bakier S. // Mat. XXXIX Nauk. Konfer. Pszczelarskiej, Pulawy. — 2002. — S. 88-90.
- British Pharmacopoeia (2004). Addendum 2005, Art. Syrups. — Electronic complete. Ed. CD, London, The stationary office copyright. — 2005. — P. 234.
- Classntr D.A., Elankower D. // Sump. Biotechnol. Fucls and Chem. — 1994. — №3. — P. 73-82.
- European Pharmacopoeia, 28, 23 The National Formulary, Twinbrook Parkway, Rochville. — 2005. — P. 1795, 3085, 3086, 3097.
- Torck M. // Fitoterapia. — 1976. — №5. — P. 135-242.
- Seifert M., Haslinger E. // Liebigs Ann. Chem. — 1998. — №11. — P. 1123-1126.

УДК 615.451:638.135 :638.16:547.461.4

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ СИРОПА “ПРОПОЛИС-ЛМ”

Л.М.Унгурян, А.И.Тихонов

Впервые разработано оптимальный состав и технологию сиропа “Прополис-ЛМ” на основе прополиса, меда, кислоты янтарной и сорбита. Определены физико-химические свойства разведенений водного извлечения прополиса и разработано блок-схему технологического процесса исследованного препарата.

UDC 615.451:638.135:638.16:547.461.4

DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION AND FORMULATION OF “PROPOLIS-LM” SYRUP

L.M.Unguryan, A.I.Tikhonov

The optimal composition and formulation of Propolis-LM syrup has been developed for the first time on the basis of propolis, honey, succinic acid and sorbit. The physical and chemical properties of dilutions of propolis water extracts have been determined and the scheme of technological process of the medicine studied has been developed.

ОРГАНІЗАЦІЯ ТА ЕКОНОМІКА ФАРМАЦІЇ

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

УДК 658.62.018.012

ПОБУДОВА ІНТЕГРОВАНОЇ СИСТЕМИ ЯКОСТІ НА СУЧASNOMU ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ ПІДПРИЄМСТВІ. ПОВІДОМЛЕННЯ 2. ВИЗНАЧЕННЯ СТРУКТУРИ, ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКІВ ТА ВІДПОВІДЛЬНОСТІ ЗА ПРОЦЕСИ СИСТЕМИ УПРАВЛІННЯ ЯКІСТЮ

О.А.Шестопал, Ю.В.Підпружников

ЗАТ НВЦ “Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод”
Національний фармацевтичний університет

Визначено та систематизовано процеси діяльності сучасного фармацевтичного підприємства, їх послідовність та взаємозв’язок. Розроблено та теоретично обґрунтовано методику визначення багаторівневої відповідальності за процеси відповідно до організаційної структури фармацевтичного підприємства. Зазначений підхід до побудови інтегрованої системи якості впроваджений на ЗАТ НВЦ “Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод”.

Системи, розроблені за міжнародними стандартами в галузі якості, складають сьогодні більшість систем управління якістю провідних фармацевтичних компаній світу та поєднують у собі передові принципи і методи управління якістю, викладені у правилах Належної виробничої практики (GMP) та стандартах ISO серії 9000 [3, 5, 7- 12].

Ефективні системи управління якістю фармацевтичних підприємств направлені, в першу чергу, на підвищення якості, ефективності та безпеки лікарських засобів.

Постановка завдання

Запровадження системи управління якістю є стратегічним напрямком розвитку підприємства, спрямованого на урахування змінюваних потреб, досягнення конкретних цілей та який приймається з огляду на його розмір, організаційну структуру та продукцію, яку це підприємство виготовляє [3, 7, 8]. Однак на шляху розвитку і постійного вдосконалення підприємства приймають рішення розширити область менеджменту за рамки діючої системи управління якістю. Таким чином, доповнюючи систему якості, що діє, вимогами інших стандартів, підприємства створюють інтегровані

системи менеджменту. Це визначається також загальними тенденціями у світовій фармацевтичній галузі, глобалізацією виробництва та переважанням у світі мультинаціональних компаній [2].

Таким чином, актуальним є завдання щодо створення на вітчизняних підприємствах фармацевтичної галузі інтегрованих систем управління якістю.

Ця публікація присвячена аналізу бізнес-процесів, що їх здійснюю фармацевтичне підприємство в рамках інтегрованої системи управління якістю з метою побудови їх оптимальної структури на етапі розробки настанови з якості та встановлення процесних взаємозв’язків для забезпечення ефективного та результативного функціонування системи управління якістю на прикладі ЗАТ НВЦ “Борщагівський ХФЗ”.

Визначення структури процесів інтегрованої системи

Починаючи створювати системи управління, підприємства зазвичай вибирають відповідність стандартним моделям. Проте всі системи менеджменту, що відповідають вимогам різних стандартів, реалізуються в рамках однієї і тієї ж організаційної структури і включають одні і ті ж мережі процесів. Розрізняються вони тільки за напрямком мети:

- у разі побудови системи управління якістю, що відповідає вимогам стандартів ISO серії 9000, метою є задоволення вимог споживача до якості продукції;
- у разі створення системи екологічного менеджменту, що відповідає вимогам стандартів ISO серії 14000, метою є задоволення вимог іншої зацікавленої сторони (суспільства) до екологічної безпеки;

- у разі побудови системи промислової безпеки за стандартами OHSAS серії 18000, метою є задоволення декількох зацікавлених сторін (суспільства і персоналу) до безпеки праці [1].

Можна стверджувати, що в межах одного підприємства система менеджменту базується на одних і тих же функціях та одній і тій же структурі. Відмінності є тільки в цілях і розподілі відповідальності, які вказуються в Політиці в області якості та матриці відповідальності. При такому підході інтеграція систем зазвичай зводиться до інтеграції різних видів діяльності, що їх здійснюють підприємство, визначення процесів та забезпечення належних взаємозв'язків між ними, що в результаті дозволяє досягти встановлених цілей в області якості.

Слід зазначити, що саме чітке визначення всіх бізнес-процесів на підприємстві та встановлення їх послідовності дозволяє сформувати оптимальну систему їх взаємодії. При моделюванні такої системи перш за все доцільно визначити основну мету кожного процесу. Описані у літературі підходи пропонують орієнтуватися як мінімум на два види бізнес-процесів: основні, які добавляють споживчу цінність, та допоміжні, які такої цінності не добавляють і є по суті затратними [6].

При визначенні основних процесів також можна орієнтуватися на процеси основного життєвого циклу продукту. Для фармацевтичних підприємств до таких процесів доцільно відносити всі процеси, пов'язані зі створенням лікарського засобу, його виробництвом, реалізацією та подальшим обігом. Необхідно також брати до уваги, що більшість процесів, які здійснює фармацевтичне підприємство, в значній мірі регламентоване різними нормативними документами, в тому числі вимогами належної виробничої практики (GMP). Тому слід приділяти належну увагу визначенню саме цих процесів системи управління якістю та детально їх описати.

Однак на підприємстві існує ще одна важлива низка процесів — це так звані керуючі процеси, належне функціонування яких, власне, і забезпечує можливість ефективного та результативного виконання всіх інших процесів.

Решту процесів, які здійснюються на підприємстві, можна розглядати як допоміжні, що мають місце, в основному, для ресурсного забезпечення основних процесів.

Слід зазначити, що різниця між визначеними процесами передбачена самим життєвим циклом продукту; різними є також цілі, встановлені на кожному етапі. При цьому найважливішим завданням є забезпечення взаємозв'язків між процесами, спрямованість їх роботи на постійне покращення та поєднання результатів задля загальної мети — підвищення якості лікарських засобів.

То ж, з нашого погляду, оптимальною є структура бізнес-процесів з розподілом за наступними

видами: керуючі, основні та забезпечуючі процеси (рис. 1). Доповнення назви процесу на схемі посиленням на керівний документ, що його визначає та описує, а також зазначення відповідального за процес робить графічну структуру бізнес-процесів більш змістовою та детальною.

Наведення такої схеми у Настанові з якості є доцільним для забезпечення ефективного та результативного функціонування системи управління якістю, оскільки вона чітко визначає процеси та забезпечує візуалізацію їх взаємозв'язків.

Важливим етапом є визначення відповідальних за процеси системи, а також розробка Матриці відповідальності, що забезпечить взаємозв'язок визначених бізнес-процесів та організаційної структури підприємства.

Обов'язковою вимогою до розробки Настанови з якості є опис процесів системи управління якістю [4]. При цьому слід зазначити, що розробка окремих Керівних документів для кожного визначеного процесу є важливим інструментом, що дозволить поєднати як вимоги GMP щодо процесу, так і вимоги щодо стандарту ISO 9001. В якості зручного доповнення до опису кожного бізнес-процесу нами запропоновано схематичне визначення на організаційній структурі підприємства багаторівневої відповідальності за процес, оскільки, зазвичай, таблична форма Матриці відповідальності є досить об'ємним документом, з яким важко працювати при розгляді окремих процесів. Крім того, на такій схемі для кожного структурного підрозділу доцільно зазначати статус "постачальник" чи "споживач" процесу, що забезпечить візуалізацію взаємозв'язків між структурними підрозділами в рамках визначених процесів. Приклад такої схеми для процесу "Управління з боку вищого керівництва" представлено на рис. 2. Виконану за таким принципом схему для кожного визначеного бізнес-процесу доцільно включити також до Керівного документу, що описуватиме процес. Слід зазначити також, що передача інформації від одного процесу до іншого має приводити, перш за все, до забезпечення встановленої якості продукту, створеного цим процесом, та надавати можливість покращувати її. Отримані схеми можуть також використовуватися як наочний матеріал, зокрема при складанні програм з навчання для кожного структурного підрозділу в рамках визначених на підприємстві процесів.

Практичне застосування

Процесний підхід в рамках інтегрованої системи управління забезпечує визначення та аналіз діяльності всіх процесів, що здійснюються на підприємстві, вирішує проблему організаційних бар'єрів між структурними підрозділами, забезпечує необхідну практику горизонтальної взаємодії. Така тенденція поступового переходу від вертикальної інтегрованої структури до горизонтальної струк-

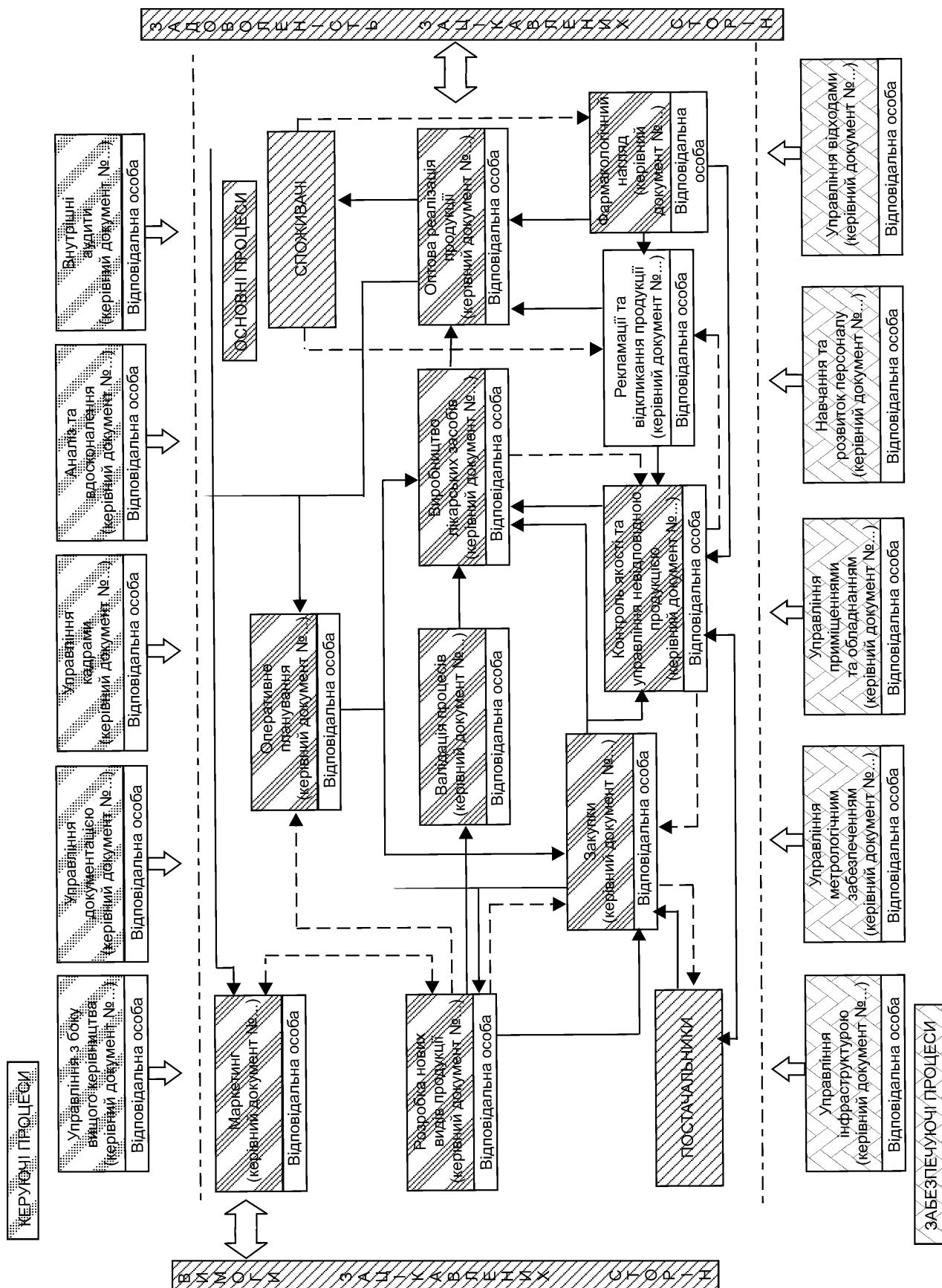


Рис. 1. Схема структури бізнес-процесів фармацевтичного підприємства.

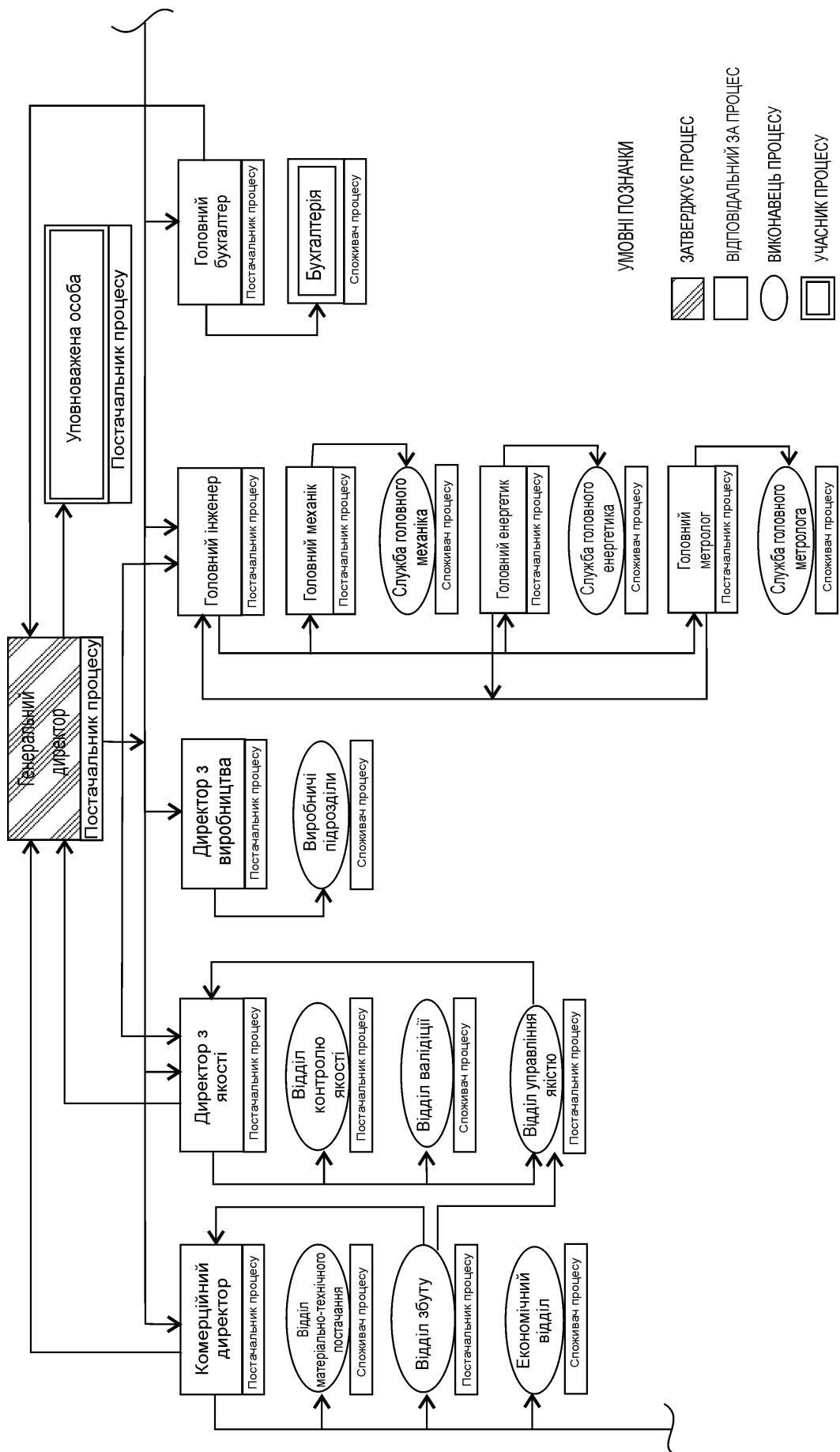


Рис. 2. Схема визначення багаторівневої відповідальності за процес "Управління" з боку вищого керівництва" на організаційній структурі фармацевтичного підприємства.

тури націлена на надання кінцевим користувачам продукції високої якості. Ефективність функціонування будь-якого процесу в рамках інтегрованої системи управління організацією визначається його внеском в досягнення загальної організаційної мети підприємства.

ВИСНОВКИ

1. Проведено аналіз бізнес-процесів фармацевтичного підприємства в рамках інтегрованої системи управління якістю з метою побудови їх оптимальної структури.

2. Показано, що ефективна система управління якістю повинна бути спрямована на визначення всіх процесів діяльності підприємства, їх послідо-

вності, взаємозв'язку та передбачати постійну відповідність визначених процесів, а також встановлювати в рамках цих процесів об'єкти для постійного вдосконалення.

3. Вперше розроблена та теоретично обґрунтована методика визначення багаторівневої відповідальності за процес відповідно до організаційної структури фармацевтичного підприємства.

4. У рамках побудови інтегрованої системи якості встановлено процесні взаємозв'язки для забезпечення ефективного та результативного функціонування СУЯ. Зазначений підхід апробовано та впроваджено на ЗАТ НВЦ “Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод”.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аронов И.З., Версан В.Г. // Методы менеджмента качества. — 2003. — №2. — С. 10-12.
2. Власюк Т. // Еженедельник АПТЕКА. — 2006. — №28 (549). — С. 95.
3. ДСТУ ISO 9001-2001 Системи управління якістю. Вимоги. — К.: Держстандарт України, 2001. — 23 с.
4. ДСТУ ISO/TR 10013:2003. Настанови з розроблення документації системи управління якістю. — К.: Держспоживстандарт України, 2004. — 11 с.
5. Лікарські засоби. Належна виробнича практика. Настанова 42-01-2001. — К.: МОЗ України, 2001. — 82 с.
6. Третьякова Е.А. // Ремедиум. — 2006. — №2. — С. 50-52.
7. A Guide to the Project Management Body of Knowledge. 3-rd Ed. / An American National Standard ANSI/PMI 99-001-2004. — Project Management Institute, 2004. — P. 390.
8. ISO 15378:2006 Primary packaging for medicinal products — Particular requirements for the application of ISO 9001:2000, with reference to Good Manufacturing Practice (GMP) // <http://www.iso.org>.
9. Quality assurance of pharmaceuticals. A compendium of guidelines and related materials. Vol. 2, 2-nd Ed. Good manufacturing practices and inspection // World Health Organization, 2007. — P. 407.
10. Draft Guidance for Industry Concerning Quality Systems Approach to Pharmaceutical current Good Manufacturing Practice Regulations. — US FDA, September 2004 // <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>.
11. Final Concept Paper. Q 10: Pharmaceutical Quality Systems dated 9 September 2005. — ICH SC, 10 November 2005 // <http://www.ich.org>.
12. Good Manufacturing Practice for Pharmaceutical Products: Main Principles. — World Health Organization technical Report Series. — 2003. — №908.

УДК 658.62.018.012

ПОСТРОЕНИЕ ИНТЕГРИРОВАННОЙ СИСТЕМЫ КАЧЕСТВА НА СОВРЕМЕННОМ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ПРЕДПРИЯТИИ.

СООБЩЕНИЕ 2. ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТРУКТУРЫ, ВЗАИМОСВЯЗЕЙ И ОТВЕТСТВЕННОСТИ ЗА ПРОЦЕССЫ СИСТЕМЫ УПРАВЛЕНИЯ КАЧЕСТВОМ

О.А.Шестопал, Ю.В.Подпружников

Определены и систематизированы процессы деятельности современного фармацевтического предприятия, их последовательность и взаимосвязь. Разработана и теоретически обоснована методика определения многоуровневой ответственности за процессы в соответствии с организационной структурой фармацевтического предприятия. Указанный подход к построению интегрированной системы качества внедрен на ЗАО НПЦ “Борщаговский хіміко-фармацевтический завод”.

UDC 658.62.018.012

DEVELOPMENT OF THE INTEGRATED QUALITY SYSTEM AT THE MODERN PHARMACEUTICAL ENTERPRISE.

STATEMENT 2. DETERMINATION OF THE STRUCTURE, INTERRELATIONSHIPS AND RESPONSIBILITIES FOR PROCEDURES OF THE QUALITY MANAGEMENT SYSTEM

O.A.Shestopal, Yu.V.Podpruzhnikov

Procedures and activities of the modern pharmaceutical enterprise, their order and interrelationship have been defined and systematized. The method for determination of multilevel responsibility for the processes in compliance with the organization structure of a pharmaceutical enterprise has been developed and theoretically grounded. The given approach to development of the Integrated Quality Management System has been implemented at the SIC “Borshchahivsky Chemical Pharmaceutical Plant” CJSC.

Рекомендована д.ф.н., професором А.В.Кабачною

УДК 614.27:615.036.8:616.61

ФАРМАКОЕКОНОМІЧНІ АСПЕКТИ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ПІЕЛОНЕФРИТ

В.М.Лісовий, Т.І.Єрмоленко, Г.О.Сирова

Харківський національний медичний університет

Вивчені фармакоекономічні аспекти лікарського забезпечення хворих на піелонефрит в умовах стаціонару шляхом опрацювання фармакоекономічних параметрів їх фармакотерапії відповідно до протоколів лікування. Обґрунтovanий мінімальний перелік лікарських препаратів, їх потреба на курс лікування і один ліжко-день в умовах стаціонару. Досліджений вплив ринкових чинників на доступність та оптимізацію лікарського забезпечення хворих на піелонефрит.

Одним із актуальних питань практичної нефрології є прогнозування ефективності лікування найбільш поширеніх захворювань нирок, зокрема піелонефриту [3, 5].

Піелонефрит з різними формами клінічного перебігу вважається однією з найпоширеніших патологій, оскільки існуючи як самостійне захворювання, він може ускладнювати цілий ряд інших хвороб [5].

Хронічний піелонефрит залишається на другому місці після полікістозу нирок, серед причин виникнення хронічної ниркової недостатності (29,2%) та посідає перше місце серед хворих з вперше встановленим порушенням функції нирок (30,4%) [3, 5, 8]. Кожне загострення піелонефриту призводить до прогресування хронічної хвороби нирок. Складною проблемою є лікування хворих із високою активністю піелонефриту на тлі порушення функції нирок, оскільки у них сповільнене виведення антиінфекційних хіміопрепаратів і їх метаболітів, що підвищує ризик їх токсичної дії як на окремі системи органів, так і на організм у цілому. Став очевидним, що проблема медичної допомоги і лікарського забезпечення хворих на піелонефрит якінimi та безпечними ліками залишається актуальну. Тим більше, що ця патологія притаманна особам працездатного віку. У зв'язку з цим важливим завданням є проведення сучасної нефропротективної стратегії з досягненням визначеної терапевтичної мети [6, 7, 9].

Одним із напрямків вирішення завдання є адекватне лікування хворих на підставі раціонального використання лікарських препаратів (ЛП) у схе-

мат лікування, зважена терапевтична тактика на основі оцінки ефективності, безпеки і вартості лікування [2, 4, 10, 11].

З цією метою проведені дослідження з раціонального використання лікарських засобів при лікуванні хворих на гострий та хронічний піелонефрит в умовах стаціонару.

Матеріали та методи

Об'єктом дослідження була діяльність спеціалізованих стаціонарів лікувально-профілактичних установ у Харківській, Чернівецькій, Дніпропетровській, Запорізькій, Луганській, Одеській областях та місті Києві. Використані такі методи: експертних оцінок, системного, маркетингового, фармакоекономічного і економіко-статистичного аналізу, комплексного підходу, вибіркового спосітереження, анкетування.

Результати та їх обговорення

Встановлено, що загальний перелік ЛП для лікування хворих на гострий піелонефрит складає 31 найменування, серед яких значну частину посідають антибіотики (32,25%), антимікробні засоби (22,58%), плазмозамінники та дезінтоксикаційні засоби (12,90%), уроантисептики і спазмолітичні засоби (9,68%).

З'ясовані коливання номенклатури і потреби ЛП стосовно кожного хворого з урахуванням різниці в термінах їх перебування у стаціонарі і перебігу хвороби. Для узагальнення таких даних застосовані розрахунки середніх значень використання ЛП на підставі складених карток потреби в них (на кожне найменування окремо). В подальшому розраховувались середні значення використання ЛП на курс лікування одного хворого (X) за формулою середньою арифметичною. Для оцінки таких середніх значень використання ЛП був обґрунтovаний коефіцієнт частоти їх призначення (K_i), значення якого мають наблизатись до 1,0 і тим самим свідчити про високу частоту використання того чи іншого препарату [1]:

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

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

Таблиця 1

Мінімальний перелік лікарських препаратів, потреба в них та витрати на придбання для лікування хворих на гострий піелонефрит

Найменування лікарських препаратів, їх дозування та форма випуску	Одиниця виміру	Середнє використання ЛП на курс лікування одного хворого (\bar{X})	Витрати коштів на одну одн. виміру (Д) (у.о.)
Аміакцин 0,5 №1	фл.	11,7	1,27
Амоксиклав 1,2 №5	фл.	12,7	3,98
Розчин гентаміцину сульфату 4% 2 мл №10	амп.	12,3	0,07
Зинацеф 0,75 №1	фл.	14,8	3,31
Канефрон №60	др.	62,7	0,13
Монурал 3,0 №1	пак.	1,25	7,92
Розчин метронідазолу 0,5% 100 мл	фл.	6,4	0,69
Норфлоксацин 0,4 №10	табл.	19,82	0,10
Офлоксацин 0,2 №10	табл.	19,8	0,13
Палін 0,2 №20	капс.	40,1	0,16
Ренальган 5 мл №5	амп.	12,2	0,20
Реосорблакт 200 мл	мл	1400	0,001
Флуконазол 0,05 №10	табл.	10,9	0,37
Фурамаг 0,05 №30	табл.	52,7	0,15
Фітоліт №50	табл.	58,4	0,04
Цефазолін 1,0 №1	фл.	12,2	0,88
Загальні витрати на курс лікування (у.о.) (B_x) — 177,56			
Витрати на 1 ліжко-день (у.о.) — 17,41			

Примітка: умови та термін лікування: стаціонар, середній ліжко-день — 10,2.

Разом з тим тільки за показником (K_i) повністю з'ясувати фармаекономічні аспекти лікарського забезпечення хворих неможливо, так як відсутні дані про варіабельність призначення ЛП. Тільки при оцінці варіабельності можна сформувати мінімальний перелік ЛП із збереженням ефективності та безпеки лікування. Тому використовувався показник варіації призначення (Π_B) лікарських препаратів за формулою [2]:

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

де: X — використання ЛП за всією сукупністю хворих;

\bar{X} — середнє значення використання ЛП на курс лікування одного хворого;

n — кількість історій хвороб, наглядів.

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

Дослідження дозволили обґрунтувати мінімальний перелік ЛП (20 найменувань), які поєднані у два варіанти фармакотерапії, відповідно до протоколів лікування, для кожного із яких розраховані середні значення використання ЛП на курс лікування одного хворого (\bar{X}), витрати коштів на одну

одиницю виміру (D) та загальні витрати на курс лікування (B_x) і на один ліжко-день. Встановлено, що загальні витрати на курс лікування хворих на гострий піелонефрит коливаються від 177,56 у.о. або 17,41 у.о. на 1 ліжко-день до 187,22 у.о. або 18,36 у.о. на 1 ліжко-день протягом терміну лікування 10,2 днів.

Отримані в межах двох варіантів дані дозволили визначити загальну потребу в коштах на придбання ЛП для лікування одного хворого (B_x) залежно від середнього використання на курс лікування (\bar{X}) та вартості придбання одиниці виміру ЛП (D) [2]:

$$B_x = \bar{X} \cdot D. \quad (3)$$

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

Подальші дослідження показали, що для лікування хворих на хронічний піелонефрит використовується 34 найменування ЛП, серед яких антибіотики складають 26,50%, антимікробні засоби — 20,60%, уроантисептики і засоби впливу на обмін речовин у тканинах — 8,80%. За прийнятою методикою з використанням системи показників (\bar{X} , K_i , Π_B) обґрунтований мінімальний перелік ЛП (22 найменування), потреба в них ((\bar{X}), витрати коштів на одну одиницю виміру (D) та загальні

Таблиця 2

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

Лікарський препарат	Виробник		Синоніми			
	вітчизняний ($K_{\text{ц}}$)	закордонний ($K_{\text{ц}}$)	вітчизняні		закордонні	
			назва	$K_{\text{ц}}$	назва	$K_{\text{ц}}$
Кетанов 3% 1 мл №10	—	1,00	1. Кетолонг-Дарниця	0,43	1. Кеторолак-Джексон 2. Кетолекс 3. Кеторол $K_{\text{min}} = 0,37$ $K_{\text{max}} = 0,41$	0,37 0,38 0,41

витрати на курс лікування (B_x) і один ліжко-день з терміном лікування 12,7 днів у межах трьох варіантів фармакотерапії. Доведено, що загальні витрати на курс лікування одного хворого на хронічний піелонефрит коливаються в межах від 217,36 у.о. або 17,12 у.о. на один ліжко-день до 233,35 у.о. або 18,37 у.о. на один ліжко-день.

Вказані загальні витрати (B_x) можуть бути оптимізовані завдяки використанню ринкових чинників, що діють на сучасному фармацевтичному ринку, завдяки коригувальним коефіцієнтам ($K_{\text{ц}}$), які оцінюють співвідношення між найдоступнішою ціною базового ЛП і цінами альтернативних пропозицій в межах ($K_{\text{ц}} > 1 > K_{\text{ц}}$). Коефіцієнти за своїм значенням можуть коливатись від 1,00 як у більшу, так і у меншу сторону залежно від співвідношення між цінами на одиницю виміру базового ЛП (\mathcal{D}) і цінами від інших виробників або цінами на конкретні синоніми, на які він може бути замінений.

Для прикладу, у табл. 2 наведені значення коригувальних коефіцієнтів для ЛП Кетанов, який увійшов до мінімального переліку.

Із табл. 2 видно, що базовий ЛП Кетанов надходить тільки від закордонного виробника за ціною, яка за значеннями коригувального коефіцієнту складає 1,00. Але для цього ЛП існують синоніми вітчизняного і закордонного виробництва, ціни на які нижчі і за значеннями $K_{\text{ц}}$ для вітчизняного складають 0,43 у.о., а для закордонних коливаються від 0,37 до 0,41 у.о. Тому, якщо до схеми лікування замість базового ЛП ввести той чи інший синонім, витрати коштів на фармакотерапію хворих на піелонефрит можуть бути скорочені.

Для цього ведуться перерахунки за формулою:

$$\mathcal{D}_s = \mathcal{D} \cdot K_{\text{ц}}, \quad (4)$$

де: \mathcal{D}_s — перераховані витрати коштів на одиницю виміру введеного ЛП;

\mathcal{D} — витрати коштів на одиницю виміру базового ЛП; $K_{\text{ц}}$ — коефіцієнт перерахунку.

Наприклад, якщо замість препарату "Кетанов" використати препарат "Кеторолак", розрахунки здійснюють за схемою: $\mathcal{D}_s = \mathcal{D} \times 0,37$.

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

У нашому прикладі для ЛП "Кетанов" альтернативні пропозиції відносяться до першої складової — "економ".

ВИСНОВКИ

Фармакоекономічні аспекти в лікуванні хворих на піелонефрит свідчать про можливість оптимізації витрат на придбання ЛП за рахунок опрацьованого мінімального їх переліку і варіантів фармакотерапії, потреби на курс лікування і один ліжко-день в умовах стаціонару, а також доцільність врахування впливу додаткових ринкових чинників на доступність та раціональність лікарсько-го забезпечення таких хворих.

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

ЛІТЕРАТУРА

1. Дремова Н.Б., Овод А.Н., Солянина В.А. и др. *Фармакоэкономические исследования в практике здравоохранения: Учеб.-метод. пособие.* — Курск: КГМУ, 2003. — 331 с.
2. Заліська О.М., Парновський Б.Л. // *Фармац. журн.* — 2003. — №3. — С. 25-31.
3. Колесник М.О., Дудар І.О., Степанова Н.М. // *Укр. журн. нефрол. та діалізу.* — 2005. — №2 (5). — С. 19-26.
4. Плавунов Н.Ф. // *Экономика здравоохранения.* — 2002. — №2. — С. 8-10.

5. Шіфріс І.М. // Укр. журн. нефрол. та діалізу. — 2005. — №1. — С. 28-31.
6. Delea T.E., Vera-Llonch M., Richner R.E. et al. // Am. J. Cardiol. — 1999. — Vol. 6, №83. — P. 890-896.
7. Foxman B. // Disease-a-Month. — 2003. — Vol. 73, №49. — P. 53-70.
8. Goldman L., Gordon D.J., Rifkind B.M. et al. // Circulation. — 1999. — Vol. 198, №85. — P. 1960-1968.
9. Mark D.B., Simons T.A. // Am. Heart J. — 1999. — Vol. 5, №137. — S. 38-40.
10. Zabetakis P.M., Nissenson A.R. // AJKD. — 2000. — Vol. 36, №6. — P. 31-38.
11. Zarke K.B., Levine M.A., O' Brien B.J. // J. Chin. Epidemiol. — 1997. — Vol. 50, №7. — P. 813-822.

УДК 614.27:615.036.8:616.61

ФАРМАКОЕКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ В ЛЕЧЕНИИ
БОЛЬНЫХ ПИЕЛОНЕФРИТОМ

В.Н.Лесовой, Т.И.Ермоленко, А.О.Сыровая

Изучены фармакоэкономические аспекты лекарственного обеспечения больных пиелонефритом в условиях стационарного лечения путем обработки фармакоэкономических параметров их фармакотерапии соответственно протоколам лечения. Обоснован минимальный перечень лекарственных препаратов, их потребность на курс лечения и один койко-день в условиях стационара. Исследовано влияние рыночных факторов на доступность и оптимизацию лекарственного обеспечения больных пиелонефритом.

UDC 614.27:615.036.8:616.61

THE PHARMACOECONOMICAL ASPECTS IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH PYELONEPHRITIS

V.N.Lesovoy, T.I.Yermolenko, A.O.Syrovaya

The pharmacoeconomical aspects of the medicinal providing of patients with pyelonephritis have been studied in the conditions of inpatient treatment by processing pharmacoeconomical parameters of their pharmacotherapy according to the protocols of treatment. The minimum list of medicines, their necessity in the course of treatment and one bed-day in the hospital conditions have been grounded. The influence of the market factors on availability and optimization of the medicinal providing of patients with pyelonephritis has been investigated.

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

УДК 615.036.8:616-006.6

КЛІНІКО-ЕКОНОМІЧНИЙ АНАЛІЗ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

А.С.Немченко, М.В.Подгайна

Національний фармацевтичний університет

Проведено комплексний клініко-економічний аналіз фактичного стану фармацевтичного забезпечення хворих на рак молочної залози з використанням методів ABC, VEN та частотного аналізу. Представлені результати оцінки витрат на фармацевтичне забезпечення онкологічних хворих мамологічного профілю.

Онкологічна захворюваність характеризується невпинним ростом — у 2006 році в онкологічних закладах системи МОЗ України на кінець звітного року на обліку перебувало 864 273 хворих, що на 3,7% більше, ніж у попередньому році. Показник онкозахворюваності становить на сьогодні 324, 9 випадки на 100 тис. населення. Перше місце в структурі онкологічної захворюваності серед жіночого населення займає рак молочної залози, що складає 19,2% від усіх злоякісних новоутворень жіночого населення [1]. При цьому пік захворюваності припадає на вік від 30 до 54 років — 27,9%, у віковій групі від 55 до 74 років цей показник складає 18,9%, тобто хворіють переважно жінки працездатного та фертильного віку [1].

З метою підвищення рівня лікування онкологічних хворих та поліпшення якості життя була розроблена Державна програма “Онкологія” на 2002-2006 роки, затверджена постановою Кабінету Міністрів України №392 від 29.03.02 р. Однак, як з'ясувалося в результаті, лише виконання програми недостатньо для вирішення існуючих медико-соціальних проблем. Медична та фармацевтична допомога онкологічному хворому — це складний діагностично-лікувальний процес, ефективність якого визначається не лише особливостями захворювання і рівнем кваліфікації спеціалістів, а й можливістю використання сучасних, часто досить дорогих технологій, в яких використовуються високовартісні лікарські препарати (ЛП). Вартість лікування онкологічного захворювання, зокрема раку молочної залози (РМЗ), у залежності від використаних методик може коливатись від тисяч до сотень тисяч гривень на курс лікування. Отже, залишається необхідність вирішувати питання оптимального використання обмежених кош-

тів, що дозволить раціонально та доцільно спрямувати гарантований державою обсяг медичної та фармацевтичної допомоги онкологічним хворим.

Мета проведеного дослідження — клініко-економічний аналіз використання ЛП, що застосовується у патогенетичному лікуванні хворих на рак молочної залози.

Матеріали та методи

У ході дослідження було проаналізовано 359 історій хвороб пацієнтік з діагнозом раку молочної залози (РМЗ), які проходили курс патогенетичної терапії на базі спеціалізованого лікувального закладу Харківської області, що є репрезентативною сукупністю (10,8%). В якості методів дослідження виступали статистичний, графічний методи, метод “комплексного аналізу” (ABC, VEN та частотний аналіз). Для розрахунків суми витрат використовувалися дані прайс-листів щотижневика “Аптека” за 2007-2008 рр. Економічна оцінка використання ліків включала застосування ABC-аналізу, який полягає у ранжуванні призначень ЛП за рівнем витрат. Застосування ABC-аналізу дало змогу наочно розподілити витрати та визначити ЛП, використання яких є найбільш витратним — група А (80% від сукупних витрат), середньовитратним — група В (15% сукупних витрат) та низьковитратним — група С (5% сукупних витрат). Використання VEN-аналізу предбачає присвоєння кожному призначенному ЛП відповідного індексу — V (vital) — життєвонеобхідний ЛП, Е (essential) — важливий, але не є життєвонеобхідним, N (nonessential) — необхідність використання сумнівна. Присвоєння індексу у проведено му досліджені проводилося за формальними ознаками. Відповідно до загальновизнаної методики, запропонованої науковцями міжрегіональної організації “Товариство фармакоекономічних досліджень” (членами якої є науковці кафедри ОЕФ, НФаУ), у проведенню дослідження індекс V присвоювався ЛП, що входять до Національного переліку основних лікарських засобів (Постанова КМУ №400 від 29 березня 2006 р.), індекс Е присвоєно ЛП, які не увійшли до переліку основних ЛЗ, однак які включені до “бюджетного”

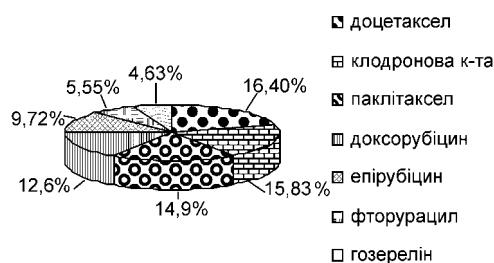


Рис. 1. ABC-аналіз лікарських призначень хворих на РМ3 (група А).

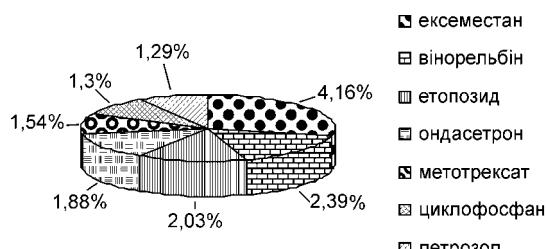


Рис. 2. ABC-аналіз лікарських призначень хворих на РМ3 (група В).

переліку (Наказ МОЗ №86 від 27.02.2006 р.); іншим ЛП було присвоєно індекс N.

Результати та їх обговорення

У результаті проведеного комплексного аналізу лікарських призначень ЛП для лікування хворих на РМ3 встановлено факт використання лікарських препаратів 48-ми торговельних назв (75 ЛП з урахуванням лікарських форм) 19 фармакотерапевтических груп за ATC-класифікацією, які було згруповано за міжнародною непатентованою назвою (INN) (таблиця).

Відповідно до результатів ABC-аналізу (рис. 1-3) до групи А увійшли препарати 7-ми INN (12 препаратів за торговельними назвами). У результаті аналізу сукупності ЛП, які склали групу А відповідно до ATC-класифікації, встановлено, що 85% препаратів (6 INN) відносяться до групи антиblastомних засобів, 15% — до групи засобів, що використовуються для лікування захворювань кісток (препарат клондронової кислоти). До групи

В також увійшли препарати 7 INN (11 брендових препаратів), в тому числі 85% препаратів (6 INN) — антиblastомні засоби, 15% — протиблювотні засоби, що усувають нудоту (ондасетрон) (рис. 2). Групу С склали 25 INN ЛП (25 ЛП за торговельними назвами), з яких 60% — антиblastомні засоби (15 ЛП) та 40% — препарати інших фармакотерапевтических груп, призначення яких складали симптоматичну терапію (рис. 3).

Відповідно до результатів ABC-аналізу можна зробити висновок, що найбільш витратним є використання препаратів доцетакселу (Доцет, "Фармадом"; Доцетакс, "Cipla") та паклітакселу (Паклітаксел, "Ebewe Pharma") — антиblastомних препаратів фармакологічної групи таксанів, витрати на використання яких склали відповідно 16,4% та 14,9%, а також препаратів клондронової кислоти (Бонефос, "Scherring") — засіб, що використовується для лікування захворювань кісток групи біфосфонатів — 15,83%.

За результатами VEN-аналізу встановлено, що серед загальної сукупності ЛП, які були призначені для лікування пацієнтів з діагнозом РМ3, життєво необхідні ЛЗ і препарати з індексом V склали 85% вибірки, важливі ЛП з індексом Е — 5%, а ЛП, важливість яких є сумнівною, з індексом N — 10%.

Комплексний ABC- та VEN-аналіз показав, що препарати з індексами А та В у 100% випадків (14 МНН, або 23 брендових ЛП) є життєво необхідними, тобто їм присвоєно індекс V; група С на 76% (19 з 25 INN групи) представлена життєво необхідними ЛП; на 8% (2 INN) важливими ЛП та на 16% (4 INN) представлені ЛП, необхідність використання яких сумнівна — індекс N (таблиця). Отже, можна зробити висновок, що призначення препаратів переважно є доцільним та обґрунтованим.

Частотний аналіз дозволив встановити, що 98,62% лікарських призначень відповідають життєво не-

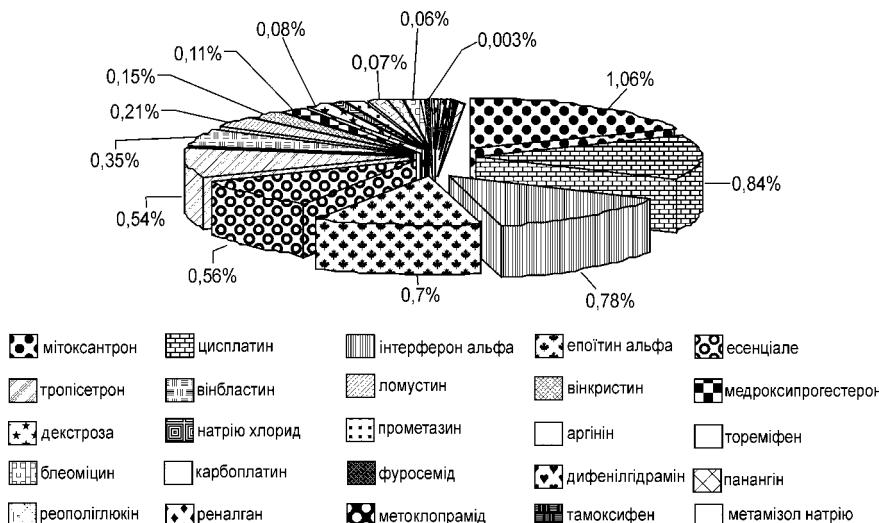


Рис. 3. ABC-аналіз лікарських призначень хворих на РМ3 (група С).

Таблиця

Результати ABC-, VEN- та частотного аналізу терапії хворих на рак молочної залози

INN	Фактичне споживання (кількість ЛП мг, мл)	Вартість, грн	Частка у загальній сумі витрат, %	Індекси ABC-, VEN-аналізу	Частота призначень, од	Частота призначень, %
Циклофосфан	281600	3491,84	1,30	B/V	287	18,82
Ондасетрон	2907	5071,96	1,88	B/V	218	14,30
Фторурацил	220450	14928,87	5,55	A/V	205	13,44
Доксорубіцин	14980	33893,87	12,60	A/V	203	13,31
Декстроза	26800	224,45	0,08	C/V	95	6,23
Натрію хлорид	26800	222,98	0,08	C/V	91	5,97
Метотрексат	6080	4159,67	1,54	B/V	78	5,11
Тропісетрон	780	1440,19	0,54	C/V	78	5,11
Клодронова к-та	118100	42595,29	15,83	A/V	62	4,07
Епірубіцин	2250	26174,25	9,72	A/V	29	1,90
Етопозид	10916	5473,03	2,03	B/V	27	1,77
Вінblastин	245	948,25	0,35	C/V	27	1,77
Ексеместан	10500	11209,94	4,16	B/V	22	1,44
Гозерелін	43	12451,2	4,63	A/V	12	0,79
Паклітаксел	1990	40108,93	14,90	A/V	9	0,59
Доцетаксел	880	44144,04	16,40	A/V	9	0,59
Аргінін	40	184,4	0,07	C/E	8	0,52
Цисплатин	2900	2263,16	0,84	C/V	7	0,46
Есенціале	40	1504	0,56	C/E	7	0,46
Метоклопрамід	32	5,13	0,002	C/V	7	0,46
Інтерферон альфа	21045030	2097,84	0,78	C/V	6	0,39
Тореміфен	1320	182,16	0,07	C/V	6	0,39
Мітоксантрон	80	2855,76	1,06	C/V	5	0,33
Вінкристин	18	393,88	0,15	C/V	5	0,33
Ломустин	400	565,9	0,21	C/V	3	0,20
Вінорельбін	200	6436,44	2,39	B/V	2	0,13
Епоїтин альфа	20000	1897,1	0,70	C/N	2	0,13
Медроксипрогестерон	3000	287,64	0,11	C/V	2	0,13
Прометазин	4	212,72	0,08	C/V	2	0,13
Реналган	12	5,17	0,002	C/N	2	0,13
Летrozол	500	3468,4	1,29	B/V	1	0,07
Блеоміцин	30	160	0,06	C/V	1	0,07
Карбоплатин	60	38,51	0,02	C/V	1	0,07
Фуросемід	3	13,79	0,01	C/V	1	0,07
Дифенілгідрамін	1	12,5	0,005	C/V	1	0,07
Панангін	50	10,57	0,004	C/N	1	0,07
Реополіглюкін	200	7,44	0,003	C/N	1	0,07
Тамоксифен	240	4,7	0,002	C/V	1	0,07
Метамізол натрію	4	0,95	0,002	C/V	1	0,07

обхідним ЛП (індекс V), 0,98% — важливим ЛП (індекс E), відповідно, лише 0,4% призначень складали ліки, важливість використання яких є сумнівною (індекс N) (таблиця). Варто відмітити, що найвищою частотою призначень характеризуються середньовитратний протипухлинний (антибластомний) препарат “Циклофосфан” (індекс за результатами ABC- та VEN-аналізу відповідно B/V) — 18,82% від загальної кількості призначень

та протибллювотний засіб симптоматичної терапії ондасетрон (індекс B/V) — 14,3% призначень. Третє та четверте місяця за частотою призначень відповідно займають антибластомні препарати фторурацилу, A/V (частка призначень — 13,44%) та доксорубіцину, A/V (13,31%).

З таблиці видно, що сукупна частка витрат на три найбільш часто призначувані препарати складає 8,73%. Крім того, діапазон оптових цін на одну

дозу препаратів, що входять до найбільш часто призначуваних схем хіміотерапії раку молочної залози САФ (циклофосфан/доксорубіцин/ фторурасил) та СМФ (циклофосфан /метотрексат /фторурасил), коливається від 2,20 грн до 48 грн. Слід зазначити, що призначення високовартісних препаратів не характеризується високою частотою. Так, найбільш високовартісні ЛП із досліджуваної сукупності — препарати групи таксанів паклітаксел та доцетаксел призначалися лише у 9-ти із 359-ти хворих на РМЗ, відповідно частота призначень зазначених препаратів складає 1,38%, у той час як сукупна частка витрат на них відповідає 31,3% загальних витрат. У ранжуванні препаратів за частотою призначень вказані найбільш високовартісні препарати займають відповідно 15 та 16 місця (таблиця). Інші ЛП, що увійшли до групи високовартісних препаратів, зокрема препарати клондронової кислоти, епірубідину, гозереліну за частотою призначень займають відповідно 9, 10, 14 позиції (таблиця). Можна зробити висновок, що у терапії хворих на РМЗ переважно призначаються не високовартісні, а середньо- та низьковартісні препарати.

Згідно з результатами проведеного частотного аналізу препарати 9 INN (23% від загальної кількості INN, що призначалися) характеризуються лише одним лікарським призначенням, тобто частка частоти призначень на кожне з даних INN складає лише 0,007% (таблиця). Сукупна частка витрат на препарати, що характеризуються одним лікарським призначенням, складає приблизно 1,4%. Найбільш високовартісним з досліджуваної групи найменш призначуваних ЛП є препарат летрозолу (Летромара, "Фармак"), вартість якого складає 3468,4 грн. Витрати на летрозол можуть бути обґрунтовані лише у випадку віднесення даного ЛП

до "сирітських" ЛЗ, тобто таких, призначення яких є одиничними але життєво необхідними для хворих, незважаючи на високу вартість даних ЛЗ. Таким чином, можна зробити висновок, що частотний аналіз дозволяє провести відносну оцінку доцільноти лікарських призначень з позиції організації доступної та раціональної фармацевтичної допомоги хворим.

ВИСНОВКИ

1. Серед ЛП 39 INN, що використовувалися для лікування хворих на РМЗ, препарати 7-ми INN складають 80% від загальних витрат на фармацевтичну допомогу, середньовитратними визнано ЛП 7-ми INN, тобто частка витрат у лікуванні раку молочної залози на цю групу ЛЗ складає 15%. До низьковитратних ЛЗ віднесено препарати 25-ти INN або 64% усіх призначуваних препаратів.

2. У 90% випадків лікарських призначень у терапії РМЗ застосовувалися життєво необхідні та важливі лікарські препарати. Варто відмітити, що усі ЛП, витрати на які склали 95%, визнано як життєво необхідні, що свідчить про доцільність лікарських призначень.

3. За частотою призначень виділено групу препаратів, які були призначені одно- або дворазово, що дозволить у подальшому звернути увагу на доцільність призначень таких препаратів хворим на РМЗ.

4. Комплексний ABC-, VEN- та частотний аналіз дозволяють провести оцінку доцільноті витрат на фармацевтичне забезпечення та сприяють обґрунтуванню управлінських рішень, адже боротьба з онкологічними захворюваннями — це не лише проблема ефективних медичних технологій і доступних ЛП, а, в першу чергу, проблема соціальна.

ЛІТЕРАТУРА

1. Статистичний щорічник України 2006 рік / Під ред. О.Г.Осауленка. — К.: Держкомстат, 2007. — 978 с.
2. Beaver K., Luker K. // Psychooncol. — 2005. — №14. — P. 94-101.
3. Butler L. // J. of Clinical Oncol. — 2004. — №22. — P. 2461-2468.
4. Corner J. // Cancer Nursing. — 1997. — Vol. 20, № 1. — P. 3-11.
5. Donnelly J., Mack P., Donaldson L. // Intern. J. of Clinical Practice. — 2001. — Vol. 55, №7. — P. 431-433.
6. Fallowfield L., Fleissig A., Edwards R. et al. // J. of Clinical Oncol. — 2001. — №19. — P. 1885-1892.
7. Grunfeld E., Mant D., Yudkin P.R. et al. // British Medical J. — 1996. — Vol. 313, №7058. — P. 665-669.
8. Jenkins V., Shilling V., Fallowfield L. et al. // Psychooncol. — 2004. — №13. — P. 61-66.
9. Norsati C., Roberts J., Crayford T. et al. // J. of Psychosomatic Res. — 2002. — №53. — P. 1123-1130.
10. Shilling A., Jenkins V., Morris R. et al. // Breast. — 2005. — №14. — P. 142-150.
11. Tabar L., Ming-Fang Yen, Vitak B. et al. // Lancet. — 2003. — №361. — P. 1405-1410.

УДК 615.036.8:616-006.6

КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.С.Немченко, М.В.Подгайная

Проведен комплексный клинико-экономический анализ фактического состояния фармацевтического обеспечения больных раком молочной железы с использованием методов ABC, VEN и частотного анализа. Представлены результаты оценки затрат на фармацевтическое обеспечение онкологических больных маммологического профиля.

UDC 615.036.8:616-006.6

CLINICALAND ECONOMICAL ANALYSIS OF PHARMACEUTICAL PROVIDING OF THE PATIENTS WITH BREAST CANCER

A.S.Nemchenko, M.V.Podgaynaya

A complete clinical and economical analysis of the actual state of pharmaceutical providing the patients with breast cancer has been conducted using ABC, VEN and frequency methods. The results of the costs estimation on pharmaceutical providing of oncological patients with the mammological profile have been given.

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

УДК 614.27:615.1:658.7/.8

ПОРІВНЯННЯ ОПТОВИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПІДПРИЄМСТВ З ВИКОРИСТАННЯМ БІНАРНИХ ОЦІНОК ПАРАМЕТРІВ ЛОГІСТИЧНОГО ОБСЛУГОВУВАННЯ АПТЕЧНИХ ЗАКЛАДІВ

Л.П.Дорохова

Національний фармацевтичний університет

Розвинуто використання методології нечітко-множинного підходу для оцінювання якості логістичного обслуговування аптек оптовими фармацевтичними підприємствами. Розглянуто завдання визначення рівня логістичного сервісу, що надається оптовими фармацевтичними фірмами, з використанням нечітких оцінок якості послуг у випадку різної важливості їх характеристик. Наведена методика практичного застосування та викладені чисельні розрахунки при порівняльних оцінках окремих параметрів логістичних послуг у вигляді "краще-гірше".

За наявності на вітчизняному фармацевтичному ринку значної кількості оптових фармацевтичних підприємств обґрунтованість оцінок рівня логістичного обслуговування ними клієнтів є визначальною для успіху діяльності як оптовиків, так і аптек — споживачів їх послуг [4, 5]. На практиці вихідні дані для цих оцінок суттєво залежать від невизначеностей різного походження, часто ґрунтуються на нечітких критеріях, що потребує застосування відповідних математичних методів відображення і обробки нечіткості та невизначеності [2, 4].

Публікації щодо методів оцінки рівня обслуговування аптек оптовими фармацевтичними підприємствами

Проблема визначення рівня логістичного обслуговування клієнтів є важливим завданням логістичних технологій, яке розглянуто у значній кількості літературних джерел [7-9, 11, 12], зокрема в дослідженнях стосовно дистриб'юції фармацевтичної продукції [6] та інших.

Якість логістичного обслуговування аптечних закладів на оптовому фармацевтичному ринку на основі методології нечіткого моделювання, пошуку та визначення оптимальних рішень на множині альтернатив у нечітких умовах із застосуванням згорток функцій принадлежності та лінгвістичних оцінок рівня логістичного сервісу вперше запропоновано розгляdatи в [1-4]. Зокрема, теоретичне обґрунтування, моделі та методики практичних

розрахунків у випадку бального в діапазоні від 0 до 10 оцінювання рівня складових обслуговування наведено в [1, 2]. Однак отримання таких оцінок з різних причин не завжди можливе. По-перше, при попередньому розгляді значної кількості оптових фармацевтичних фірм докладне бальне оцінювання параметрів логістичного сервісу стає дуже громіздким за обсягами анкетування, обробки отриманої інформації, необхідної кількості опитуваних, часовими витратами на анкетування завданням. Застосування в такому випадку бінарного оцінювання дає змогу швидко та обґрунтовано скоротити кількість оптовиків, що дасть можливість їх у подальшому оцінювати більш детально. По-друге, докладне бальне оцінювання вимагає високого фахового рівня опитуваних експертів, попередньої їх підготовленості до роботи з анкетами, що при масових опитуваннях не завжди можна забезпечити. Натомість спрощене оцінювання (краще-гірше, 0-1, більше-менше, вищенижче) дозволяє залучити широке коло аптечних співробітників різного фахового рівня. Отже, в таких випадках оцінки логістичного обслуговування аптек оптовиками можна отримати лише в бінарній шкалі, тим не менш необхідність визначення рівня обслуговування залишається.

Цілі дослідження

Виходячи з вищевикладеного, при проведенні дослідження метою було розробити методичні підходи та практичні засоби оцінювання рівня логістичного обслуговування аптек оптовиками з використанням бінарних оцінок його параметрів. Відповідно до мети дослідження було поставлено такі завдання: вивчити підходи до розв'язання в загальному вигляді завдань прийняття рішень при декількох відношеннях переваги, представлених у бінарному вигляді; розробити відповідні такому представленню оцінок методики визначення рівня логістичного обслуговування аптек оптовими фармацевтичними фірмами; розглянути та навести послідовність числових розрахунків за пропонованими підходами.

Постановка та вирішення завдання

Існує ряд загальних підходів та постановок завдання прийняття рішень при кількох відношеннях переваги на множині альтернатив [10, 13]. Якщо інформація про порівняльну важливість відношень переваги задана у вигляді відповідних коефіцієнтів важливості, вибір альтернатив базується на побудові згортки відношень у вигляді зваженої суми їх функцій принадлежності та подальшому аналізі цієї згортки. В інших випадках порівняльна важливість заданих відношень переваг ознак задається нечіткими відношеннями “не менш важливо”. Якщо відомі коефіцієнти важливості ознак, то вони однозначно визначають відношення “не менш важливо”. Однак набір коефіцієнтів відносної важливості містить більше інформації, ніж відповідне відношення “не менш важливо”. На практиці відносну важливість ознак не завжди можна задати відповідними коефіцієнтами.

Для вирішення завдання розглянемо множину оптових фармацевтичних фірм A та множину параметрів логістичного обслуговування ними аптек V . Найбільш важливими параметрами є цінові, асортиментні, сервісні, інформаційні, а також пов'язані з діловим репутацією оптового фармацевтичного підприємства на ринку [1-3]. Кожній фірмі $a \in A$ притаманний певний рівень кожного параметра з множини V . Для кожного параметра $v \in V$ відоме нечітке відношення переваги μ на множині A , тобто відповідна функція принадлежності $\mu: A \times A \times V \rightarrow [0,1]$. Тоді значення $\mu(a_1, a_2, v)$ є ступенем переваги фірми a_1 над фірмою a_2 за параметром v . У загальному випадку елементи множини параметрів обслуговування V можуть відрізнятися за важливістю. Означимо $\gamma: V \times V \rightarrow [0,1]$ як нечітке відношення важливості параметрів обслуговування, тобто величина $\gamma(v_1, v_2)$ є ступенем переваги важливості параметра v_1 над параметром v_2 . При наведених вихідних даних вибір кращої за рівнем логістичного обслуговування оптової фірми доцільно здійснювати на основі побудови нечіткої множини недомінуючих альтернатив.

Розглянемо $\mu^{n.d.}(a, v)$ — нечітку підмножину недомінуючих альтернатив, що відповідає нечіткому відношенню переваги $\mu(a_1, a_2, v)$ при $v \in V, v = \text{const}$. Тоді

$$\mu^{n.d.}(a, v) = 1 - \sup_{b \in A} [\mu(b, a, v) - \mu(a, b, v)].$$

При аналізі альтернатив з урахуванням лише одного параметра v найкращою була б альтернатива, яка забезпечує найбільше значення функції принадлежності $\mu^{n.d.}(a, v)$, тобто ступеня недомінуйомості на множині A . Однак необхідно зробити вибір за всією сукупністю параметрів ознак, які відрізняються за важливістю. Зафіксуємо $a^0 \in A$,

тоді функція $m^{n.d.}(a^0, v)$ буде описувати нечітку підмножину параметрів, за якими альтернатива a^0 є недомінуючою. Якщо для двох альтернатив a_1 і a_2 нечітка підмножина параметрів $\mu^{n.d.}(a_1, v)$ “не менш важлива”, ніж нечітка підмножина параметрів $\mu^{n.d.}(a_2, v)$, то альтернативу a_1 можна вважати “не менш прийнятною”, ніж альтернатива a_2 . Таким чином, необхідно узагальнити задане нечітке відношення $\gamma(v_1, v_2)$ на множині параметрів ознак V на нечіткі підмножини множини V та розглядати отримане нечітке відношення як кінцеве нечітке відношення переваги на множині альтернатив A .

Воно утворено функцією $\mu^{n.d.}(a, v)$ і нечітким відношенням γ та має вигляд:

$$\beta(a_1, a_2) = \sup_{v_1, v_2 \in V} \min(\mu^{n.d.}(a_1, v_1), \mu^{n.d.}(a_2, v_2), \gamma(v_1, v_2)).$$

Це нечітке відношення переваги є результатом згортки набору нечітких відношень $\mu(a_1, a_2, v)$ у спільні нечіткі відношенні переваги з врахуванням відносної важливості параметрів, також заданої нечітким відношенням. Побудова нечіткого відношення переваги β зводить початкове завдання вибору до завдання з єдиним відношеннем переваги. Для його вирішення слід знайти відповідне відношення β , скореговану нечітку множину недомінуючих альтернатив та визначити альтернативи, що максимізують функції $\beta^{n.d.}(a)$.

Розглянемо методику практичного застосування запропонованого підходу на прикладі прийняття аптеками рішення щодо вибору однієї з п'яти оптових фармацевтичних фірм за кількома критеріями логістичного обслуговування [1-3] аптек-клієнтів, що цими фірмами здійснюється. Результати порівняння оптовиків за параметрами обслуговування окремо та відносна важливість параметрів задані матрицями попарних порівнянь, наведеними в табл. 1. Елементи матриць γ_{ij} визначаються наступним чином. Якщо i -а фірма краща, ніж j -а або вони еквівалентні, то $\gamma_{ij} = 1$. У протилежному випадку, тобто коли i -а фірма гірша, ніж j -а, то $\gamma_{ij} = 0$.

Згідно з методикою, наведеною вище, спочатку розраховуємо множину недомінуючих альтернатив $\mu^{n.d.}(a_i, v_j)$, $i, j = 1 \dots 5$ по кожному параметру. Наприклад, $\mu^{n.d.}(a_1, v_1) = 1 - \sup(0; \mu(a_2, a_1, v_1) - \mu(a_1, a_2, v_1); \mu(a_3, a_1, v_1) - \mu(a_1, a_3, v_1); \mu(a_4, a_1, v_1) - \mu(a_1, a_4, v_1); \mu(a_5, a_1, v_1) - \mu(a_1, a_5, v_1); j=1 - \sup(0; 1-0; 0-1; 0-1; 1-0) = 1 - \sup(0; 1; -1; 1; 1) = 1-1=0$. Результати розрахунків наведені в табл. 2.

У наведеній матриці, якщо $\mu_{ij} = 1$, то відповідна альтернатива a_i є недомінуючою по критерію v_j . Визначимо елементи матриці індукованого відношення переваги на множині альтернатив як:

$$\beta(a_i, a_j) = \sup \min(\mu^{n.d.}(a_i, v_1), (\mu^{n.d.}(a_j, v_2), \gamma(v_1, v_2))$$

Таблиця 1

Попарні оцінки оптових фармацевтичних підприємств за окремими параметрами логістичного обслуговування та оцінка їх порівняльної важливості

Цінові параметри — v_1						Сервісні параметри — v_2					
ОФП	a_1	a_2	a_3	a_4	a_5	ОФП	a_1	a_2	a_3	a_4	a_5
A_1	1	0	1	1	0	a_1	1	1	0	0	1
A_2	1	1	1	1	1	a_2	1	1	1	1	1
A_3	0	0	1	0	1	a_3	1	0	1	1	1
A_4	0	1	1	1	0	a_4	1	1	0	1	1
A_5	1	1	0	1	1	a_5	0	0	1	0	1
Репутація ОФП — v_3						Асортиментні параметри — v_4					
ОФП	a_1	a_2	a_3	a_4	a_5	ОФП	a_1	a_2	a_3	a_4	a_5
a_1	1	1	0	0	1	a_1	1	0	1	1	1
a_2	1	1	1	0	1	a_2	1	1	1	0	1
a_3	1	1	1	1	1	a_3	1	0	1	1	0
a_4	1	1	0	1	1	a_4	1	1	0	1	1
a_5	0	1	1	1	1	a_5	1	0	1	1	1
Інформаційні параметри — v_5						Порівняння важливості параметрів					
ОФП	a_1	a_2	a_3	a_4	a_5	ОФП	v_1	v_2	v_3	v_4	v_5
a_1	1	1	1	1	1	v_1	1	1	0	0	1
a_2	1	1	1	1	0	v_2	1	1	1	1	0
a_3	1	0	1	1	1	v_3	0	1	1	1	1
a_4	1	1	1	1	1	v_4	1	1	0	1	1
a_5	1	1	1	1	1	v_5	1	1	0	0	1

по парах $v_1, v_2, v_3, v_4, v_5 \in V$. Як приклад, розрахуємо $\beta(a_1, a_2)$. Для скорочення запису в дужках для операції взяття \min будемо вказувати лише індекси елементів відповідних масивів. Таким чином, $\beta(a_1, a_2) = \sup[\min(1, 1; 2, 2; 1, 2), \min(1, 1; 2, 3;$

$1, 3), \min(1, 1; 2, 4; 1, 4), \min(1, 1; 2, 5; 1, 5), \min(1, 2; 2, 3; 2, 3), \min(1, 2; 2, 4; 2, 4), \min(1, 2; 2, 5; 2, 5), \min(1, 3; 2, 4; 3, 4), \min(1, 3; 2, 5; 3, 5), \min(1, 4; 2, 5; 4, 5), \min(1, 2; 2, 1; 2, 1), \min(1, 3; 2, 1; 3, 1), \min(1, 4; 2, 1; 4, 1), \min(1, 5; 2, 1; 5, 1), \min(1, 3; 2, 2; 3, 2), \min(1, 4;$

Таблиця 2

Матриця значень $\mu^{H,D}(a_i, v_j)$

ОФП	Фірма a_1	Фірма a_2	Фірма a_3	Фірма a_4	Фірма a_5
Ціни — v_1	0	1	0	0	0
Сервіс — v_2	0	1	0	0	0
Репутація — v_3	0	0	1	0	0
Асортимент — v_4	0	0	0	0	0
Інформація — v_5	1	0	0	1	1

Таблиця 3

Матриця значень $\beta(a_i, a_j)$

ОФП	Фірма a_1	Фірма a_2	Фірма a_3	Фірма a_4	Фірма a_5
Фірма a_1	0	1	0	0	0
Фірма a_2	1	1	1	1	1
Фірма a_3	1	1	0	1	1
Фірма a_4	0	1	0	0	0

$2,2; 4,2)$, $\min(1,5; 2,2; 5,2)$, $\min(1,4; 2,3; 4,3)$, $\min(1,5; 2,3; 5,3)$, $\min(1,5; 2,4; 5,4) = 1$. Остаточні значення елементів матриці наведені в табл. 3.

Тепер розрахуємо відповідну (нескореговану) множину недомінуючих альтернатив $\beta^{\text{некор.н.д.}}(a) = 1 - \sup_{a \in A} (\beta(a_i, a) - \beta(a, a_i))$. Наприклад, $\beta^{\text{некор.н.д.}}(a_1) = 1 - \sup(\beta(a_1, a_1) - \beta(a_1, a_1); (\beta(a_2, a_1) - \beta(a_1, a_2); (\beta(a_3, a_1) - \beta(a_1, a_3); (\beta(a_4, a_1) - \beta(a_1, a_4); (\beta(a_5, a_1) - \beta(a_1, a_5)) = 1 - \sup(0-0; 1-1; 1-0; 0-0; 0-0) = 1 - \sup(0; 0; 1; 0; 0) = 1-1=0$, тобто $\beta^{\text{некор.н.д.}}(a_i) = \{0; 1; 0; 0\}$. Далі розрахуємо скореговану нечітку множину недомінуючих альтернатив $\beta^{\text{н.д.}}(a_i) = \min \beta^{\text{некор.н.д.}}(a_i), \beta(a_i, a_i)$. Так, $\beta^{\text{н.д.}}(a_i) = \min(0; 0) = 0$. Остаточно $\beta^{\text{н.д.}}(a_i) = \{0; 1; 0; 0; 0\}$. Таким чином, кращою є друга фірма (a_2), для якої $\beta^{\text{н.д.}} = 1$. У випадку, коли кращими виявляться одночасно кілька фірм, необхідне уточнення вхідних оцінок та повторний розрахунок. За розробленою методикою створено відповідне програмне забезпечення, що вирішує поставлене завдання для

довільної кількості оптових фірм та параметрів логістичного обслуговування.

ВИСНОВКИ

1. Продовжено дослідження можливості використання методів теорії нечітких множин для вирішення завдань покращення логістичного обслуговування аптек оптовими фармацевтичними підприємствами.

2. Розглянуто завдання багатокритерійної оцінки рівня логістичного сервісу для множини оптових фармацевтичних фірм при нечітких парних порівняльних оцінках характеристик якості логістичних послуг та різній відносній важливості їх окремих параметрів.

3. Обґрутовано та викладено методику і чисельні розрахунки для випадку порівняльних оцінок окремих параметрів логістичної послуги вигляду “краще”, “однаково”, “гірше”. Розроблено відповідне програмне забезпечення.

ЛІТЕРАТУРА

1. Мнушко З.М., Дорохова Л.П., Куценко С.А. // Фармац. журн. — 2004. — №3. — С. 28-32.
2. Мнушко З.М., Куценко С.А., Дорохова Л.П. Моделювання якісних та цінових складових у діяльності оптових фармацевтичних підприємств з використанням нечітких множин: Метод. рекоменд. / МОЗ України, Український центр наукової медичної інформації і патентно-ліцензійної роботи. — К., 2006. — 26 с.
3. Мнушко З.М., Куценко С.А., Дорохова Л.П. // Фармац. журн. — 2005. — №1. — С. 16-20.
4. Мнушко З.М., Куценко С.А., Дорохова Л.П. // Фармац. журн. — 2005. — №5. — С. 3-7.
5. Посилкіна О.В., Сагайдак Р.В., Громовик Б.П. Фармацевтична логістика: Монографія. — Х.: Вид-во НФАУ; Золоті сторінки, 2004. — 320 с.
6. Толочко В.М., Пестун І.В. Маркетингові дослідження суб'єктів фармацевтичного ринку: виробник — оптова фірма — аптека: Метод. рекоменд. — Х.: НФАУ, 2000. — 28 с.
7. Bowersox D.J., Closs D.J., Helferich O.K. Logistical Management. — New York: Macmillan Publishing Company, 1996. — 585 p.
8. Christopher M., Peck H. Marketing logistics. — Amsterdam; Boston; Heidelberg: Elsevier Butterworth-Heinemann, 2004. — 158 p.
9. Cooper J., Browne M., Peters M. European Logistics: Markets, Management and Strategy. — Cambridge: T.J. Press Ltd, 1994. — 331 p.
10. Roy B. Multicriteria Methodology for Decision Aiding. — Dordrecht: Kluwer Academic Publisher, 1996. — 121 p.
11. Rutkowski K. Logistyka dystrybucji. — Warszawa: Difin, 2001. — 323 s.
12. Sarjusz-Wolski Z., Skowronek Z. Logistyka: Poradnik praktyczny. — Warszawa: Centrum Informacji Menedżera, 2000. — 166 s.
13. Vincke Ph. Multicriteria Decision Making: Advances in MCDM models, algorithms, theory and applications. — Boston: Academic Publisher, 1999. — 114 p.

УДК 614.27:615.1:658.7/8

СРАВНЕНИЕ ОПТОВЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕДПРИЯТИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ БИНАРНЫХ ОЦЕНОК ПАРАМЕТРОВ ЛОГИСТИЧЕСКОГО ОБСЛУЖИВАНИЯ АПТЕЧНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ

Л.П.Дорохова

Развито использование методологии нечетко-множественного подхода для оценивания качества логистического обслуживания аптек оптовыми фармацевтическими предприятиями. Рассмотрены задачи определения уровня логистического сервиса, предоставляемого оптовыми фармацевтическими фирмами, с использованием нечетких оценок качества услуг в случае разной важности их характеристик. Приведена методика практического применения и изложены численные расчеты при сравнительных оценках отдельных параметров логистических услуг в виде “лучше-хуже”.

UDC 614.27:615.1:658.7/8

COMPARISON OF THE WHOLESALE PHARMACEUTICAL ENTERPRISES USING BINARY ESTIMATIONS OF LOGISTICAL SERVICE PARAMETERS OF PHARMACIES

L.P.Dorokhova

The application of the fuzzy sets methodology for logistical service quality analysis of pharmacies by the wholesale pharmaceutical enterprises has been developed. The tasks of the logistical service levels determination given to pharmacies by wholesale pharmaceutical firms using fuzzy quality services estimations in case of different importance of their characteristics have been considered. The method of practical application has been presented and the numerical calculations stated in comparing estimations of separate parameters of logistical services as “better-worse” form have been given.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ФАРМАКОЛОГІЯ

Рекомендована д.м.н., професором С.Б.Поповим

УДК 547.455.623'233.1:618.3-008.6:599.323

ВПЛИВ ГЛЮКОЗАМИНУ ГІДРОХЛОРИДУ НА ПЕРЕБІГ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ГЕСТОЗІ У ЩУРІВ

Г.В.Зайченко

Національний фармацевтичний університет

Робота відображає результати вивчення впливу глюкозаміну гідрохлориду на перебіг ендотеліальної дисфункції, що виникає при експериментальному гестозі у щурів. Глюкозаміну гідрохлорид, введений у лікувально-профілактичному режимі у дозі 90 мг/кг, чинить ендотелійпротекторну дію, яка проявляється нормалізацією судинного тонусу та рівня систолічного АТ, депресією ендотеліну, відсутністю морфологічних ознак ендотеліальної дисфункції. За ендотелійпротекторною дією глюкозаміну гідрохлорид не поступається препарату порівняння молсидоміну.

Гестоз до теперішнього часу залишається найбільш важким ускладненням гестаційного періоду. Багато дослідників констатує той факт, що в останні десятиріччя відсутня тенденція до зниження цієї патології вагітності, особливо у розвинутих країнах та мегаполісах. За даними ВООЗ 10-15 років тому гестоз спостерігався у 8-10% вагітних, тоді як зараз у 17-24%. Щороку він є причиною смерті понад 50 тисяч жінок у світі [4, 7, 10].

В Україні частота виникнення гестозу також залишається високою — 12-17%. У структурі причин материнської смертності гестоз стабільно походить друге-третьє місце та складає 29-35% [2, 11].

На сьогодні питання причин виникнення та патогенезу гестозу залишаються не до кінця вирішеними. Але безсумнівним досягненням медичної науки є визнання того факту, що підґрунттям розвитку гестозу є ендотеліальна дисфункція та синдром системної запальної відповіді. За сучасними уявленнями гестоз — це гострий ендотеліоз (імунозалежне запальне пошкодження ендотелію) [5, 8, 13, 14]. Дисфункція ендотелію, що виникає при гестозі, це перш за все дисбаланс між продукцією вазодилатуючих, ангіопротективних, антипроліферативних чинників (NO, простациклін, тканинний активатор плазміногену, С-тип нат-

рійуретичного пептиду, ендотеліального гіперполіяризуючого фактора), з одного боку, та вазоконстрикторних, протромботичних, проліферативних чинників (ендотелін, супероксид-аніон, тромбоксан A₂, інгібітор тканинного активатора плазміногену), з іншого боку.

Ендотеліальна дисфункція при гестозі, що первинно виникає у матково-плацентарному руслі, у подальшому набуває системного характеру та розповсюджується на інші ділянки регіонального кровообігу (печінку, нирки, головний мозок тощо) [17, 18, 19].

Новим та перспективним напрямком терапії гестозу можна вважати використання лікарських засобів, що містять глікозаміноглікани (ГАГ), до яких відносять гепарини (перш за все низькомолекулярні, фракціоновані), гепариноїди (сулодексид, пентосану полісульфат SP 54). Механізм дії цих лікарських препаратів обумовлений їх високою ендотеліотропністю та вираженою вазопротекторною (ангіопротекторною) дією, пов'язаною з відновленням структурної і функціональної цілісності та негативного заряду ендотеліальних клітин судин, підвищенням їх резистентності до дії пошкоджуючих факторів (ендо- та екзотоксинів, імунних комплексів, цитокінів, протеаз). Фармакологічна характеристика цієї групи лікарських засобів включає наступні ефекти:

- пригнічення адгезії тромбоцитів до судинної стінки, помірне зниження їх агрегації за рахунок стимуляції синтезу простацикліну ендотеліальними клітинами, зменшення продукції у лейкоцитах фактора активації тромбоцитів, а також NO-залежного утворення цАМФ у тромбоцитах;
- потенціювання антитромбіної активності антитромбіну III і кофактора гепарину II, що призводить до помірного пригнічення фактора Хагемана та тромбіну;

• стимуляцію фібринолізу за рахунок вивільнення з ендотелію тканинного активатора плазміногену та зниження активності його інгібітора у крові.

Крім того, чисельними експериментальними та клінічними дослідженнями встановлено, що гепарини та суподексид зменшують проникність базальних мембрани нирок, уповільнюють проліферацію гладеньком'язових клітин у стінках кровоносних судин нирок. За рахунок помірної вено-тонічної дії, зниження в'язкості крові ці препарати також позитивно впливають на мікроциркуляцію [12].

Відомо, що одним з мономерів ГАГ базальних мембрани судин та нирок (органів-мішеней, які в першу чергу зазнають ураження при гестозі) є аміноцукор глюкозамін. Глюкозамін входить до складу гепарину, суподексиду та пентосану. Не виключено, що саме він робить свій внесок у реалізацію фармакодинаміки зазначених лікарських засобів.

Метою даної роботи було вивчення впливу глюкозаміну гідрохлориду на перебіг ендотеліальної дисфункції, що виникає при експериментальній патології гестаційного процесу, та встановлення деяких механізмів його ендотелій-протекторної дії.

Матеріали та методи

Робота виконана на 40 білих нелінійних щурах-самицях віком 4-5 міс. Експериментальну патологію відтворювали шляхом підшкірного введення вагітним самкам водного розчину №-нітро-L-аргініну ("Sigma", США) — потужного інгібітора синтази оксиду азоту (NO) з 13-ої по 19-у добу вагітності у дозі 50 мг/кг. Інгібування NO-синтази в період гестації призводить до дефіциту ендогенного релаксуючого фактора — NO та викликає у дослідних тварин симптоми, характерні для гестозу: гіпертензію, протеїнурію, затримку внутрішньоутробного розвитку плодів [15, 20]. Усі тварини були розподілені на 4 групи: перша — група інтактних тварин; друга — група контрольної патології, яка з 13-ої по 19-у добу отримувала №-нітро-L-аргінін; третя група — отримувала глюкозамін гідрохлорид ("Sigma", США) у дозі 90 мг/кг внутрішньошлунково у лікувально-профілактичному режимі з 11-ої по 19-у добу гестації, четверта — препарат порівняння молсидомін у дозі 0,46 мг/кг ("Сиднофарм", Sopharma, Болгарія) внутрішньошлунково в такому самому режимі.

Протягом усього часу експерименту тваринам вимірювали артеріальний тиск (АТ) за допомогою тонометра LE 5001 (PANLAB, S.L. Energia, 112 08940 Cornell, Іспанія). На 20-у добу вагітності під легким ефірним наркозом проводили евтаназію та

розтигин самок. Ефективність глюкозаміну та препарату порівняння оцінювали за динамікою показників АТ, вмістом маркера ендотеліальної дисфункції — ендотеліну у сироватці крові вагітних щурів на 20-й день гестації. Вміст ендотеліну визначали методом імуноферментного аналізу за допомогою набору "Ендотелін 1-21" ("Biomedica Medizinprodukte GmbH & Co KG", Австрія). Тканини матково-плацентарного комплексу досліджувались морфологічно¹, особливу увагу приділяли стану ендотелію судин матки та материнської частині плаценти. Підготовку зразків для світлооптичного дослідження проводили за загально-прийнятими методиками [6]. Морфологічне вивчення мікропрепаратів проводили під мікроскопом Mikros 400 (Австрія). Мікрофотографування проводили цифровим фотоапаратом Nicon Col Pix 4500 з наступною обробкою зображень на комп'ютері Pentium 4GHz за допомогою спеціальної програми Nicon View 5. Всі отримані дані оброблялись методом варіаційної статистики за допомогою стандартного пакету статистичних програм "Statistika 5.0". Рівень значущості дорівнював $p<0,05$. При порівнянні вибірок, після того як ANOVA або ANOVA RM виявляв розбіжність між експериментальними групами, застосовували критерій Ньюмана-Кейлса [1].

Результати та їх обговорення

Результати проведених досліджень свідчать, що введення №-нітро-L-аргініну супроводжується поступовим, але стійким підвищеннем систолічного артеріального тиску у самок групи контрольної патології, майже у 2 рази порівняно з інтактними тваринами (табл. 1). Це є наслідком дефіциту NO, що обумовлено інгібуванням NO-синтази. Оксид азоту виявляє багато функцій, серед них головними є: підтримка судинного тонусу та забезпечення адекватної адаптації серцево-судинної системи до вагітності, антиагрегатна, протизапальна дія [5, 12]. Отже зниження рівня NO і гіпертензія, що виникла у вагітних тварин на даній моделі, в певній мірі відображає судинні розлади, які спостерігаються при гестозі у людини. Відомо, що при патологічних станах, які супроводжуються ураженням ендотелію, підвищується рівень ендотеліну-1 — найпотужнішого ендогенного вазоконстриктора. При гестозі рівень ендотеліну в плазмі в 2-3 рази вищий, ніж при фізіологічному перебігу вагітності. Синтез ендотеліну активується при гіпоксії та оксидативному стресі [5, 9, 11].

Цей факт було встановлено і в наших експериментах (табл. 2). Так, у групі тварин контрольної патології вміст ендотеліну збільшився у 2 рази порівняно з вагітними самками групи інтактного контролю. Експресія ендотеліну під впливом №-ніт-

¹ Морфологічні дослідження проведенні в ЦНДЛ НФаУ (зав. лаб. проф. Л.В.Яковлєва) за участю с.н.с., к.б.н. Ю.Б.Лар'яновської та на кафедрі гістології ХНМУ (зав. проф. С.Ю.Масловський) за участю доц., к.б.н. Т.В.Дєєвої

Таблиця 1

Динаміка показників систолічного артеріального тиску під впливом глюкозаміну та молсидоміну на моделі гестозу у щурів, n=10

Дні гестації	12-й	13-й	14-й	15-й	16-й	17-й	18-й	19-й
Групи тварин	Середнє значення систолічного АТ у щурів							
Інтактні щури	118,40±2,01	117,30±2,32	117,10±3,06	120,10±3,42	116,40±3,26	117,50±3,68	115,10±3,18	112,30±3,07
Контрольна патологія	119,20±0,79	167,00±8,12*	171,80±4,45*	188,70±7,38*	188,30±4,71*	182,70±7,03*	198,20±6,31*	199,80±6,51*
Глюкозаміну гідрохлорид, 90 мг/кг	115,60±3,23	163,70±4,90	138,00±3,36**	129,70±4,58**	141,50±3,83**	142,10±3,58**	141,80±4,35**	142,7±2,9**
Молсидомін 0,46 мг/кг	119,40±1,87	136,70±1,92**	136,60±2,37**	141,50±1,14**	146,90±2,06**	146,60±1,42**	145,70±1,17**	146,40±1,52**

Примітки: * — відхилення, вірогідне по відношенню до показника групи інтактного контролю, p<0,05; ** — відхилення, вірогідне по відношенню до показника групи контрольної патології, p<0,05; М — відхилення, вірогідне по відношенню до показника групи тварин, які отримували молсидомін, p<0,05; n — кількість тварин у групі.

Таблиця 2

Вміст ендотеліну під впливом глюкозаміну та молсидоміну на моделі гестозу у щурів, n=6

Групи тварин	Інтактні тварини	Контрольна патологія	Глюкозаміну гідрохлорид	Молсидомін
Вміст ендотеліну (fmol/ml)	4,13±0,46	8,36±0,21*	5,84±0,38**	7,60±0,19**

Примітки: * — відхилення, статистично значуще відносно показника групи інтактного контролю, p<0,05; ** — відхилення, статистично значуще відносно показника групи контрольної патології, p<0,05; М — відхилення, статистично значуще відносно показника групи тварин, які отримували молсидомін, p<0,05; n — кількість тварин у групі.

ро-L-аргініну супроводжувалась патологічними змінами в судинах матки та плаценти, що було підтверджено морфологічними дослідженнями (рис. 1, 2).

У мікропрепаратах тканин матки та материнської частини плаценти досить чітко простежувались ознаки ендотеліальної дисфункції: пошкодження ендотеліального шару артерій дрібного та середнього калібра, агрегація еритроцитів, у деяких

випадках відокремлення формених елементів від плазми. Відмічались крайове стояння лімфоцитів та їх адгезія до ендотелію, розпущення судинної стінки, злущення ендотеліоцитів та дистрофічні зміни в них. В окремих артеріях спостерігалась компенсаторна проліферация ендотелію, тромбоз.

Оскільки в сучасних схемах фармакотерапії пізнього гестозу з метою компенсування дефіциту

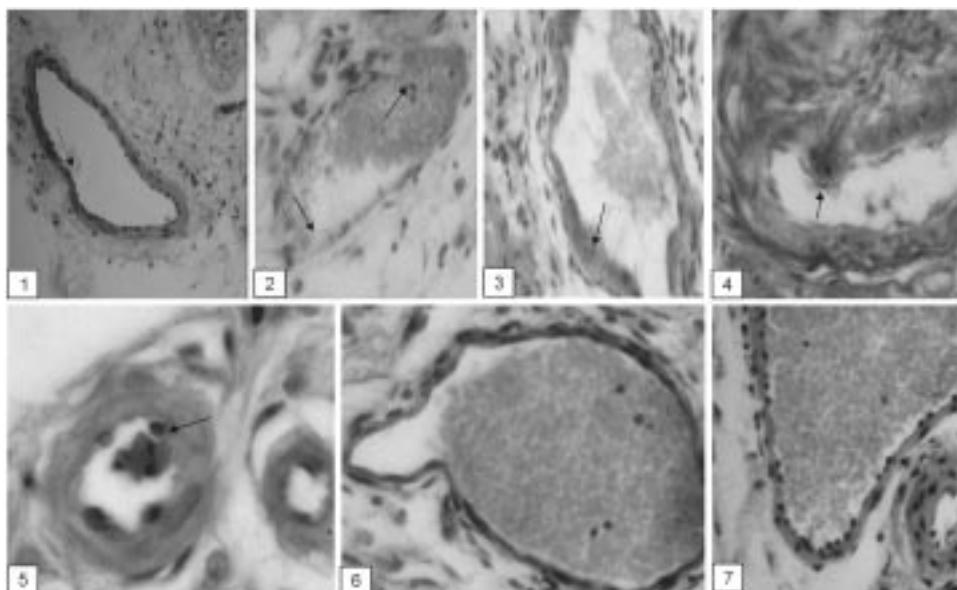


Рис. 1. Стан судин матки вагітної самки щура 20-ї доби гестації: 1 — інтактної (нормальній стан); 2-5 — після введення Nω-нітро-L-аргініну (2 — порушення цілісності судинної стінки, 3 — дистрофія ендотеліальних клітин, тромбоз 4 — злущування та дистрофія ендотелію, 5 — проліферация ендотелію); 6 — після введення глюкозаміну (нормальний стан судин); 7 — після введення молсидоміну (судинна стінка майже не змінена). 1, 2, 3, 5, 6, 7 — гематоксилін-еозин. x200,400, імерсія. 4 — пікрофуксин за Ван Гізоном. X400.

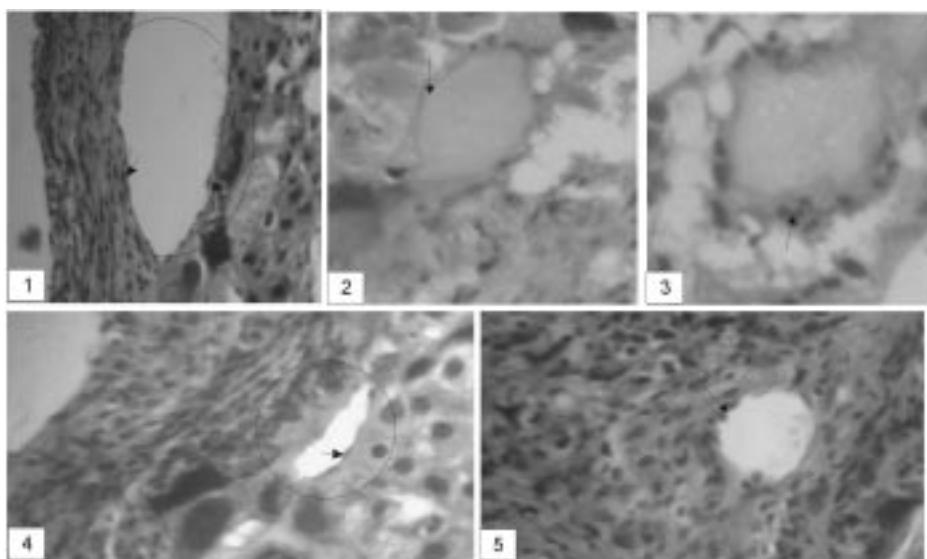


Рис. 2. Стан судин децидуальної оболонки плаценти самici щура 20-ї доби гестації: 1 — ін tactnoї (нормальний стан ендотелію); 2-3 — після введення N_ω-нітро-L-аргініну (2 — відсутність ендотелію, плазма у просвіті судин, 3 — дистрофія ендотеліоцитів, компенсаторна проліферація ендотеліальних клітин); 4 — після введення глюкозаміну (стан ендотелію наближений до норми); 5 — після введення молсидоміну (клітини ендотелію, що проглядаються, відповідають нормі). Гематоксилін-еозин. х250.

ендогенного релаксуючого фактора — оксиду азоту широко використовуються донатори NO, в якості референтного препарату ми застосували молсидомін [2, 7].

Під впливом глюкозаміну гідрохлориду та референтного препарату, які вводились на фоні N_ω-нітро-L-аргініну, відбувалось вірогідне зниження та нормалізація АТ. При цьому також спостерігалась депресія ендотеліну. Варто зазначити, що дія глюкозаміну гідрохлориду на рівень ендотеліну була більш вираженою, ніж молсидоміну. Це можна пояснити тим, що препарат порівняння здатен усувати дефіцит тільки одного вазодепресорного фактора — NO, не впливаючи на процеси регенерації та відновлення всіх функцій ендотелію. Відомо, що ендогенний глюкозамін входить до складу фібронектину — “молекулярного клею”, завдяки якому ендотеліоцити прикріплюються до базальної мембрани, що забезпечує міжклітинну взаємодію кліткової мембрани з міжклітинним сполучнотканинним матриксом. Він також є важливим структурним компонентом глікокаліксу, розташованого на люмінальній поверхні ендотеліоцитів, завдяки чому виконує важливу роль у рецепції та селекції сполук, які переносяться крізь мембрану клітин ендотелію, транспортуванні до них амінокислот, ліпідів, води, іонів Ca, Mg. Встановлено, що екзогенний глюкозамін, який потрапляє в організм, виявляє помірну протизапальну, антиагрегаційну, антигіпоксичну, антиоксидантну та виражену мембанопротекторну і репаративну дію [3, 16].

Морфологічна картина тканин матки та материнської частини плаценти під впливом глюкоз-

аміну гідрохлориду та референтного препарату значно покращувалась. Ендотеліальний шар судинної стінки у тварин, які отримували глюкозамін та молсидомін, не відрізнявся від таких, що були в групі ін tactного контролю. Були відсутні ознаки пошкодження та дистрофії ендотеліоцитів, а також тромбози.

Отже, глюкозаміну гідрохлорид на даній моделі виявляє ендотелійпротекторну дію. Механізм ендотелійпротекторної дії глюкозаміну можна пояснити здатністю останнього захищати мембрани ендотеліальних клітин від дії пошкоджуючих факторів, відновлювати структурну цілісність ендотелію судин, нормалізувати його функціональну активність, у т.ч. створювати вазодепресорну та антитромботичну складову.

ВИСНОВКИ

1. Введення N_ω-нітро-L-аргініну у дозі 50 мг/кг протягом семи діб викликає у вагітних самок щурів ознаки ендотеліальної дисфункції: підвищення рівня систолічного АТ, експресію ендотеліну, які верифікуються морфологічно.

2. Глюкозаміну гідрохлорид, введений у лікувально-профілактичному режимі у дозі 90 мг/кг, виявляє ендотелійпротекторну дію, яка проявляється нормалізацією судинного тонусу та рівня систолічного АТ, депресією ендотеліну, відсутністю морфологічних ознак ендотеліальної дисфункції.

3. На моделі ендотеліальної дисфункції, що виникає при експериментальному гестозі у щурів, ендотелійпротекторна дія глюкозаміну гідрохлориду не поступається препарату порівняння молсидоміну.

ЛІТЕРАТУРА

1. Боровиков В. *STATISTICA. Искусство анализа данных на компьютере: Для профессионалов.* 2-е изд. — С.Пб.: Питер, 2003. — 688 с.
2. Венціківський Б.М., Запорожан В.М., Сенчук А.Я. *Гестози вагітних.* — К.: Аконіт, 2002. — 112 с.
3. Кустаров В.Н., Лінде В.А. *Гестоз: патогенез, симптоматика, лечение.* — С.Пб.: Гіппократ, 2000. — 160 с.
4. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акиньшина С.В. *Синдром системного воспалительного ответа в акушерстве.* — М.: ООО “Медицинское информационное агентство”, 2006. — 448 с.
5. Меркулов Г.А. *Курс патологистологической техники.* — М.: Медицина, Ленинград. изд-ние, 1969. — 424 с.
6. Мозговая Е.В., Малышева О.В., Іващенко Т.Э. и др. *Эндотелиальная дисфункция при гестозе. Патогенез, генетическая предрасположенность, диагностика и профилактика.* — С.Пб.: ООО “Изд-во Н-Л”, 2003. — 32 с.
7. Репина М.А. *Преэкламсия и материнская смертность.* — С.Пб.: Изд. дом СПбМАПО, 2005. — 207 с.
8. Сидорова И.С. *Гестоз.* — М.: Медицина, 2003. — 416 с.
9. Сидорова И.С., Боровкова Е.И., Мартынова И.В. и др. // *Акушерство и гинекол.* — 2007. — №3. — С. 3-5.
10. Сидорова И.С., Зайратянц О.В., Никитина Н.А. // *Акушерство и гинекол.* — 2008. — №2. — С. 13-15.
11. Черных В., Зупанец И., Шебеко С., Безуглая Н. // *Вісник фармакол. та фармації.* — 2008. — №4. — С. 40-46.
12. Шевченко О.А. *Диференційована інтенсивна терапія прееклампії з урахуванням ступеня розвитку гемодинамічних порушень: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.* — К., 2003. — 21 с.
13. Al-Hijji J., Andolf E., Laurini R. // *Reprod. Biol. Endocrinol.* — 2003. — Vol. 1, №1. — P. 1-11.
14. Chambers J.C., Fusi L., Malik I.S. et al. // *J.A.M.A.* — 2001. — №285 (12). — P. 1607-1612.
15. Edwards D.L., Arora C.P., Bui D.T. et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1997. — №176 (5). — P. 1116.
16. Hua J., Suguro S., Iwabuchi K. et al. // *Inflamm. Res.* — 2004. — №53 (12). — P. 680-688.
17. Meher S., Duley L. // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* — 2007. — №2. — Art. — CD006490.
18. Postovit L.M., Adams M.A., Graham C.H. // *Placenta.* — 2001. — №22. — P. S51-S55.
19. Vanderlelie J.J., Percins A.V. // *Hypertens. Pregnancy.* — 2006. — №25 (2). — P. 103-114.
20. Wang Y., Gu Y., Zhang Y. et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2004. — №190 (3). — P. 817-824.

УДК 547.455.623'233.1:618.3-008.6:599.323

ВЛИЯНИЕ ГЛЮКОЗАМИНА ГИДРОХЛОРИДА НА ТЕЧЕНИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГЕСТОЗЕ У КРЫС

А.В.Зайченко

Представлены результаты изучения влияния глюкозамина гидрохлорида на течение эндотелиальной дисфункции, возникающей при экспериментальном гестозе у крыс. Глюкозамин гидрохлорид, введенный в лечебно-профилактическом режиме в дозе 90 мг/кг, проявляет эндотелий-протекторное действие, которое проявляется нормализацией сосудистого тонуса и снижением систолического артериального давления, депрессией уровня эндотелина, отсутствием морфологических признаков эндотелиальной дисфункции. Эндотелий-протекторное действие глюкозамина гидрохлорида не уступает препаратуре сравнения молсидомину.

UDC 547.455.623'233.1:618.3-008.6:599.323

THE INFLUENCE OF GLUCOSAMINE HYDROCHLORIDE ON ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN EXPERIMENTAL GESTOSIS IN RATS

A.V.Zaychenko

The article is about results of study of glucosamine hydrochloride influence on endothelial dysfunction that is caused by experimental gestosis in rats. Glucosamine hydrochloride used in 90 mg/kg as therapeutic-prophylactic treatment has endothelium-protective effect that includes vascular tone normalization, systolic pressure decrease, decrease of endothelin level, disappearing of endothelial dysfunction symptoms (morphologically). Endothelium-protecting effect of glucosamine hydrochloride is not less than the same effect of molsidomin (drug of comparison).

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

УДК 57.083.2+578.74

НОВИЙ НАПРЯМОК У РОЗРОБЦІ ЛІКІВ – ХІМІЧНА МОДИФІКАЦІЯ ГЕННО-ІНЖЕНЕРНИХ БІЛКОВИХ ЛІКІВ ТА ВАКЦИННИХ АНТИГЕНІВ

Н.П.Волянська, А.В.Мартинов

Інститут мікробіології та імунології ім. І.І.Мечнікова АМН України

В огляді наведені дані про вплив на біологічні властивості та фармакокінетику генно-інженерних білків процесу їх ацилювання ангідридами та імідами ди- та трикарбонових кислот. Показано, що в деяких випадках спостерігається стократне збільшення активності препаратів, збільшується їх афінність до дій протеолітичних ферментів крові. Зроблені висновки про перспективність досліджень в області хімічної модифікації генно-інженерних ліків та вакцинних препаратів.

Ацильовані протеїди давно використовують у біомедичних дослідженнях [6]. Наприклад, ацильований хлорангідридом лаурилової кислоти інсулін має дуже пролонговану дію в організмі, є нетоксичним і неалергенним, може застосовуватися для перорального використання як окремо, так і у вигляді ліпосом [3]. Ацильовані білкові агрегати використовуються в діагностиці інфекційних захворювань та в імунології як кислі буферні системи та підсилювачі комплексутворення між антитілами та антигенами — мішенями [2].

Сукцинільований лектин конканавалін-А використовується як мітогенний стимулятор лімфоцитів [11]. Окрім того, встановлено, що цей ацильований лектин здатен блокувати поділ клітин культури фібробластів, тоді як неацильований лектин таких властивостей не має [5]. Також було отримано інший сукцинільований лектин — лектин з пшениці SWGA. Дослідники показали, що SWGA здатний зв'язувати свій субстрат — N-ацетил-глюкозамін при повній втраті здатності до зв'язування N-ацетилнейрамінової кислоти [23]. Ацильовані порфіриномісні білки (гем та його похідні, цитохром) мають помірну антивірусну дію відносно вірусу ВІЧ/СНІДу як у культурі клітин, так і у тварин при повній відсутності таких ефектів у нативних неацильованих білків [1].

Більшість модифікованих таким методом білків значно змінює свої властивості. Наприклад, було отримано ряд сукцинільованих пептидних гормонів, біологічні та хімічні властивості яких

значно змінилися. Імуногенність і здатність викликати утворення специфічних імуноглобулінів аденокортикотропного гормону (АКТГ), ацильованого за лізиновими аміногрупами бурштиновим ангідридом, значно збільшувалась. При цьому антигенна структура та відповідно специфічність антитіл до неї залишилися незмінними [15]. Утворені моноклональні антитіла були використані для розробки тест-систем для встановлення концентрації АКТГ у плазмі крові людини методом імуноферментного та радіоімунного методів аналізу [14]. Ebenizer та співавтори [12] отримали та дослідили активність іншого пептидного гормону — холецистокініну (ХЦК). Вони показали, що афінність ацильованого гормону до рецепторів ХЦК та здатність активувати ці рецептори значно збільшилися. Більш тонкі методи досліджень використали Huang та співавтори, які дослідили як саме буде впливати ацилювання тільки лізинових груп окремо та спільно з ацилюванням серинових і треонінових гідроксильних груп на активність нейрофізину. Вони підтвердили, що нейрофізин, ацильований за лізиновими аміногрупами, не втрачає своєї біологічної активності, тоді як ацильований і за гідроксильними групами гормон повністю інактивується. Дослідники зробили висновки про те, що в активації нейрофізинових рецепторів беруть активну участь серинові та треонінові залишки [12].

Останнім часом з'явилося дуже багато посилань на ацильований полілізин та його використання у молекулярно-біологічних дослідженнях [25]. Перші посилання на здатність сукцинільованого полілізину відігравати роль транспортного чи векторного (carrier peptide) білка з'явилися у 70-х роках минулого сторіччя [26]. Цей поліаніон має здатність накопичуватися у клітинному ядрі та вступати у взаємодію з ДНК. Інше похідне полілізину — сукцинамід полілізину використовується як засіб для зв'язування імуноглобулінів з іншими білками, наприклад, рослинними токсинами чи дифероксамідом. Такі комплекси вважають найбільш перспективними протипухлинними

векторними засобами, здатними до селективного накопичення у тканині-мішенні [24]. Але утворення таких химерних кон'югатів все ж таки призводить до часткової втрати чутливості та специфічності моноклональних імуноглобулінів у зв'язку зі зміною третинної структури імуноглобуліну.

До цього часу невирішеною залишається проблема збільшення біодоступності цих речовин завдяки дослідженню більшої кількості різноманітних ацил-похідних із різним ступенем поверхневого електростатичного заряду та гідрофобністю білків. Ці параметри піддаються корекції при використанні імідів аконітової та бурштинової кислот з різними замісниками як ацилюючих агентів. Такі замісники можуть мати як гідрофобні нейтральні групи (залишки насыщених жирних кислот з кількістю вуглецю більше за 10, ароматичні групи), малорозчинні у полярних розчинниках, так і дуже полярні групи (карбоксильні, аміногрупи, залишки вуглеводів та ін.). Відповідно ацилювання різноманітними імідами лізинових аміногруп білків може привести до появи великої кількості напівсинтетичних білків з різною розчинністю у воді — від повністю нерозчинних до гідрофільних, а також із різним значенням pH. На прикладі малейніміду, бурштинового ангідриду, малейнового ангідриду достовірно підтверджено, що у білках першими ацилюються лізинові аміногрупи і тільки при відсутності таких вільних груп передбігає реакція ацилювання треонінових, тирозинових та серинових залишків [19]. При цьому для проявлення протиірусної дії не має великого значення, які саме лізинові аміногрупи ацилюються, але має значення структура білка, його заряд та ступінь гідрофобності. Таким чином, маючи різноманітні похідні білків, можна знайти такі, які в *in vivo* мали високу біодоступність та могли б бути впроваджені у виробництво як лікарські засоби. Встановлено, що модифікація протеїнів значно змінює їх фізико-хімічні властивості. Наприклад, ацилювання желатину приводить до значного гальмування активності багатьох металопротеїназ, тобто такий желатин стає стабільним щодо дії руйнуючих його ферментів [7]. Такий желатин використовується за кордоном як дезінтоксикант та реологічний протишоковий засіб, так як утримує рідину в судинах, зменшує набряк та виводить організм з шокового стану. В іншій роботі показано, що сукцинільований желатин, на відзнаку від нативного желатину, утворює із свіжою та замороженою людською плазмою стабільні гелі, які у подальшому не руйнуються завдяки ефекту синерезису [18].

Цікавим є питання про зміну функцій у ферментів при модифікації їх структури. Деякі ферменти, зокрема такі як цитохром Р-450 після його ацилювання повністю втрачають здатність зв'язувати адренодоксин, тобто виконувати свою основ-

ну функцію [4]. Інший фермент — трипсин після ацилювання бурштиновим ангідридом лізинових аміногруп не втрачає здатності до протеолізу, а навпаки, його активність збільшується. Окрім того, його краще розділяти на сефарозі та виділяти іонно-обмінною хроматографією завдяки надлишковому негативному заряду, відсутності буферних властивостей, цвіттер-іонів у структурі та вільних аміногруп, здатних реагувати з альдегідними та напівацетальними групами полісахаридних хроматографічних гелів — сефарози, агарози, сефадексу. Крім того, такий трипсин не руйнує власну молекулу. Всі ці властивості вже давно враховані у біохімічних дослідженнях, але у фармації ще не використовуються. Залишаються нез'ясованими багато питань, пов'язаних з ефективністю високомолекулярних противірусних речовин — біополімерів: чи буде зменшуватися активність нуклеазі від ступеня ацилювання лізинових аміногруп? Нуклеаза є одним із важливих факторів захисту організму від залишків інфекційних нуклеотидів та віроїдів, уведена до ліпосом нуклеаза здатна руйнувати внутрішньоклітинні нуклеїнові кислоти, які не мають клітинного “кепа” (захисний поліаденіловий хвіст у про-М-РНК, який часто відсутній у вірусних полінуклеотидів) [9]. Це питання не є риторичним. У природі фосфорилювання ферментів інколи на 2-3 порядки підвищується активність одних ферментів, тоді як таке ж фосфорилювання повністю гальмує активність інших. Ферменти, які регулюють швидкість біохімічних процесів у клітинах шляхом фосфорилювання, мають називу “фосфокінази” [8]. Аналогічну функцію виконують ферменти глюкозидази та метилази, які модифікують ферменти (а метилази — і полінуклеотиди) шляхом пристосування до їх аміногруп залишків глюкози і метильних груп через амідування та алкілювання відповідно [20]. Таким чином, хімічна модифікація структури білків є одним з природних механізмів змін функції та активності існуючих білків. Одним з найбільш агресивних канцерогенних факторів, який експресується в пухлинній клітині, теж є фосфокіназа. Вона фосфорилює фермент ДНК-полімеразу та відповідно на декілька порядків підвищує її активність при тому, що активність проапоптичного білка Р53 повністю гальмується, тобто клітина перетворюється на ракову та безперервно поділяється [27].

Також є поодинокі посилання на те, що у хімічно модифікованих імуноглобулінів групи G збільшується чутливість до антигена-мішенні завдяки зміні заряду важких ланцюгів та гальмуванню низькоафінної взаємодії між антитілами та малоспецифічними антигенами [16].

Імуноглобуліни групи А були ацильовані бурштиновим ангідридом ще в 70-х роках минулого сторіччя, але фармакологічні та фізико-хімічні

властивості таких сукцинільованих антитіл не досліджували, а тільки встановлювали структуру легких ланцюгів (повністю сукцинільовані білки добре кристалізуються та відповідно краще підлягають рентгеноструктурному аналізу, фактично всі дифракційні структури білків встановлені не на оригінальних білкових кристалах, а на кристалах сукцинільованих похідних) [13]. Модифікація токсичних рослинних лектинів ацилюванням при незмінній цитотоксичності збільшує стабільність таких лектинів та зменшує їх алергенні властивості [22]. Гамаглобуліни (суміш IgG та IgM) також були сукцинільовані та досліджені їх властивості. Показано, що ацилювання не призводить до втрати специфічності (бо Fab-ланцюг антитіл позбавлений лізинових залишків) при втраті алергенності та імуногенності [21].

У теперішній час проходить 3 фазу клінічних випробувань у Великобританії хімерний кон'югат між моноклональними антитілами, специфічними до рецептора В-клітинної лімфоми, та ацильованим рицином [10]. Отримані дуже обнадійливі результати щодо ефективності такого кон'югату. Раніше використання рослинних лектинів було

обмежене у зв'язку з їх високою алергенністю та чужорідністю [17].

Щодо імуногенності ацильованих вакцин, то таких посилань нам знайти не вдалося, але є дані про те, що часткове ацилювання кортикотропіну (3%) збільшує його імуногенність як мінімум втрічі [15]. Відповідно імунізація тварин таким модифікованим гормоном призводить до збільшення кількості та епітопних варіантів антитіл до цього гормону. Дослідники рекомендують використовувати цей метод для більш детального епітопного картування кортикотропіну [14].

Таким чином, хімічна модифікація структури білкових ліків, вакцинних та діагностичних білкових препаратів є перспективним напрямком сучасної медицини та фармації і вимагає більшої уваги від дослідників. Цей напрямок досліджень є відносно новим та почав розвиватися з появою можливості встановлення просторової структури білків та розвитком молекулярної біотехнології лікарських засобів. Аналізуючи вищевказане, можна зробити висновок про появу у найближчий час нових білкових генно-інженерних ліків із значно більшою біологічною активністю та зміненою фармакокінетикою.

ЛІТЕРАТУРА

- Пат. США №5629198. *Anti-HIV agent. A 61K 039/00; G 01N 033/564 / Meiji Milk Products (JP). K.Mizumoto, H.Tsuboi, H.Miyajima, et al.*
- Пат. США №5998157. *Ацилированные белковые агрегаты и их использование как усилителей сигнала в иммунопробах для детекции антител. — G 01N 033/53 / Roche Diagnostics GmbH(DE). U.Schmitt, D.Schlieper, F.Schmidt.*
- Пат. США №8342931. *Ацилированные аналоги инсулина. A 61K 38/28, C 07 K14/62 / Эли Лилли энд компани. Джессифри Клейтон Бейкер (US), Жозе Мишель Анкье (Fr).*
- Adamovich T.B., Pikuleva I.A., Chashchin V.L., Usanov S.A. // *Biochim. Biophys. Acta.* — 1989. — Vol. 996, №3. — P. 247-253.
- Ballmer K., Burger M.M. // *J. Supramol. Struct.* — 1980. — Vol. 14, №2. — P. 209-214.
- Baragi V.M., Shaw B.J., Renkiewicz R.R. et al. // *Matrix Biol.* — 2000. — Vol. 19, №3. — P. 267-273.
- Baragi V.M., Shaw B.J., Renkiewicz R.R. et al. // *Matrix Biol.* — 2000. — Vol. 19, №3. — P. 267-273.
- Bengur A.R., Robinson E.A., Appella E., Sellers J.R. // *J. Biol. Chem.* — 1987. — Vol. 262, №16. — P. 7613-7617.
- Cinatl J. Jr., Cinatl J., Kotchetkov R. et al. // *Int. J. Oncol.* — 1999. — Vol. 15. — P. 1001-1009.
- Demidem A., Lam T., Alas S. et al. // *Cancer Chemother. Radiopharmac.* — 1997. — Vol. 12. — P. 177-186.
- Diaz-Romero J., Vogt G., Weckbecker G. // *J. Immunol. Methods.* — 2001. — Vol. 1, №254 (1-2). — P. 1-12.
- Ebenezer J.S., Parrott R.F., Goode J.A. // *Pharmacol. Biochem. Behav.* — 1996. — Vol. 54, №1. — P. 255-259.
- Fair D.S., Sledge C., Krueger R.G. et al. // *Biochemistry.* — 1975. — Vol. 14, №26. — P. 5561-5568.
- Kertesz G., Bourcier B., Barrande C. et al. // *J. Immunol. Methods.* — 1997. — Vol. 200, №1-2. — P. 161-172.
- Kertesz G., Bourcier B., Cailla H., Jean F. // *Clin. Chem.* — 1998. — Vol. 44, №1. — P. 78-85.
- Khaw B.A., Torchilin V.P., Klibanov A.L. et al. // *J. Mol. Cell Cardiol.* — 1989. — Vol. 21, №1. — P. 31-35.
- Lambrecht B.N., Salomon B., Klatzmann D., Pauwels R.A. // *J. Immunol.* — 1998. — Vol. 160. — P. 4090-4097.
- Murray F., Hutton P. // *Anaesthesia.* — 1989. — Vol. 44, №5. — P. 392-393.
- Przybylski M., Glocker M.O., Nestel U. et al. // *Protein Sci.* — 1996. — Vol. 5, №8. — P. 1477-1489.
- Ramalingam K., Bello J., Aimoto S. // *Biopolymers.* — 1993. — Vol. 33, №2. — P. 305-314.
- Rennick D.M., Morrow P.R., Benjamini E. // *J. Immunol.* — 1983. — Vol. 131, №2. — P. 567-571.
- Rousseau C., Felin M., Doyennette-Moyne M.A., Seve A.P. // *J. Cell Biochem.* — 1997. — Vol. 66, №3. — P. 370-385.
- Rudner X.L., Zheng Z., Berk R.S. et al. // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 1992. — Vol. 33, №7. — P. 2185-2193.

24. Slinkin M.A., Klibanov A.L., Khaw B.A., Torchilin V.P. // *Bioconjug. Chem.* — 1990. — Vol. 1, №4. — P. 291-295.
 25. Trubetskoy V.S., Loomis A., Hagstrom J.E. et al. // *Nucleic Acids Res.* — 1999. — Vol. 27, №15. — P. 3090-3095.
 26. Vallotton M.B. // *Experientia*. — 1971. — Vol. 27, №3. — P. 326-327.
 27. Wang Q., Beck W.T. // *Cancer Res.* — 1998. — Vol. 58. — P. 5762-5769.
-

УДК 57.083.2+578.74

НОВОЕ НАПРАВЛЕНИЕ В РАЗРАБОТКЕ ЛЕКАРСТВ —
ХИМИЧЕСКАЯ МОДИФИКАЦИЯ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫХ
БЕЛКОВЫХ ПРЕПАРАТОВ И ВАКЦИННЫХ АНТИГЕНОВ

Н.П.Волянская, А.В.Мартынов

В обзоре приведены данные о влиянии на биологические свойства и фармакокинетику генно-инженерных белков процесса их ацилирования ангидридами и имидами ди- и трикарбоновых кислот. Показано, что в некоторых случаях наблюдается стократное увеличение активности препаратов, увеличивается их аффинность к соответствующим рецепторам, стабильность к действию протеолитических ферментов крови. Сделаны выводы о перспективности исследований в области химической модификации генно-инженерных лекарств и вакцинных препаратов.

UDC 57.083.2+578.74

THE NEW DIRECTION IN DRUG DEVELOPMENT —
CHEMICAL MODIFICATION OF GENE-ENGINEERED
PROTEINOUS DRUGS AND VACCINES

N.P.Volyanskaya, A.V.Martynov

The review presents the research results about the effect of gene-engineered proteins on their biological properties and pharmacokinetics, their acylation processes by anhydrides and imides of di- and tricarboxylic acids. It has been shown that in some cases 100-fold increase in drug activity is observed, their affinity to the certain receptors, their stability to proteolytic blood enzymes increase. The conclusions about the perspective in researching in the field of gene-engineered proteinous drugs and vaccines have been made.

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

УДК 615.011:547.857.4

ДОСЛІДЖЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ І ДІУРЕТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ АМОНІЙНИХ СОЛЕЙ 1,7-ДИ- ТА 1,3,7-ТРИМЕТИЛІМІДАЗО[1,2-*f*]КСАНТИНІЛ-8-ОЦТОВОЇ КИСЛОТИ

В.І.Корнієнко, Б.А.Самура, Н.І.Романенко, М.В.Глущенко

Харківська державна зооветеринарна академія
Національний фармацевтичний університет
Запорізький державний медичний університет

Представлені результати дослідження впливу на діяльність нирок 17 вперше синтезованих сполук у ряду амонієвих солей 1,7-ди- і 1,3,7-триметилімідазо[1,2-*f*]ксантиніл-8-оцтової кислоти. Показано, що досліджувані речовини збільшували діурез за 4 години спостереження на 41,8-128,2%. Найбільшу активність виявила сполука №13 — піперидинова сіль 1,3,7-триметилімідазо[1,2-*f*]ксантиніл-8-оцтової кислоти, яка за діуретичним ефектом перевищує в 1,96 рази гіпотіазид.

Діуретичні препарати відносяться до одних із найбільш широко застосовуваних у клінічній практиці. На теперішній час вони використовуються при різних стадіях і формах артеріальної гіпертензії, ниркової недостатності та інших захворювань. Регуляція балансу натрію і води — одна з найважливіших гомеостатичних функцій організму. Порушення балансу складу внутрішньоклітинної і позаклітинної рідин організму відіграє важливу роль при різних патологічних станах організму людини. Діуретичні препарати впливають на функції нирок і їх дія спрямована на вирівнювання змін водно-електролітного балансу в організмі. Знання механізмів регуляції водно-натрієвого балансу при патологічних станах є важливим для розробки напрямків проведення раціональної і безпечної фармакотерапії діуретичними препаратами [3, 8, 9].

При серцевій недостатності накопичення рідини частіше відбувається в інтерстиційному просторі нижніх кінцівок. Збільшення позаклітинного об'єму рідини супроводжується утворенням набряків [2, 10, 11]. При лікуванні артеріальної гіпертензії використовується комбінована фармакотерапія блокаторами ангіотензину II та тіазидними діуретиками [13, 15].

При хронічних захворюваннях у людей похилого віку з порушенням метаболізмом і зниженою

функцією ряду органів і систем застосовують такі діуретичні препарати як гідрохлортіазид, фуросемід, буфенокс, спіронолактон, клопамід, ета-кринова кислота та ін. Проте при проведенні лікування діуретиками зареєстровані небажані побічні ефекти: гіпокаліємія, гіпонатріемія, гіпохлоремічний алкалоз, метаболічний ацидоз, загострення цукрового діабету, гіперліпідемія, порушення білкового обміну, алергійні реакції та інші, внаслідок чого їх застосування обмежують [7, 12, 14].

У створенні нових діуретичних препаратів, що чинять вплив на життєво важливі функції організму, важлива роль належить цілеспрямованому синтезу нових сполук на основі використання принципу комплементарності структур лікарської речовини і рецептора, принципу модифікації молекул з метою поліпшення їх кінетичних і динамічних властивостей [4]. Пошук нових діуретичних засобів є актуальною задачею сучасної фармакології.

Метою цього дослідження було вивчення гострої токсичності і діуретичної активності вперше синтезованих амонійних солей 1,7-ди- і 1,3,7-триметилімідазо[1,2-*f*]ксантиніл-8-оцтової кислоти.

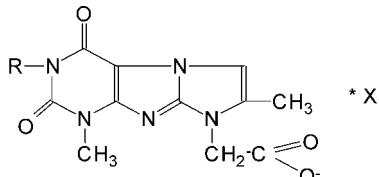
Матеріали та методи

Об'єктом дослідження були обрані 17 синтезованих сполук у ряді амонійних солей 1,7-ди- і 1,3,7-триметилімідазо[1,2-*f*]ксантиніл-8-оцтової кислоти.

Гостру токсичність досліджуваних речовин вивчали в дослідах на інтактних білих безпородних мишиах масою 18-24 г, а ЛД₅₀ обчислювали за методом Кьюберса [5]. Дослідження діуретичної активності синтезованих речовин вивчено на білих щурах лінії Вістар масою 140-175 г за методом Є.Б.Берхіна [1]. При вивчені водного діурезу щурів тримали на постійному раціоні при вільному доступі до води. До водного навантаження тварин витримували протягом 2 год без їжі та

Таблиця 1

Хімічна будова амонійних солей 1,7-ді- і 1,3,7-триметил-імідазо[1,2-f]ксантиніл-8-оцтової кислоти



Сполучок а	R ₁	X	ЛД ₅₀ , (M±m) кг/кг
1	H	Етилендіаміно	>5000
2	H	N,N-ди(β-гідроксіетил)аміно	>5000
3	H	γ-i-пропоксіетиламіно	2250,0±79,6
4	H	Метиламіно	2575,0±83,9
5	H	4'-метилпіперидино	3050,0±163,6
6	H	Діетаноламіно	3780,0±191,1
7	H	Етиламіно	4140,0±196,4
8	H	Піролідино	3900,0±168,5
9	H	Моноетаноламіно	2525,0±83,9
10	H	Морфоліно	4050,0±154,8
11	H	Піперидино	1625,0±88,0
12	CH ₃	Гексаметиленіміно	2710,0±95,5
13	CH ₃	Піперидино	3600,0±81,7
14	CH ₃	Діетаноламіно	4000,0±352,2
15	CH ₃	Морфоліно	720,0±116,3
16	CH ₃	Моноетаноламіно	3350,0±159,3
17	CH ₃	4'-метилпіперидино	3650,0±159,3

води. Потім за допомогою спеціального металевого зонда внутрішньошлунково вводили щурам досліджувані речовини в дозі 0,01 ЛД₅₀ у вигляді 3-5% тонкодисперсної водної суспензії, стабілізованої твіном-80, яка являє собою продукт оксіетилування моноолеату сорбітану (ВФС-42-167-72), одночасно з водним навантаженням у кількості 3% від маси тіла. Сечу збирали щогодини протягом 4 год. Одержані результати були оброблені загальноприйнятими методами варіаційної статистики за Стьюдентом з використанням програмного забезпечення “Windows-95”, електронних таблиць Excel і пакету математичної обробки Mathcad-5.0 [5].

Результати та їх обговорення

Встановлено, що гостра токсичність амонієвих солей 1,7-диметилімідазо[1,2-f]ксантиніл-8-оцтової кислоти (табл. 1) знаходилась в інтервалі від 1625 до 4140 мг/кг. Найбільш токсичною (ЛД₅₀ = 1625 мг/кг) виявилася піперидинова сіль 1,7-диметилімідазо[1,2-f]ксантиніл-8-оцтової кислоти (спол. №11). Токсичність інших амонієвих солей 1,7-диметилімідазо[1,2-f]ксантиніл-8-оцтової кислоти можна розташувати за зменшенням токсичності у наступній послідовності: γ-i-пропоксіетиламінова (спол. №3), моноетаноламінова (спол. №9), метиламінова (спол. №4), 4'-метилпіперидинова (спол. №5), діетаноламінова (спол. №6), піролідинова (спол. №8), морфолінова (спол. №10), етиламінова (спол. №7), етилендіамінова (спол. №1) і N,N-ди(β-гідроксіетил)амінова (спол. №2).

Гостра токсичність амонієвих солей 1,3,7-три-метилімідазо[1,2-f]ксантиніл-8-оцтової кислоти знаходилась у діапазоні від 720 до 4000 мг/кг. Найбільш токсичною (ЛД₅₀ = 720 мг/кг) була мор-

Таблиця 2

Вплив амонійних солей 1,7-ди- та 1,3,7-триметилімідазо[1,2-f]ксантиніл-8-оцтової кислоти на діурез у білих щурів лінії Вістар (n = 7)

Сполучок	Доза, мг/кг	Діурез через ...			
		2 год		4 год	
		(M ± m), мл	у % до контролю	(M ± m), в мл	у % до контролю
1	2	3	4	5	6
1	50,0	3,87±0,25**	193,5	4,23±0,35*	143,8
2	50,0	4,17±0,22**	208,5	5,18±0,25*	176,2
3	25,8	2,37±0,36*	118,5	3,07±0,46	104,4
4	25,8	4,07±0,22**	203,5	5,24±0,23*	178,2
5	30,5	4,53±0,3**	226,5	5,07±0,2*	172,4
6	37,8	3,93±0,23**	196,5	4,93±0,26*	167,7
7	41,4	3,77±0,26*	188,5	4,86±0,08*	165,3
8	39,0	4,27±0,21**	213,5	5,10±0,06*	173,5
9	25,4	2,56±0,28*	128,0	3,17±0,3	107,8
10	40,5	5,30±0,85**	265,0	5,76±0,77**	195,9

Продовження табл. 2

1	2	3	4	5	6
11	16,3	4,39±0,22**	219,5	4,50±0,24*	153,1
12	27,1	4,64±0,36**	232,0	5,27±0,4*	179,3
13	35,0	6,24±0,49**	312,0	6,71±0,46**	228,2
14	40,0	3,40±0,13*	170,0	4,27±0,25*	145,2
15	7,2	4,41±0,17**	220,5	5,12±0,22*	174,1
16	33,5	4,43±0,11**	221,5	5,21±0,13**	177,2
17	36,5	3,20±0,16*	160,0	4,17±0,11*	141,8
Гіпотіазид	25	3,10±0,16*	150,5	4,87±0,21*	165,6
Контроль	—	2,0±0,07	100	2,94±0,06	100

Примітка: * і ** — достовірність результатів при $p<0,05$ і $p<0,01$, відповідно, у порівнянні з контролем.

фолінова сіль 1,3,7-триметилімідазо[1,2-f]ксантиніл-8-оцтової кислоти. Заміщення у 3-му положенні молекули морфолінової солі 1,7-диметилімідазо[1,2-f]ксантиніл-8-оцтової кислоти атому водню (спол. №10) на метильний радикал (спол. №15) привело до збільшення гострої токсичності в 5,6 рази. Найменш токсичною була діетаноламінова сіль 1,3,7-триметилімідазо[1,2-f]ксантиніл-8-оцтової кислоти, ЛД₅₀ якої дорівнює 4000 мг/кг.

Аналіз результатів дослідження діуретичної активності (табл. 2) показує, що більшість амонійних солей (спол. №1-11) збільшує кількість виділюваної сечі в інтервалі від 43,8 до 95,9% ($p<0,05$).

Виражену діуретичну активність мають морфолінова (спол. №10) і метиламінова (спол. №4) солі 1,7-диметилімідазо[1,2-f]ксантиніл-8-оцтової кислоти, які у дозах 40,5 і 25,8 мг/кг збільшують водний діурез на 95,9 і 78,2% ($p<0,01$ відповідно). Діуретичну активність інших амонійних солей можна розташувати за зменшенням активності у наступній послідовності: N,N-ди(β-гідроксієтил)амінова (спол. №2), піролідинова (спол. №8), 4'-метилпіперидинова (спол. №5), діетаноламінова (спол. №6), етиламінова (спол. №7), піперидинова (спол. №11) і етилендіамінова (спол. №1), які збільшують екскрецію сечі у шурів у межах від 43,8 до 72,4% ($p<0,05$). Моноетаноламінова (спол. №9)

і γ-і-пропоксиетиламінова (спол. №3) солі не спровокають впливу на екскреторну діяльність нирок.

Серед амонієвих солей 1,3,7-триметилімідазо[1,2-f]ксантиніл-8-оцтової кислоти (спол. №12-17) найбільш виражену діуретичну активність виявила сполука №13 (піперидинова сіль 1,3,7-триметилімідазо[1,2-f]ксантиніл-8-оцтової кислоти), яка у дозі 35 мг/кг збільшувала кількості виділеної сечі на 128,2%. Інші амонійні солі цього ряду (спол. №12, 14-17) збільшували водний діурез у середньому на 41,8-79,3%.

Таким чином, найбільш виражену діуретичну дію має сполука №13, яка перевищує дію препарата порівняння гіпотіазиду на 62,6% ($p<0,05$) і була відібрана для подальших досліджень.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що з вивчених 17 амонійних солей 1,7-ді- і 1,3,7-триметилімідазо[1,2-f]ксантиніл-8-оцтової кислоти одна сполука відноситься до помірно токсичних, п'ять є практично нетоксичними, а одинадцять речовин — відносно нешкідливими.

2. Піперидинова сіль 1,3,7-триметилімідазо[1,2-f]ксантиніл-8-оцтової кислоти (сполука №13) виявляє найбільш виражений діуретичний ефект, збільшує діурез на 128,2% і за дією перевищує ефект гіпотіазиду на 62,6%.

ЛІТЕРАТУРА

1. Берхін Е.Б. // Хім.-фарм. журн. — 1977. — Т. 11, №5. — С. 3-11.
2. Глезер Г.А. Диуретики. Руководство для врачей. — М.: Интербук-бизнес, 2003. — 386 с.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства. — Изд. 15-е, перераб., испр. и доп. — М.: ООО “Изд-во Новая волна”, 2005. — 1200 с.
4. Прийменко Б.А., Самура Б.А., Прийменко А.О. // Запорожский мед. журн. — 2004. — №1. — С. 26-27.
5. Сернов Л.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии. — М.: Медицина, 2000. — С. 308-328.
6. Сидоров К.К. // Токсикология новых промышленных химических веществ. — 1973. — Вып. 13. — С. 47-60.
7. Bertucci C., Nanni B., Salvadori P., Broun C. // Drug Dev. Ind. Pharm. — 2002. — №1. — P. 33-38.
8. Ciacoa C.P. // Dev. Pharmacol. Ther. — 2005. — №4. — P. 212-220.
9. Fujisava T., Kato Y., Terada A. et al. // J. Asthma. — 2002. — Vol. 39, №1. — P. 21-27.
10. Malacco E., Omponi S. // Adv. Ther. — 2007. — Vol. 24, №5. — P. 1006-1015.
11. Manning G., Joy A., Mathias C.J. et al. // J. Hum. Hypertens. — 2006. — №7. — P. 443-448.
12. Ofili E.O., Cable G., Neutel J.M. // J. Womens Health. — 2008. — Vol. 17, №6. — P. 931-938.

13. Shimosawa T., Gohchi K., Yatomi Y. // *J. Hypertens Res.* — 2007. — Vol. 30, №9. — P. 831-837.
14. Tuomilehto J., Tykarski A., Baumgart P. // *Blood Press.* — 2008. — Vol. 24, №1. — P. 1-9.
15. Wong S.G., Card J.W., Racz W.J. // *Toxicol. Lett.* — 2000. — Vol. 116, №3. — P. 171-181.

УДК 615.011:547.857.4

ИССЛЕДОВАНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ И ДИУРЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ АММОНИЙНЫХ СОЛЕЙ 1,7-ДИ- И 1,3,7-ТРИМЕТИЛИМИДАЗО[1,2-f]КСАНТИНИЛ-8-УКСУСНОЙ КИСЛОТЫ

В.И.Корниенко, Б.А.Самура, Н.И.Романенко, М.В.Глущенко
Представлены результаты исследования воздействия на деятельность почек 17 впервые синтезированных соединений в ряду аммониевых солей 1,7-ди- и 1,3,7-триметилимидазо[1,2-f]ксантинил-8-уксусной кислоты. Показано, что изучаемые соединения увеличивали диурез за 4 часа наблюдения на 41,8-128,2%. Наибольшую активность проявило соединение №13 — пиперидиновая соль 1,3,7-триметилимидазо[1,2-f]ксантинил-8-уксусной кислоты, которая по диуретическому эффекту превосходит в 1,96 раза гипотиазид.

UDC 615.011:547.857.4

THE STUDY OF THE ACUTE TOXICITY AND THE DIURETIC ACTIVITY OF AMMONIUM SALTS OF 1,7-DI- AND 1,3,7-TRIMETHYLMIDAZO[1,2-f]XANTHINYL-8-ACETIC ACID

V.I.Kornienko, B.A.Samura, N.I.Romanenko, M.V.Glushchenko
The research results of the effect of 17 compounds synthesized for the first time in the range of ammonia salts of 1,7-di- and 1,3,7-trimethylimidazo[1,2-f]xanthinyl-8-acetic acid on kindneys have been presented in the article. It has been shown that the compounds studied increased diuresis in 43,8-128,2% withing 4 hours of observation. The highest activity has been shown by the compound №13 — piperidine salt of 1,3,7-trimethylimidazo[1,2-f]xanthinyl-8-acetic acid, which exceeds hypothiazide in 1,96 times by its diuretic effect.

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

УДК 615.31:547.856.1].012.1.07

СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ N-[2-R-3-(R'-ФЕНІЛ)АЛІЛІДЕН]-N'-(3H-ХІНАЗОЛІН-4-ІЛІДЕН)ГІДРАЗОНІВ.

ПОВІДОМЛЕННЯ 2. N-[2-R-3-(R'-ФЕНІЛ)АЛІЛІДЕН]- N'-(3H-ХІНАЗОЛІН-4-ІЛІДЕН)ГІДРАЗОНИ – ПРОТИСУДОМНІ СПОЛУКИ З АНТИОКСИДАНТНОЮ АКТИВНІСТЮ

І.Ф.Бєленічев, С.І.Коваленко, І.В.Сидорова, О.В.Карпенко, Н.О.Нестерова

Запорізький державний медичний університет

Дослідження, проведені за допомогою фармакологічного скринінгу методами *in vitro* на різноманітних моделях ініціювання вільнопардикального окиснення серед N-[2-R-3-(R'-феніл)аліліден]-N'-(3H-хіазолін-4-іліден)гідразонів, дозволили ідентифікувати сполуки-лідери з високою антиоксидантною та антирадикальною активністю. Останні попереджають клоніко-тонічні судоми і проявляють церебропротективну дію, вірогідно зменшуючи та запобігаючи загибелі тварин при коразолових судомах. Встановлено деякую закономірність взаємозв'язку “будова-дія”.

В останні роки значно збільшилась кількість хворих на епілепсію та судомні напади. Відомо, що в механізмі даних патологій провідна роль належить гіперпродукції нейрохімічними (глутамат-, аспартатергічними) системами нейрону активних форм кисню (АФК). Крім того, на піку судомного нападу значно зростає вміст оксиду азоту і вторинних продуктів ВРО у корі головного мозку щурів. Накопичення АФК і активація процесів ВРО призводять до окисної модифікації ліпідних і білкових фрагментів мембрани, зміни структури ферментів, рецепторів, іонних каналів, порушення генерації і провідності нервового імпульсу [2, 3, 5, 6, 12-14, 16-18].

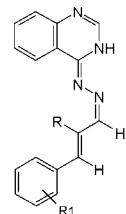
Антиконвульсанти різної природи (фенобарбітал, ламотріджин тощо) інгібують генерацію NO та інших АФК, знижують інтенсивність ВРО у корі головного мозку при судомах. Є також дані про наявність нейропротективних властивостей у різних антиоксидантів “прямої дії”, зокрема в мексидолу та α -токоферолу [7, 15]. Однак, як показав клінічний досвід, антиоксиданти “прямого” типу дії — дибунол, α -токоферол, будучи речовинами з високими ліпофільними властивостями, не впливають на ОМВ і тим самим прояв-

ляють низьку терапевтичну активність у лікуванні вищезазначених патологій [4, 10, 11, 19]. Одним з найбільш перспективних напрямків вирішення проблеми профілактики і лікування нейродеструктивних ушкоджень центральної нервової системи є створення антиконвульсивних препаратів, які поряд із прямию протисудомною дією проявляли б антиоксидантний ефект.

Виходячи з цього, метою даного дослідження є вивчення антиоксидантної та протисудомної активності раніше невідомих N-[2-R-3-(R'-феніл)аліліден]-N'-(3H-хіазолін-4-іліден)гідразонів та обговорення взаємозв'язку “будова-активність”. Вибір зазначених сполук для дослідження можна пояснити тим, що вони містять ненасичений зв'язок, характерний для більшості природних сполук (ретинолів, токоферолів, ліпідів тощо) [4, 10] і будуть гарантовано проявляти антиоксидантну активність.

Матеріали та методи

Об'єктами дослідження є ряд N-[2-R-3-(R'-феніл)аліліден]-N'-(3H-хіазолін-4-іліден)гідразонів (1.1-1.5), які були синтезовані на кафедрі фармацевтичної хімії Запорізького державного медичного університету (зав. кафедри професор, д.ф.н. І.А.Мазур).



- 1.1 R=H, R1=H;
- 1.2 R=CH₃, R1=H;
- 1.3 R=Br, R1=H;
- 1.4 R=Cl, R1=4-NO₂;
- 1.5 R=H, R1=2-NO₂

Оцінку антиоксидантної (АОА) та антирадикальної (APA) активності сполук у дослідах *in vitro* проводили на моделях ініціювання вільнопардикального окиснення: ферментативне і неферментативне ініціювання ВРО [1, 2, 8], інгібування супероксид- та пероксинітритрадикалу [8, 13, 17, 18].

Таблиця 1

Антиоксидантна активність синтезованих сполук у дослідах *in vitro*

Сполуки	Неферментативне ініціювання*		Ферментативне ініціювання*	
	МДА, мкмоль/мл	АОА, %	МДА, мкмоль/мл	АОА, %
Інтакт	0,56±0,005	—	0,30±0,01	—
Контроль	3,81±0,01	—	2,00±0,02	—
1.1	1,12±0,01	70,6	1,00±0,01	50,0
1.2	2,91±0,03	23,6	1,70±0,03	15,0
1.3	2,24±0,005	41,2	1,80±0,02	10,0
1.4	2,11±0,004	44,6	1,40±0,002	30,0
1.5	2,58±0,002	32,3	1,70±0,01	15,0
Інтакт	0,25±0,01	—	1,24±0,011	—
Контроль	4,92±0,14	—	—	—
Дибуонол	3,68±0,05	25,2	—	—
α-Токоферолу ацетат	4,12±0,12	16,2	—	—
Контроль	—	—	1,23±0,04	—
Метіонін	—	—	1,03±0,042	16,2
Унітіол	—	—	1,00±0,066	18,6

Примітка: * — досліджувані сполуки визначали в дозах 10^{-6} М, дибуонол, α-токоферолу ацетат, метіонін, унітіол додавали в дозах 3,0, 2,5, 0,76, 0,76 мкмоль/мл відповідно до моделей ініціювання ВРО.

Таблиця 2

Антиоксидантна активність синтезованих сполук

Сполуки	Інгібування супероксидрадикалу*		Інгібування пероксинітритрадикалу*	
	Оптична густина	АРА, %	Оптична густина	АРА, %
Інтакт	—	—	20,0±0,05	—
Контроль	0,20±0,005	—	10,8±0,55	—
1.1	0,11±0,001	45,0	18,0±0,01	66,7
1.2	0,13±0,0031	35,0	16,0±0,01	48,2
1.3	0,155±0,005	22,5	17,0±0,08	57,4
1.4	0,14±0,001	30,0	13,4±0,68	24,1
1.5	0,16±0,002	20,0	17,0±0,23	57,4
Контроль	0,20±0,002	—	—	—
Сечовина	0,131±0,001	35,0	—	—
Інтакт	—	—	28,0±0,14	—
Контроль	—	—	1,2±0,0	—
N-АЦЦ	—	—	0,555±0,022	62,2

Примітка: * — досліджувані сполуки визначали в дозах 10^{-6} М, сечовину та N-АЦЦ додавали в дозах 0,15; 1,2 мкмоль/мл відповідно до моделей ініціювання ВРО.

Дослідження протисудомної активності проводили на щурах лінії Вістар вагою 180–200 г, одержаних із віварію Інституту фармакології і токсикології АМН України. Моделі судом відтворювали шляхом введення досліджуваним тваринам тіосемікарбазиду підшкірно в дозі 30 мг/кг та коразолу внутрішньоочеревинно у дозі 120 мг/кг [2, 13, 14]. Досліджувані речовини вводили внутрішньоочеревинно у дозі 10 мг/кг за 30 хв до введення тіосемікарбазиду або коразолу. Препарати порівняння вводили наступним чином: мідокалм — підшкірно, фенобарбітал — внутрішньоочеревинно у дозах 25 і 20 мг/кг відповідно за 30 хв до введення тіосемікарбазиду або коразолу. Картину судом оцінювали за часом появи показників судомного нападу: першої конвульсії, виникнення першого нападу помилкових клонічних судом, розвитку тонічних судом з екстензією передніх кінцівок і нарешті розгорнутого нападу з ригідністю задніх кінцівок (фаза тонічної екстензії). Оцінювали здатність речовин попереджати клонічний та тонічний компонент судомного нападу, а також підвищувати виживаність тварин. Статистичну обробку проводили за допомогою програми “Biostat”.

Результати та їх обговорення

Як і передбачалось, досліджувані сполуки (**1.1–1.5**), що вміщують ненасичений зв’язок, проявляють значну АOA (табл. 1). Так, на моделях неферментативного та ферментативного ініціювання ВРО сполука **1.1** перевищує активність еталонів порівняння дибуонолу на 45,4% та унітіолу на 31,4%.

Введення замісників до α- положення фенілаліліденового залишку (**1.2, 1.3, 1.4**) приводить до суттєвого зниження АOA, що вірогідно пов’язано з перерозподілом електронної густини у молекулі (табл. 1). І тільки у випадку введення нітрогрупи (**1.4, 1.5**) до фенільного залишку АOA підвищується у порівнянні із сполукою **1.2**.

Найбільша АРА на моделях інгібування супероксид- та пероксинітритрадикалу характерна та-кож для N-(фенілаліліден)-N’-(3Н-хіазолін-4-іліден)гідразину (**1.1**). На нашу думку, дана сполука є ефективною “пасткою” для активних форм кисню, що також характерно і для природних аналогів з подібною структурою [4, 10, 11]. Так, сполука **1.1** перевищує активність еталонів порівняння — сечовину на 5,0% та N-АЦЦ на 4,5%. Введення замісників до α- положення фенілаліліденового залишку (**1.2–1.5**) приводить до зниження АOA (табл. 2).

З огляду на високу антиоксидантну активність сполуки **1.1** та **1.4** надалі досліджені на протисудомну активність на моделі семікарбазидних судом. Результати досліджень показали (табл. 3), що N-[2-R-3-(R’-феніл)аліліден]-N’-(3Н-хіазолін-4-іліден)гідразони (**1.1, 1.4**) збільшували латентний період настання судом на 20,2–67,1% і скоро-

Таблиця 3

Вплив синтезованих сполук на показники експериментальних судом

Сполуки	Показники тіосемікарбазидних судом			Показники коразолових судом		
	латентний період, хв	тонічна фаза, с	клонічна фаза, с	латентний період, хв	тонічна фаза, с	клонічна фаза, с
Контроль	40,0±7,6	120,6±12,6	40,0±7,8	18,8±3,77	21,0±2,77	35,5±5,55
2.30	69,2±7,97	2,67±1,27	4,83±2,14	46,0±3,93	10,33±1,08*	17,8±3,09
2.33	51,2±9,06	7,2±1,04	11,2±3,33	30,4±2,72*	16,4±3,58	29,2±2,83*
Контроль	40,0±7,6	120,6±12,6	40,0±7,8	18,8±3,77	35,0±5,55	21,0±2,77*
Мідокалм	77,4±2,72*	5,4±2,79*	43,8±3,56	47,6±2,77*	2,85±0,77*	31,6±2,4*
Фенобарбітал	76,2±3,97*	18,0±1,52	50,75±1,52	45,8±3,05	12,0±1,00	32,8±1,66*

Примітка: * — $p \leq 0,05$, достовірна відмінність досліджуваних сполук від контролю.

Таблиця 4

Виживаність тварин при епілептоїдних коразолових судомах

Група тварин	Загальна кількість тварин	Кількість тварин, що вижили	Виживання, %
Контроль	5	1	20
1.1	5	5**	100
1.4	5	3	60
Мідокалм	5	3	60
Фенобарбітал	5	3	60

Примітка :

* — $p > 0,05$ відносно до контролю;° — $p > 0,05$ відносно до фенобарбіталу;' — $p > 0,05$ відносно до мідокалму.

чували тонічну та клонічну фази на 67,9-88,8 і 66,1-86,4% (табл. 3). Найбільш активною є сполука **1.1**, яка перевищує активність фенобарбіталу та мідокалму на 10-20%.

Був досліджений вплив зазначених сполук на показники коразолових судом. Як показали результати дослідження (табл. 3), найбільш активною виявилася сполука **1.1**, яка зменшує латентний період наставання судом, значно скорочує тривалість тонічної фази, перевищуючи при цьому активність фенобарбіталу і конкуруючи з мідокалмом. Слід зазначити, що сполука **1.1**, яка проявляє високу антиоксидантну активність *in vitro*, найбільш ефективно гальмує розвиток клонічної і тонічної фази судом. Однак прямої кореляційної залежності між антиоксидантною активністю *in vitro* і здатністю пригнічувати судоми нами не було відмічено. В основі механізму дії даних речовин, вірогідно, лежить їх прямий антиоксидантний ефект, і сила протисудомної дії залежить від ступеня інгібування АФК (табл. 1, 2). Крім цього, дані

речовини поряд з протисудомною активністю проявляють і церебропротективну дію, вірогідно зменшуючи або запобігаючи загибелі тварин при коразолових судомах (табл. 4).

При аналізі взаємозв'язку між структурою досліджуваних сполук і біологічною активністю на-ми відмічено, що на АОА та АРА суттєво впливає наявність супряженої системі у молекулі, характер та положення замісника у фенілаліліденовому фрагменті молекули. Необхідно відмітити, що наведені ствердження погоджуються з літературними даними [4, 11, 17, 18], в яких обговорюється здатність АФК, а саме гідроксилрадикалу атакувати бензольні кільця ароматичних сполук та системи з ненасиченими зв'язками. Важливо також відмітити, що досліджувані речовини, інгібуючи АФК, попереджають клоніко-тонічні судоми і проявляють церебропротективну дію, вірогідно зменшуючи або запобігаючи загибелі тварин при коразолових судомах.

ВИСНОВКИ

1. Дослідження, проведені за допомогою фармакологічного скринінгу методами *in vitro* на різноманітних моделях ініціювання вільнорадикального окиснення серед N-[2-R-3-(R'-феніл)аліліден]-N'-(3Н-хіазолін-4-іліден)гідразонів, дозволили ідентифікувати сполуку-лідер з високою антиоксидантною активністю.

2. Встановлені деякі закономірності взаємозв'язку “будова-дія”, показано, що антиоксидантна активність визначається як характером замісника у фенілаліліденовій субституенті, так і наявністю супряженої системи у молекулі, яка є ефективною “пасткою” для активних форм кисню.

3. Досліджувані речовини, інгібуючи АФК, попереджають клоніко-тонічні судоми і проявляють церебропротективну дію, вірогідно зменшуючи або запобігаючи загибелі тварин при коразолових судомах.

ЛІТЕРАТУРА

1. Андреева Л.И., Кожемякин Л.А., Кишкун А.А. // Лаб. дело. — 1988. — №11. — С. 41-46.

2. Башкатова В.Г., Вицкова Г.Ю., Наркевич В.Б. и др. // Нейрохимия. — 1996. — №13 (2). — С. 110-115.
3. Болдырев А.А., Куклей М.Л. // Нейрохирургия. — 1996. — Т. 13. — С. 271-278.
4. Биоантиоксиданты и свободнорадикальная патология / Под ред. О.Н.Воскресенского. — Полтава, 1987. — 154 с.
5. Викторов И.В. // Вестник РАМН. — 2000. — №41. — С. 5-9.
6. Гомазков О.А. // Успехи физиол. наук. — 2003. — Т. 34, №3. — С. 42-54.
7. Громов Л.О. // Тез. докл. II нац. з'їзду фармакологів України. — Дніпропетровськ, 2001. — С. 67.
8. Губський Ю.І., Дунаєв В.В., Беленічев І.Ф. та ін. Методи оцінки антиоксидантних властивостей фізіологічно активних речовин при ініціюванні вільнорадикальних процесів у дослідах *in vitro*: Метод. рекоменд. — К.: ДФЦ МОЗ України, 2002. — 26 с.
9. Губський Ю.І., Беленічев І.Ф., Коваленко С.І. та ін. // Соврем. проблемы токсикол. — 2004. — №2. — С. 8-16.
10. Дегтяров И.А., Зайков Г.Е. // Хим.-фармац. журн. — 1985. — Т. 19, №10. — С. 1160-1172.
11. Дюмаев К.М., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий ЦНС. — М.: Медицина, 1995. — 415 с.
12. Козловский В.Л. Эндогенные факторы нейродеструкции // Фармакол. и токсикол. — 1992. — Т. 53, №5. — С. 7-13.
13. Раевский К.С., Башкатова В.Г., Наркевич В.Б. и др. // Росс. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. — 1998. — Т. 84, №10. — С. 1093-1099.
14. Раевский К.С., Башкатова В.Г., Вицкова Г.Ю. и др. // Эксперим. и клин. фармакол. — 1998. — Т. 61, №1. — С. 13-16.
15. Стойко М.И., Воронина Т.А., Неробкова М.Н. // Сб. тез. 2-го съезда Российского научного общества фармакологов "Фундаментальные проблемы фармакологии". — М., 2003. — Ч. I. — С. 197.
16. Chiuieh C. The neurobiology of NO and OH. — N.Y.: Acad. Sci., 1994. — 265 p.
17. Halliwell B. Molecular Biology of free Radicals in Human Diseases. — London: St. Lucia: OICA, 1999. — 410 p.
18. Halliwell B., Gutteridge J.M. Free radicals in biology and medicine. — Oxford: Clarendon Press, 1985. — 346 p.
19. Winder A. // J. Clin. Pathol. — 1999. — Vol. 50, №2. — P. 269-274.

УДК 615.31:547.856.1].012.1.07

СИНТЕЗ, ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА N-[2-R-3-(R'-ФЕНИЛ)АЛЛИЛИДЕН]-N'-(3H-ХИНАЗОЛИН-4-ИЛИДЕН)ГИДРАЗОНОВ.
СООБЩЕНИЕ 2. N-[2-R-3-(R'-ФЕНИЛ)АЛЛИЛИДЕН]-N'-(3H-ХИНАЗОЛИН-4-ИЛИДЕН)ГИДРАЗОНЫ — ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ ВЕЩЕСТВА С АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТЬЮ
И.Ф.Беленичев, С.И.Коваленко, И.В.Сидорова, А.В.Карпенко, Н.А.Нестерова

Исследования, проведенные с помощью фармакологического скрининга методами *in vitro* на различных моделях инициирования свободнорадикального окисления среди N-[2-R-3-(R'-фенил)аллилиден]-N'-(3H-хиназолин-4-илиден) гидразонов, позволили идентифицировать соединение-лидер с высокой антиоксидантной активностью. Последние предупреждают клонико-тонические судороги и проявляют церебропротекторное действие, уменьшая смертность экспериментальных животных. Установлена некоторая закономерность взаимосвязи "строение-действие".

UDC 615.31:547.856.1].012.1.07

THE SYNTHESIS, PHYSICAL AND CHEMICAL AND BIOLOGICAL PROPERTIES OF N-[2-R-3-(R'-PHENYL)ALLILYDEN]-N'-(3H-QUINAZOLIN-4-YLYDENE)HYDRAZONES. REPORT 2. N-[2-R-3-(R'-PHENYL)ALLILYDEN]-N'-(3H-QUINAZOLIN-4-YLYDENE)HYDRAZONES — ANTICONVULSANTS WITH THE ANTIOXIDATIVE ACTIVITY

I.F.Belenichev, S.I.Kovalenko, I.V.Sidorova, A.V.Karpenko, N.A.Nesterova

The research carried out with the help of a high effective pharmacological screening by methods *in vitro* on various models of free-radical oxidation initiation of N-[2-R-3-(R'-phenyl)allyliden]-N'-(3H-quinazolin-4-yldene)hydrazones allowed to identify "the leading compound" with a high antioxidative activity. The latter ones prevent clonical and tonic convulsions and reveal the cerebro-protective action decreasing mortality of the experimental animals. Some regularities the "structure-action" relationship have been found.

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

УДК 615.211:542.91:547.782.1:547.461.2

ДОСЛІДЖЕННЯ УЛЬЦЕРОГЕННОЇ ДІЇ БУТАКСАНУ

О.О.Дроздова, Н.Б.Бурд

Національний фармацевтичний університет

Проведено вивчення ульцерогенної дії бутаксану на тваринах, що голодували на протязі 24 год. Вплив бутаксану на слизову шлунка та дванадцятипалої кишки порівнювали з ефектом аспірину, який має значну ушкоджуючу дію. При внутрішньошлунковому введенні досліджено вплив бутаксану на слизову оболонку шлунка і кишечника в умовах експериментальних виразок у білих щурів, викликаних етиловим спиртом. Встановлено, що бутаксан при внутрішньошлунковому введенні чинить значно менший ульцерогенний ефект у порівнянні з аспірином. Бутаксан не потенціює ульцерогенний ефект етилового спирту.

За останні роки в клінічній практиці збільшилась кількість нових нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ). Їх використовують для корекції патологічних станів запального генезу як базисну терапію, а також як допоміжні засоби. Враховуючи значну кількість побічних ефектів існуючих нестероїдних протизапальних засобів, до нових лікарських речовин протизапальної дії, які претендують на статус лікарського засобу, висуваються більш жорсткі вимоги стосовно їх безпечності.

Механізм дії НПЗЗ пов'язаний, насамперед, із пригніченням ексудації, яка відбувається за рахунок зменшення проникності капілярів та альтеративних процесів. Зменшення проникності капілярів є результатом інгібування ними циклооксигенази і, як наслідок, пригнічення синтезу простагландину, зокрема, простагландину Е₂, який стимулює капілярну проникність самостійно, а також підсилює дію гістаміну та брадікініну, які також підвищують проникність капілярів [5, 14].

При тривалому застосуванні НПЗЗ можуть розвиватись такі побічні явища як диспептичні розлади та шлунково-кишкові кровотечі, може вражатись слизова оболонка шлунка та дванадцятипалої кишки [3, 7]. Це пояснюється тим, що протизапальний ефект більшості НПЗЗ обумовлений в основному їх інгібуючим впливом на циклооксигеназу-1, з чим і пов'язаний побічний (ульцерогенний) ефект. Ульцерогенна дія НПЗЗ є одним з найчастіших ускладнень лікарської терапії [1, 8, 9, 12, 13, 15]. Також при застосуванні більшості НПЗЗ можуть відмічатися інші побічні

ефекти: можливий розвиток профузного потовиділення, поява шумів у вухах та послаблення слуху, розвиток ангіоневротичного набряку, шкірні та інші алергійні реакції [2].

У зв'язку з цим нами було досліджено вплив нового ксантинового похідного бутаксану із встановленим раніше протизапальним ефектом [4] на слизову оболонку шлунка та дванадцятипалої кишки у білих щурів.

Матеріали та методи

На першому етапі проведено вивчення подразнюючого впливу бутаксану на слизову оболонку шлунково-кишкового тракту. Бутаксан у вигляді водної суспензії, стабілізованої твіном-80, вводили білим щурам щодня в дозах 12, 24 і 50 мг/кг протягом 14 діб. Доза 24 мг/кг є для бутаксану ефективною і була отримана раніше [4]. Результати оцінювали в балах за наявністю пошкоджень слизової оболонки шлунка та кишечника [11].

Проведено вивчення ульцерогенної дії бутаксану на білих щурах масою 160-180 г за методом E.Magazzi-Uberti [11]. Фармакологічні речовини вводили одноразово тваринам, які попередньо голодували протягом 24 год. Евтаназію тварин та огляд шлунково-кишкового тракту проводили через 4 год після введення речовин, які досліджуються. Ступінь пошкодження шлунка та кишечника оцінювали в балах: 0 балів — відсутність пошкодження, 1 бал — від 1 до 3 невеликих виразок (4 мм в діаметрі або менше), 2 бали — більше 3 невеликих виразок або одна велика (більше 4 мм в діаметрі), 3 бали — 1 велика виразка та декілька невеликих виразок, 4 бали — 3-4 великих виразки, 5 балів — прободна виразка. Ознаки, що вказують на певні трофічні порушення у слизовій оболонці шлунково-кишкового тракту (набряк, гіперемія, крововиливи), оцінювали у 0,5 балу. Підраховували кількість тварин з пошкодженнями слизової оболонки шлунково-кишкового тракту в %. Індекс виразки розраховували по формулі:

$$\text{Ступінь пошкодження (бали)} \cdot \text{кількість тварин з пошкодженнями слизової (\%)} / 100 \%$$

Вплив бутаксану на слизову оболонку шлунка та дванадцятипалої кишки порівнювали з ефектом аспірину, який має значну пошкоджуючу дію.

Таблиця 1

Пошкоджуюча дія бутаксану і аспірину на слизову оболонку шлунково-кишкового тракту у щурів (n=10)

Умови досліду	Доза, мг/кг	Кількість тварин з пошкодженнями слизової шлунка, %	Ступінь пошкодження, бали	Індекс виразки
Бутаксан	10,0	0	0	0
Бутаксан	100,0	20	0,20±0,01	0,04
Бутаксан	500,0	40	0,40±0,02	0,16
Аспірин	10,0	50	6,00±0,08	30
Аспірин	100,0	80	2,90±0,11	2,32
Аспірин	500,0	100	3,80±0,13	3,8

Примітка: n=10 — кількість тварин у кожній групі.

Бутаксан і аспірин вводили досліджуваним тваринам внутрішньошлунково в дозах 10, 100 та 500 мг/кг.

На наступному етапі при внутрішньошлунковому введенні було досліджено вплив бутаксану на слизову оболонку шлунка і кишечника в умовах експериментальних виразок у білих щурів, викликаних етиловим спиртом [11]. Відомо, що метаболічні та фармакологічні ефекти етилового спирту опосередковані через ацетальдегід, який пригнічує активність простагландин-сінтетази, а отже підвищує чутливість слизової оболонки шлунково-кишкового тракту до подразників [6, 10]. Отже, в основі патогенезу етанолових виразок лежить спільній із НПЗЗ механізм пошкоджуючої дії на слизову оболонку шлунка та кишечника. Виразку слизової оболонки шлунка викликали введенням абсолютноного етилового спирту в кількості 5 мл/кг тваринам, що попередньо голодували протягом 1 доби. Бутаксан і аспірин вводили досліджуваним тваринам внутрішньошлунково в дозах 10 та 100 мг/кг. Результати оцінювали так само, як і в попередньому досліді.

Результати та їх обговорення

Результати дослідження слизової оболонки травного тракту тварин, які протягом 14 діб отримували бутаксан, показали відсутність подразнюючої дії у всіх досліджуваних дозах. При макроскопічному дослідженні шлунка та дванадцятапалої кишки не виявлено пошкоджень слизової оболонки шлунково-кишкового тракту та симптомів, що передують утворенню деструкції — ін'єкції судин, згладженості складок, набряку. Бутаксан при тривалому застосуванні не чинить подразнюючої дії на слизову оболонку шлунково-кишкового тракту, що є необхідною властивістю для сучасних протизапальних засобів, враховуючи потребу курсового лікування запальних захворювань.

На наступному етапі при внутрішньошлунковому введенні було досліджено вплив бутаксану на слизову оболонку шлунка і кишечника викликаних етиловим спиртом [11]. Відомо, що метаболічні та фармакологічні ефекти етилового спирту опосередковані через ацетальдегід, який пригнічує активність простагландин-сінтетази, а отже підвищує чутливість слизової оболонки шлунково-кишкового тракту до подразників [6, 10]. Отже, в основі патогенезу етанолових виразок лежить спільній із НПЗЗ механізм пошкоджуючої дії на слизову оболонку шлунка та кишечника. Виразку слизової оболонки шлунка викликали введенням абсолютноного етилового спирту в кількості 5 мл/кг тваринам, що попередньо голодували протягом 1 доби. Бутаксан і аспірин вводили досліджуваним тваринам внутрішньошлунково в дозах 10 та 100 мг/кг. Результати оцінювали так само, як і в попередньому досліді.

На наступному етапі при внутрішньошлунковому введенні було досліджено вплив бутаксану на слизову оболонку шлунка і кишечника викликаних етиловим спиртом [11]. Відомо, що метаболічні та фармакологічні ефекти етилового спирту опосередковані через ацетальдегід, який пригнічує активність простагландин-сінтетази, а отже підвищує чутливість слизової оболонки шлунково-кишкового тракту до подразників [6, 10]. Отже, в основі патогенезу етанолових виразок лежить спільній із НПЗЗ механізм пошкоджуючої дії на слизову оболонку шлунка та кишечника. Виразку слизової оболонки шлунка викликали введенням абсолютноного етилового спирту в кількості 5 мл/кг тваринам, що попередньо голодували протягом 1 доби. Бутаксан і аспірин вводили досліджуваним тваринам внутрішньошлунково в дозах 10 та 100 мг/кг. Результати оцінювали так само, як і в попередньому досліді.

На наступному етапі при внутрішньошлунковому введенні було досліджено вплив бутаксану на слизову оболонку шлунка і кишечника викликаних етиловим спиртом [11]. Відомо, що метаболічні та фармакологічні ефекти етилового спирту опосередковані через ацетальдегід, який пригнічує активність простагландин-сінтетази, а отже підвищує чутливість слизової оболонки шлунково-кишкового тракту до подразників [6, 10]. Отже, в основі патогенезу етанолових виразок лежить спільній із НПЗЗ механізм пошкоджуючої дії на слизову оболонку шлунка та кишечника. Виразку слизової оболонки шлунка викликали введенням абсолютноного етилового спирту в кількості 5 мл/кг тваринам, що попередньо голодували протягом 1 доби. Бутаксан і аспірин вводили досліджуваним тваринам внутрішньошлунково в дозах 10 та 100 мг/кг. Результати оцінювали так само, як і в попередньому досліді.

На наступному етапі при внутрішньошлунковому введенні було досліджено вплив бутаксану на слизову оболонку шлунка і кишечника викликаних етиловим спиртом [11]. Відомо, що метаболічні та фармакологічні ефекти етилового спирту опосередковані через ацетальдегід, який пригнічує активність простагландин-сінтетази, а отже підвищує чутливість слизової оболонки шлунково-кишкового тракту до подразників [6, 10]. Отже, в основі патогенезу етанолових виразок лежить спільній із НПЗЗ механізм пошкоджуючої дії на слизову оболонку шлунка та кишечника. Виразку слизової оболонки шлунка викликали введенням абсолютноного етилового спирту в кількості 5 мл/кг тваринам, що попередньо голодували протягом 1 доби. Бутаксан і аспірин вводили досліджуваним тваринам внутрішньошлунково в дозах 10 та 100 мг/кг. Результати оцінювали так само, як і в попередньому досліді.

Таблиця 2

Ультцерогенна дія бутаксану і аспірину на моделі етанолових виразок у білих щурів (n=5)

Умови досліду	Доза, мг/кг	Кількість тварин з пошкодженнями слизової шлунка, %	Ступінь пошкодження, бали	Індекс виразки
Контроль (етанол)	—	100	2,40±0,11	2,4
Бутаксан	10	100	2,10±0,21	2,1
Бутаксан	100	100	2,20±0,13	2,2
Аспірин	10	100	3,60±0,24*	3,6*
Аспірин	100	100	4,40±0,24*	4,4*

Примітка: * — достовірність відмінностей з контролем p < 0,05; n=5 — кількість тварин у кожній групі.

введенні дози 100 мг/кг — 0,04, а при введенні дози 500 мг/кг — 0,16, що у 58 та у 23,7 разів менше, ніж при введенні аналогічних доз аспірину. Таким чином, бутаксан викликає пошкодження слизової оболонки шлунка та кишечника тварин на тлі голодування лише у дозах, які значно перевищують розраховану ефективну, і у порівнянні з аспірином індекс виразки для бутаксана значно нижчий.

Результати вивчення впливу бутаксану на слизову оболонку шлунка і кишечника в умовах експериментальних виразок у білих щурів, викликаних етиловим спиртом, представлені в табл. 2.

Аналіз представлених у табл. 2 даних демонструє, що виразкові та деструктивні процеси слизової оболонки шлунка спостерігалися у 100% тварин всіх досліджуваних груп. Аспірин підсилює ульцерогенну дію етилового спирту, зокрема, значний вплив спостерігали після введення аспірину в дозі 100 мг/кг (індекс виразки 4,4). Бутаксан у

дозі 10 і 100 мг/кг не викликає достовірних відмінностей у ступені виразності виразки по відношенню до контрольної групи, для якої індекс виразки склав 2,4. Враховуючи те, що ульцерогенний ефект етилового спирту, який пояснюється, зокрема, пригніченням синтезу простагландинів, не потенціюється бутаксаном, є перспективним подальше дослідження механізму дії бутаксану на предмет селективності його впливу на циклооксигеназу-2.

ВИСНОВКИ

- Бутаксан в ефективній дозі 24 мг/кг при тривалому застосуванні не чинить подразнюючого ефекту на слизову оболонку шлунково-кишкового тракту.

- Бутаксан при внутрішньошлунковому введенні чинить значно менший ульцерогенний ефект у порівнянні з аспірином.

- Бутаксан не потенціює ульцерогенний ефект етилового спирту в умовах експериментальних етанолових виразок.

ЛІТЕРАТУРА

1. Амосова К.М. // Медицина світу. — 1997. — Т. III, №3. — С. 120-124.
2. Бондарев А.И., Зарудий Ф.С. // Эксперимент. и клинич. фармакол. — 1994. — №1. — С. 66-73.
3. Гребенева Л.С., Насонова С.В., Цветкова Л.И. // Клиническая медицина. — 1997. — №5. — С. 42 - 45.
4. Дроздова Е.А. Фармакологическая активность производных 7-замещенных-8-гидразино-3-метилксантинов: Автореф. дис. ... канд. фармац. наук. — Купавна, 2002. — 24 с.
5. Клименко Н.А. // Харьк. мед. журн. — 1997. — №1. — С. 5-11.
6. Bagchi D., Carryl O., Tran M. et al. // J. of Applied Toxicol. — 1998. — №18. — P. 3-13.
7. Galunska B., Marazova K., Tankova T. et al. // Pharmacol. Res. — 2002. — №46. — P. 141-147.
8. Hiratsuka T., Sakamoto C. // Nippon Rinsho. — 2007. — №65. — P. 1819-1823.
9. Kobayakawa M., Uemura N. // Nippon Rinsho. — 2007. — №65. — P. 1857-1861.
10. Lutnicki K., Szpringer E., Czerny K. et al. // Folia Morphol. — 2001. — №60. — P. 47-56.
11. Marrazzi-Uberti E., Turba C. // Med. Exptl. — 1961. — Vol. 5, №1. — P. 9-14.
12. Mennecier D., Ceppa F., Sinayoko L. et al. // Gastroenterol. Clin. Biol. — 2007. — №31. — P. 668-669.
13. Ramakrishnan K., Salinas R.C. // Am. Fam. Physician. — 2007. — №76. — P. 1005-1012.
14. Santiago L.M., Marques M. // Acta Reumatol. Port. — 2007. — №32. — P. 263-239.
15. Stadnicki A., Frysz-Naglak D. // Wiad Lek. — 2007. — №60. — P. 286-290.

УДК 615.211:542.91:547.782.1:547.461.2

ИЗУЧЕНИЕ УЛЬЦЕРОГЕННОГО ДЕЙСТВИЯ БУТАКСАНА

Е.А.Дроздова, Н.Б.Бурд

Проведено изучение ульцерогенного действия бутаксана на животных, голодающих в течение 24 ч. Влияние бутаксана на слизистую желудка и двенадцатиперстной кишки сравнивали с эффектом аспирина, который обладает значительным повреждающим действием. При внутрижелудочном введении исследовано влияние бутаксана на слизистую оболочку желудка и кишечника в условиях экспериментальных язв у белых крыс, вызванных этиловым спиртом. Установлено, что бутаксан при внутрижелудочном введении оказывает значительно меньший ульцерогенный эффект в сравнении с аспирином. Бутаксан не потенцирует ульцерогенный эффект этилового спирта.

UDC 615.211:542.91:547.782.1:547.461.2

INVESTIGATION OF THE ULCEROGENIC ACTION OF BUTAXAN

Ye.A.Drozdova, N.B.Burd

The study of the ulcerogenic action of butaxan has been conducted in animals fasted for 24 hours. The effect of butaxan on the mucous membrane of the stomach and duodenum was compared to the effect of aspirin possessing a significant damaging action. The effect of butaxan on the mucous membrane of the stomach and the intestine has been studied when administrated intragastrically in the conditions of the experimental ulcers in white rats caused by ethanol. Butaxan has been shown to have much less ulcerogenic effect when administrated intragastrically comparing to aspirin. Butaxan does not potentiate the ulcerogenic effect of ethanol.

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

УДК 615.32:582 615.225.2

ВПЛИВ ЗБОРІВ З ОЖИНОЮ СИЗОЮ НА КРОВООБІГ І ДИХАННЯ

І.А.Довженок

Національний фармацевтичний університет

Досліджено вплив п'яти рослинних зборів, до складу яких входять трава хвоща польового, трава підмареннику справжнього, листя ожини сизої та листя меліси лікарської, на кровообіг і дихання експериментальних тварин. Виявлено, що помірну гіпотензивну дію проявили збори №№1 і 2, які за своїм впливом на артеріальний тиск перевищували препарат порівняння — настій собачої кропиви. Ці збори знижували артеріальний тиск, відповідно, на 19,3% та 27,6%; ефект тривав 20-25 та 50-60 хвилин. Введення до складу рослинних зборів листя ожини сизої призводило до зменшення гіпотензивного ефекту і частоти дихальних рухів, а також до збільшення їх амплітуди.

Артеріальна гіпертензія (АГ) є одним із розповсюдженіших захворювань в Україні. Щорічно реєструється декілька мільйонів випадків цього захворювання. Функціонують цілі товариства та асоціації, які займаються вивченням АГ (Європейське товариство з АГ та інші). Актуальність проблеми лікування АГ в Україні підтверджується тим, що у 1999 році Наказом Президента України була затверджена “Програма профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні”. Okрім цього, АГ є одним із провідних факторів ризику ішемічної хвороби серця і багато в чому визначає перебіг і прогноз; вероятність ускладнень при ішемічній хворобі серця є прямо пропорційною ступеню підвищення артеріального тиску [2, 6, 9, 10, 13, 16].

В останні десятиріччя спостерігається повернення до лікування лікарськими рослинами. У порівнянні з синтетичними препаратами лікарські рослини діють завдяки комплексу біологічно активних речовин. За будовою вони близче до організму людини. Важливим також є широкий вибір лікарських рослин із подібними видами фармакологічної дії, що є актуальним для людей з індивідуальною непереносимістю та алергічними захворюваннями [4].

Відомо, що одним із різновидів гіпертонічної хвороби є ниркова гіпертензія, коли артеріальний тиск підвищується за рахунок накопичення зайвої рідини в організмі. Це так званий об’єм (натрій)-залежний варіант АГ [5].

Аналіз даних літератури показав, що меліса лікарська, яка входить до складу створених нами діуретичних зборів, має гіпотензивну дію. Це послугувало підставою для проведення експериментів з вивчення впливу рослинних зборів на кровообіг [7, 8, 11, 12, 14, 15].

Метою нашого дослідження було вивчення впливу п'яти створених нами зборів на кровообіг і дихання експериментальних тварин.

Матеріали та методи

У гострих дослідах на кішках в умовах етамінал-натрієвого наркозу був вивчений вплив настоїв з рослинних зборів на системний артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень, а також амплітуду дихання.

Як об'єкти дослідження були взяті 5 рослинних зборів, до складу яких увійшли 5 видів рослинної сировини в різних пропорціях (табл. 1).

Рослинні збори вивчали у вигляді настоїв, які готували за наступною методикою: 10 г рослинного збору заливали 100 мл води кімнатної температури, кип'ятили на водяній бані протягом 15 хв, потім охолоджували при кімнатній температурі 45 хв, процідживали, сировину віджимали, а потім доливали водою до 100 мл [3].

Дію досліджуваних препаратів на системний артеріальний тиск і дихання досліджували у гострих дослідах на кішках в умовах етамінал-натрієвого (50 мг/кг) наркозу. Для попередження зсідання крові внутрішньовенно вводили гепарин із

Таблиця 1
Склад рослинних зборів

Назва лікарської рослинної сировини	Номер зборів та кількість грамів сировини із розрахунку 10 г збору на 100 мл настою				
	1	2	3	4	5
Трава хвоща польового	5	5	—	6	3
Трава підмаренника справжнього	2	5	6	—	4
Листя ожини сизої	3	—	4	4	2
Листя меліси лікарської	—	—	—	—	1

Таблиця 2

Гіпотензивна активність настоїв з рослинних зборів із хвощем польовим (n = 5)

Настої зі зборів №	Доза, мл/кг	Артеріальний тиск у мм рт. ст. через ... хвилин							
		вихідний рівень	5	15	30	45	60	75	90
1	3,2	128,6±2,0	103,8±1,5*	109,2±2,3*	118,8±2,3	125,0±2,8	128,4±2,1	128,2±2,1	128,2±2,2
2	3,3	141,8±1,4	102,6±2,4*	108,8±2,9*	116,8±3,4*	122,0±2,3*	131,2±3,1	138,0±4,7	140,8±3,1
3	3,5	130,8±2,4	121,2±3,3	124,4±3,8	128,2±4,4	129,0±4,9	131,4±5,3	130,8±4,8	131,0±3,4
4	2,4	132,2±3,1	120,2±2,9	128,8±3,3	129,8±3,2	132,8±2,8	132,6±2,9	132,8±2,8	132,8±3,2
5	3,4	130,2±2,9	108,4±3,1*	118,2±2,7	123,8±3,3	128,6±4,0	130,4±3,2	131,0±2,9	130,6±3,0
Настій собачої кропиви	3,0	129,8±3,7	103,2±4,3*	108,2±4,0*	116,4±3,6*	120,8±3,4	128,0±2,8	130,0±3,1	129,4±1,5

Примітка: * — вірогідність результатів при p<0,05 у порівнянні з вихідним рівнем.

Таблиця 3

Вплив настоїв з рослинних зборів із хвощем польовим
на частоту серцевих скорочень у кішок (n = 5)

Настої зі зборів №	Доза, мл/кг	Частота серцевих скорочень через ... хвилин після введення							
		вихідний рівень	5	15	30	45	60	75	90
1	3,2	150,0±3,8	139,8±4,2	146,4±3,7	150,2±3,2	150,0±3,1	150,2±3,1	150,1±3,2	150,0±3,1
2	3,3	148,2±2,9	140,4±3,9	144,0±3,8	149,0±4,3	148,6±4,8	148,0±5,1	148,0±4,8	148,2±3,8
3	3,5	153,2±4,0	154,8±4,0	154,0±4,6	153,6±4,5	153,2±4,9	153,4±5,2	153,2±4,9	153,2±4,4
4	2,4	142,2±2,0	142,8±2,2	143,0±2,3	142,4±2,9	142,2±2,4	142,4±2,2	142,2±2,1	142,4±1,9
5	3,4	143,0±3,3	120,6±3,1*	128,0±3,2	134,0±3,3	142,8±3,0	143,0±3,2	143,0±3,6	143,2±3,3
Настій собачої кропиви	3,0	141,0±3,3	118,8±3,3*	124,0±3,4	128,0±3,6	134,2±4,1	139,6±4,3	141,2±3,5	141,0±3,1

Примітка: * — вірогідність результатів при p<0,05 у порівнянні з вихідним рівнем.

розрахунку 1000 ЕД/кг. Артеріальний тиск реєстрували у загальній сонній артерії за допомогою рутутного манометра Людвіга. Одночасно, використовуючи писчик капсули Марея, реєстрували амплітуду і частоту дихальних скорочень [1].

Реєстрацію електрокардіограмами проводили в другому стандартному відведенні на електрокардіографі ЕКГТ-04 із записом пером на теплочутливій діаграмній стрічці. Досліджувані збори розчиняли в стерильному фізіологічному розчині і вводили в стегнову вену тварини [1].

Гіпотензивну активність досліджуваних настоїв порівнювали зі спектром фармакологічної активності настою трави собачої крапиви.

Всі отримані експериментальні дані обробляли з використанням комп’ютерної програми “Microsoft Excel 2000” та за допомогою методів варіаційної статистики із застосуванням коефіцієнту Стьюдента. Недостовірними вважали розходження з контролем при $p > 0,05$.

Результати та їх обговорення

Отримані експериментальні дані наведені у табл. 2-5.

Встановлено, що настої з досліджуваних зборів чинять гіпотензивну дію. Після внутрішньовенного введення настою зі збору №1 спостерігалося зниження системного артеріального тиску на 24,8 мм рт. ст. (19,3%, $p<0,05$) і порідшання частоти серцевих скорочень на 6,8%. Гіпотензивна дія настою зі збору №1 продовжувалася 20-25 хв. Одночасно з цим зменшувалася частота дихання на 17,4% і збільшувалася його амплітуда на 36,4% ($p<0,05$).

Виключення зі збору листя ожини сизої (збір №2) привело до збільшення гіпотензивної дії. Через 5 хв після внутрішньовенної ін’екції настою зі збору №2 артеріальний тиск знижувався на 39,2 мм рт. ст. (27,6%, $p<0,05$), потім він поступово відновлювався до вихідного рівня впродовж 50-60 хв. Під дією цього настою спостерігалася тенденція до порідшання ритму серцевих скорочень з одночасним зменшенням частоти і збільшенням амплітуди дихальних рухів, відповідно, на 19,8% і 38,6% ($p<0,05$).

Заміна трави хвоща польового на листя ожини сизої (збір №3) привела до чіткого зменшення

Таблиця 4

Вплив досліджуваних настоїв з рослинних зборів на амплітуду дихальних рухів (n = 5)

Настої зі зборів №	Доза, мл/кг	Амплітуда дихальних рухів після введення настоїв через ... хвилин							
		вихідний рівень	5	15	30	45	60	75	90
1	3,2	11,0±0,5	15,0±0,2*	13,0±0,4	12,3±0,5	11,2±0,5	11,1±0,6	11,2±0,5	11,1±0,6
2	3,3	13,2±0,8	18,3±0,6*	16,1±0,7	14,4±0,6	13,4±0,6	13,3±0,7	13,2±0,5	13,2±0,4
3	3,5	14,2±0,9	16,2±0,7	15,4±0,9	14,6±1,0	14,3±0,9	14,3±0,7	14,2±0,5	14,3±0,7
4	2,4	10,8±0,7	12,7±0,7	11,5±0,8	11,0±0,5	10,8±0,4	10,7±0,3	10,8±0,4	10,9±0,6
5	3,4	16,0±1,1	22,1±0,9*	20,0±0,8*	18,0±0,7	17,0±0,8	16,0±0,6	16,1±0,6	16,0±1,0
Настій собачої кропиви	3,0	14,2±0,6	22,1±1,5*	21,7±1,1*	20,0±0,8*	18,4±0,6*	17,6±0,4*	15,4±0,5	14,2±0,7

Примітка: * — вірогідність результатів при p<0,05 у порівнянні з вихідним рівнем.

Таблиця 5

Вплив досліджуваних настоїв з рослинних зборів на частоту дихальних рухів (n = 5)

Настої зі зборів №	Доза, мл/кг	Частота дихальних рухів після введення настоїв через ... хвилин							
		вихідний рівень	5	15	30	45	60	75	90
1	3,2	23,0±1,1	19,0±2,0	21,1±1,3	22,0±1,5	23,2±1,6	23,0±1,8	23,0±2,5	23,1±2,5
2	3,3	20,2±1,3	16,2±1,4	18,4±1,4	20,0±1,7	20,1±2,1	21,0±2,2	20,2±2,3	20,2±1,6
3	3,5	22,4±1,8	20,6±2,0	21,0±2,3	22,2±2,5	22,4±3,0	22,2±1,8	22,4±2,2	22,6±1,7
4	2,4	21,0±1,5	18,4±1,5	19,0±1,4	20,2±1,6	21,0±2,0	21,2±1,7	21,0±1,9	21,2±1,5
5	3,4	24,0±1,6	16,0±1,3	18,4±1,7	19,6±1,9	20,6±1,9	22,4±1,7	24,0±1,9	24,0±1,6
Настій собачої кропиви	3,0	22,8±1,1	13,4±1,2*	15,8±1,1*	18,6±1,2	20,0±1,2	21,2±0,8	22,8±1,0	22,8±1,1

Примітка: * — вірогідність результатів при p<0,05 у порівнянні з вихідним рівнем.

гіпотензивної дії — зниження систолічного артеріального тиску проявилося на рівні тенденції, а частота серцевих скорочень і параметри дихання практично не змінювалися.

Після внутрішньовенного введення настою з рослинного збору №5 систолічний артеріальний тиск знижувався на 21,8 мм рт. ст. (16,7%, p<0,05). Одночасно з цим частота серцевих скорочень у тварин зменшувалася на 15,7% (p<0,05), частота дихання — на 33,3% (p<0,05), а амплітуда дихання — на 38,1% (p<0,05) у порівнянні з вихідними даними. Гіпотензивний ефект продовжувався протягом 15 хв.

Виключення із рослинного збору №5 листя меліси лікарської і листя ожини сизої привело до зниження артеріального тиску на 25,8 мм рт. ст., після чого він повертається до вихідних величин через 15-30 хв з одночасним зменшенням частоти дихання на 29,8% (p<0,05) і збільшенням його амплітуди на 21,4% (p<0,05).

Гіпотензивну активність досліджуваних настоїв порівнювали з дією препарату порівняння настою із трави собачої крапиви. Після його внутрішньо-

венного введення спостерігали зниження систолічного артеріального тиску на 20,5 мм рт. ст. (20,5%, p<0,05). Максимальний гіпотензивний ефект розвивався через 5 хв і тривав протягом 30-45 хв. При цьому частота серцевих скорочень зменшувалася на 15,7% (p<0,05), ритм дихальних рухів знизився на 41,2% (p<0,05), а амплітуда дихальних екскурсій збільшувалася на 12,7% (p<0,05).

Таким чином, найбільш виражений і тривалий гіпотензивний ефект (30,4%, p<0,05) справляв настій з рослинного збору №2, який за цим видом дії перевищував препарат порівняння — настій трави собачої крапиви.

ВИСНОВКИ

1. З п'яти вивчених рослинних зборів помірну гіпотензивну дію проявили збори №№ 1 і 2, які за своїм впливом на артеріальний тиск перевищували препарат порівняння — настій собачої крапиви.

2. Введення до складу рослинних зборів листя ожини сизої приводило до зменшення гіпотензивного ефекту і частоти дихальних рухів, а також до збільшення їх амплітуди.

ЛІТЕРАТУРА

1. Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. — 2-е изд. — Л.: Медицина, 1963. — 148 с.
2. Буриев В.И. // Клиническая медицина. — 2005. — №5. — С. 25-31.
3. Государственная фармакопея СССР: Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное сырье / МЗ СССР. — 11-е изд., доп. — М.: Медицина, 1989. — 336 с.
4. Громовик Б.П., Ярко Н.Б., Бензель И.Л. и др. // Провизор. — 2006. — №7. — С. 28-31.
5. Кушаковский М.С. Гипертоническая болезнь. — С.Пб.: Сомис, 1995. — 311 с.
6. Лещинский Л.А., Мультановский Б.Л., Пономарев С.Б., Петров А.Г. // Клиническая медицина. — 2005. — №6. — С. 33-37.
7. Пейчев Л. // Фармация. — 2005. — Т. LII, кн. 1-2. — С. 118-121.
8. Boskabady M.H., Shafei M.N., Parsall H. // Pharmazie. — 2005. — Vol. 60. — P. 943-948.
9. Copland M., Walker I.D., Camhbelle T.R. // Arch. Intern. Med. — 2001. — №17. — P. 161.
10. Fend Y., Zhao Q.Z., Wang R. // Pharmazie. — 2005. — Vol. 60. — P. 851-855.
11. Graefe E.U., Veit M. // Phytomedicine. — 1999. — №6 (4). — P. 239-246.
12. Johnson P.B., Abdurahman E.M., Tiam E.A. et al. // J. Ethnopharmacol. — 1999. — №65 (1). — P. 63-69.
13. Kaski J.C., Aldama G., Cosin-Sales J. // Am. J. Cardiovasc. Drugs. — 2004. — №4 (3). — P. 179-194.
14. Kumar S.H.S., Anandan R., Devaki T., Kumar M.S. // Fitoterapia. — 2001. — Vol. 72, №4. — P. 402-405.
15. Wake G., Court J., Pickering A. et al. // J. Ethnopharmacol. — 2000. — №69 (2). — P. 105-114.
16. Winnicka K., Tomasiac M. // Acta Poloniae Pharmac. — Drug Res. — 2005. — Vol. 62, №1. — P. 75-79.

УДК 615.32:582 615.225.2

ВЛИЯНИЕ СБОРОВ С ЕЖЕВИКОЙ СИЗОЙ НА КРОВООБРАЩЕНИЕ И ДЫХАНИЕ

И.А.Довженок

Изучено влияние пяти растительных сборов, в состав которых входят трава хвоща полевого, трава подмаренника настоящего, листья ежевики сизой и листья мелиссы лекарственной, на кровообращение и дыхание экспериментальных животных. Выявлено, что умеренную гипотензивную активность проявили сборы №1 и 2, которые по своему влиянию на артериальное давление превышали препарат сравнения — настой травы пустырника. Эти сборы снижали артериальное давление, соответственно, на 19,3% и 27,6%; эффект продолжался 20-25 и 50-60 минут. Введение в состав растительных сборов листьев ежевики сизой приводило к уменьшению гипотензивного эффекта и частоты дыхательных движений, а также к увеличению их амплитуды.

UDC 615.32:582 615.225.2

THE INFLUENCE OF COLLECTIONS WITH BLACKBERRIES ON THE BLOOD CIRCULATION AND RESPIRATION
I.A.Dovzhenok

The influence of five plant collections, the composition of which include Equisetum arvense herb, Galium verum herb, the leaves of Rubus caesius and the leaves of Melissa officinalis on the blood circulation and respiration of the experimental animals have been studied. It has been found that the collections №1 and №2 revealed the moderate hypotensive activity, these collections exceeded a reference drug — Leonurus herb infusion by their influence on the blood pressure. This collections decreased the blood pressure in 19,3% and 27,6% respectively. Their action continued for 20-25 and 50-60 minutes. The introduction of Rubus caesius leaves into the composition of the plant collections resulted in decrease of the hypotensive effect and the frequency of respiratory motions, as well as to increase of their amplitude.

**АВТОРСЬКИЙ ПОКАЖЧИК СТАТЕЙ ЖУРНАЛУ
“ВІСНИК ФАРМАЦІЇ” ЗА 2008 РІК**

Алексєєва Т.В. — №2. — с. 3-6.	Кізь О.В. — №4. — с. 13-16.	Сіра Л.М. — №1. — с. 12-15.
Антонюк В.О. — №3. — с. 73-79.	Клименко Л.Ю. — №3. — с. 17-19,	Січкар А.А. — №4. — с. 50-52.
Бабич Є.М. — №3. — с. 53-56.		Сліпченко Г.Д. — №4. — с. 50-52.
Баюрка С.В. — №3. — с. 13-16.	Кобець Ю.М. — №2. — с. 67-69.	Слободянюк М.М. — №2. — с. 46-49.
Бездітко К.П. — №2. — с. 78-81.	Ковалевська І.В. — №3. — с. 50-52.	Сотнікова Н.В. — №1. — с. 41-43.
Березнякова А.І. — №2. — с. 59-62.	Коваленко С.І. — №4. — с. 3-8.	Степаненко В.І. — №3. — с. 13-16.
Берестова С.І. — №1. — с. 72-75.	Коваленко С.М. — №1. — с. 3-7;	Стіхарний О.О. — №3. — с. 60-63;
Біліченко О.В. — №1. — с. 16-20.		№4. — с. 75-77.
Бляжеевський М.Є. — №3. — с. 13-16.	Ковалев С.В. — №3. — с. 9-12;	Стрельнікова Ю.Л. — №1. — с. 48-51.
Бойко М.М. — №2. — с. 17-20.		Таран С.Г. — №4. — с. 13-16.
Болотов В.В. — №1. — с. 76-78;	Ковальова А.М. — №2. — с. 7-11;	Тернінко І.І. — №4. — с. 17-20.
		Тимченко А.Ю. — №3. — с. 57-59.
№3. — с. 20-22,		
	Колісник С.В. — №1. — с. 76-78;	Тихонов О.І. — №1. — с. 16-20,
с. 60-63;	№3. — с. 60-63;	c. 24-29;
№4. — с. 75-77.	№4. — с. 75-77.	№4. — с. 44-47;
Болоховець Г.С. — №4. — с. 17-20.	Комісаренко А.М. — №2. — с. 7-11;	№2. — с. 12-16,
Братішко Ю.С. — №2. — с. 43-45;		
	№4. — с. 25-27.	№3. — с. 21-25;
№3. — с. 40-43.		
Бреусова С.В. — №4. — с. 46.	Коритнюк Р.С. — №3. — с. 69-72.	№3. — с. 23-26,
Бутко Я.О. — №1. — с. 79-82.	Котвіцька А.А. — №1. — с. 56-59.	с. 57-59;
Велика М.М. — №3. — с. 4-8.	Котенок О.М. — №1. — с. 38-40.	с. 64-68;
Вишневська Л.І. — №2. — с. 26-29;	Кравченко Г.Б. — №4. — с. 78-80.	№4. — с. 28-32,
	Кузнецова В.Ю. — №1. — с. 8-11.	с. 39-45.
№4. — с. 33-38.		
Владимирова І.М. — №1. — с. 21-23.	Кухтенко О.С. — №3. — с. 50-52.	Тихонова С.О. — №1. — с. 33-37,
Власов С.В. — №1. — с. 3-7.	Куцик Г.В. — №1. — с. 12-15.	
Волошко О.Ю. — №1. — с. 30-32.	Кучеренко Л.І. — №3. — с. 27-29.	№2. — с. 44-47;
Волянська Н.П. — №3. — с. 53-56.	Левченко В.В. — №2. — с. 75-77.	
Вороніна Л.М. — №1. — с. 60-62.	Леницька О.Б. — №4. — с. 68-70.	№3. — с. 54-58,
Гайдукова О.О. — №1. — с. 33-37.	Луценко Р.В. — №1. — с. 76-78.	с. 63-66;
Галій Л.В. — №3. — с. 37-39.	Макарова О.Є. — №2. — с. 63-66;	№3. — с. 64-68;
Гарна С.В. — №2. — с. 26-29.		№4. — с. 28-32,
Гейдерік О.Г. — №3. — с. 80-82.	Малоштан Л.М. — №2. — с. 67-69.	№4. — с. 70-74.
Георгіянц В.А. — №2. — с. 26-29.	Мартинов А.В. — №3. — с. 53-56.	Товчига О.В. — №2. — с. 37-39.
Гладух є.В. — №3. — с. 30-33.	Миронюк П.Л. — №3. — с. 13-16.	Толочко В.М. — №3. — с. 61-64.
Гладченко О.М. — №1. — с. 33-37.	Мнушко З.М. — №1. — с. 41-43;	Толочко К.В. — №4. — с. 50-52.
Головченко О.С. — №2. — с. 3-6.		Трутаєв І.В. — №3. — с. 23-26;
Гордієнко А.Д. — №2. — с. 75-77.	Мусієнко Н.М. — №1. — с. 52-55.	Трутаєв С.І. — №4. — с. 39-45.
Горкавчук А.В. — №1. — с. 79-82.	Набока І.М. — №3. — с. 80-82.	
Горова О.А. — №4. — с. 53-56.	Набока О.І. — №1. — с. 60-62;	Туляков В.О. — №4. — с. 71-74.
Городницька Н.І. — №3. — с. 53-56.		Українець І.В. — №2. — с. 3-6,
Горошко О.М. — №1. — с. 67-71.	Немченко А.С. — №1. — с. 48-51;	Уланова В.А. — №1. — с. 72-75.
Горяча О.В. — №4. — с. 25-27.		Унгурян Л.М. — №2. — с. 21-25,
Гращенко С.А. — №2. — с. 78-81;	№2. — с. 30-33;	Файзуллін О.В. — №4. — с. 78-80.
	№4. — с. 57-59.	Федосов А.І. — №1. — с. 3-7,
Гринащук О.І. — №1. — с. 30-32.	Немченко О.С. — №4. — с. 57-60.	Філімонова Н.І. — №3. — с. 80-82;
Гриновець І.С. — №3. — с. 34-36.	Нестерова Н.О. — №4. — с. 3-8.	№4. — с. 13-16,
Гриценко І.С. — №3. — с. 4-8.	Ніколайчук Н.О. — №3. — с. 30-33.	Хіжазі Хасан. — №2. — с. 67-69.
Грищенко М.О. — №3. — с. 17-19;	Осолодченко Т.П. — №3. — с. 9-12,	Хіжніченко О.В. — №4. — с. 9-12.
		Хоменко В.М. — №2. — с. 30-33.
№4. — с. 50-52.	Панфілова Г.Л. — №4. — с. 57-60.	Чапко Д.Д. — №3. — с. 60-63.
Гудима А.А. — №1. — с. 63-66.	Пашнєв П.Д. — №3. — с. 17-19;	Ціхощька О.О. — №3. — с. 69-72.
Дев'яткіна Т.О. — №1. — с. 76-78.		Черненко В.П. — №1. — с. 16-20.
Дем'яненко В.Г. — №3. — с. 80-82;	№4. — с. 50-52.	Черних В.П. — №1. — с. 3-7,
	Пестун І.В. — №2. — с. 34-37.	Чистяков О.Г. — №4. — с. 65-67.
№4. — с. 46-49.	Петюнін Г.П. — №4. — с. 9-12.	Чікітіна В.В. — №2. — с. 50-53.
Дем'яненко Д.В. — №4. — с. 46-49.	Півень О.П. — №3. — с. 44-49.	Чуешов В.І. — №1. — с. 30-32;
Доровський В.О. — №2. — с. 12-16.	Підгірний В.В. — №1. — с. 63-66.	№2. — с. 67-69;
Дроздов О.Л. — №3. — с. 69-72.	Підліснюк І.В. — №2. — с. 34-37.	№3. — с. 50-52;
Євтушенко О.М. — №1. — с. 41-43.	Підпружников О.Ю. — №2. — с. 38-42.	Шатілов О.В. — №4. — с. 75-77.
Єфременко Е.А. — №1. — с. 72-75.	Підпружников Ю.В. — №4. — с. 65-67.	Шереметьєва А.В. — №2. — с. 54-58.
Жад'ко С.В. — №2. — с. 46-49.	Пінчукова Н.О. — №1. — с. 30-32.	Шестопал О.А. — №2. — с. 38-42.
Зайцев О.І. — №2. — с. 17-20.	Пісковацький Ю.Г. — №2. — с. 26-29.	Шишикін О.В. — №1. — с. 30-32.
Занорський І.І. — №1. — с. 67-71.	Подольський І.М. — №3. — с. 4-8.	Шпичак О.С. — №3. — с. 23-26;
Затильникова О.О. — №3. — с. 9-12.	Посилкіна О.В. — №1. — с. 52-55;	№4. — с. 39-45.
Зубков В.О. — №3. — с. 4-8;		Штриголь В.С. — №3. — с. 60-63.
	№3. — с. 40-43.	Штриголь С.Ю. — №2. — с. 70-74;
№4. — с. 13-16.	Прокопишак Н.І. — №1. — с. 79-82.	№3. — с. 60-63;
Зубченко Т.М. — №1. — с. 24-29.	Рубан О.А. — №2. — с. 50-53;	№4. — с. 75-77.
Іванчук І.М. — №3. — с. 20-22.		Ярошенко І.В. — №1. — с. 8-11.
Ільїна Т.В. — №4. — с. 25-27.	Руденко В.П. — №4. — с. 17-20.	Яремчук О.А. — №1. — с. 52-55;
Кабачний Г.І. — №3. — с. 80-82.	Самура Б.А. — №1. — с. 60-62.	№3. — с. 40-43.
Казмірчук В.В. — №1. — с. 3-7.	Сенюк І.В. — №4. — с. 78-80.	Ярмола І.К. — №2. — с. 30-33.
Кайдалова А.В. — №4. — с. 65-67.	Сергеєва О.Ю. — №1. — с. 44-47;	Яковлева Л.В. — №2. — с. 50-53;
Калинют Т.Г. — №3. — с. 34-36.		№4. — с. 75-77;
Карпенко О.В. — №4. — с. 3-8.	№4. — с. 28-32.	
Карпушина С.А. — №3. — с. 13-16.	Середа Л.О. — №1. — с. 12-15.	№3. — с. 64-68;
Квітчата Г.І. — №2. — с. 54-58.	Середа О.В. — №1. — с. 12-15.	№4. — с. 68-70.
Кисличенко В.С. — №1. — с. 8-11.	Сидора Н.В. — №2. — с. 7-11.	Ярних Т.Г. — №4. — с. 53-56,
	Сидоренко Л.В. — №2. — с. 3-6.	c. 61-64.
№2. — с. 21-23;	Сілаєва Л.Ф. — №2. — с. 63-66;	
№4. — с. 17-20.	№3. — с. 4-8.	

ЗМІСТ

СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН	3
СИНТЕЗ ТА ВИВЧЕННЯ АНТИОКСИДАНТНОЇ АКТИВНОСТІ 8-R-АМИНО-1-БЕНЗИЛТЕОБРОМІНІВ Д.Г.Іванченко, М.І.Романенко, К.В.Александрова, Н.В.Крісанова, О.О.Мартинюк	3
РЕАКЦІЙНА ЗДАТНІСТЬ γ(R-БЕНЗОЛСУЛЬФОНІЛОКСАМІДО)-БУТАНОВИХ КИСЛОТ В.А.Георгійць, О.М.Свєчнікова, Н.І.Банний	7
ІДЕНТИФІКАЦІЯ ТА ХРОМАТОГРАФІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ НАСТОЙКИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ОРГАНІВ ДИХАННЯ Л.І.Вишневська	10
ІДЕНТИФІКАЦІЯ АЛКАЛОЇДІВ ЧИСТОТУ У М'ЯКІЙ ЛІКАРСЬКІЙ ФОРМІ Ю.С.Прокопенко, В.А.Георгійць, С.М.Губарь, Л.А.Ковпак	15
ІЗОЛЮВАННЯ АМІТРИПІЛІНУ З БІОЛОГІЧНОГО МАТЕРІАЛУ АМФІФІЛЬНИМИ РОЗЧИННИКАМИ С.В.Баюрка, С.А.Карпушина, В.С.Бондар	19
ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ	23
РОЗРОБКА СКЛАДУ НАСТОЙКИ "РАВІСОЛ" ДЛЯ ФАРМАКОТЕРАПІЇ АТЕРОСКЛЕРОЗУ С.І.Трутаев, О.І.Тихонов, О.С.Шпичак	23
РОЗРОБКА СКЛАДУ І ВИБІР ОПТИМАЛЬНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ ВІТАМІННОГО ГЕЛЮ ДЛЯ ДІТЕЙ С.М.Запорожська, І.І.Баранова, І.М.Грубник	27
РЕОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ГОМЕОПАТИЧНОЇ МАЗІ "АПІ-ДЕРМА" О.І.Тихонов, Н.А.Чорна	30
ВИЗНАЧЕННЯ НАСИПНОЇ ЩІЛЬНОСТІ СУМІШІ ЧАСТОК ІЗ РІЗНОЇ ЛІКАРСЬКОЇ РОСЛИНОЇ СИРОВИНИ М.М.Бойко, О.І.Зайцев	33
РОЗРОБКА СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ СИРОПУ "ПРОПОЛІС-ЛМ" Л.М.Унгурян, О.І.Тихонов	36
ОРГАНІЗАЦІЯ ТА ЕКОНОМІКА ФАРМАЦІЇ	41
ПОБУДОВА ІНТЕГРОВАНОЇ СИСТЕМИ ЯКОСТІ НА СУЧASNУМУ ФАРМАЦЕВТИЧНУМУ ПІДПРИЄМСТВІ. ПОВІДОМЛЕННЯ 2. ВИЗНАЧЕННЯ СТРУКТУРИ, ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКІВ ТА ВІДПОВІДАЛЬНОСТІ ЗА ПРОЦЕСИ СИСТЕМИ УПРАВЛІННЯ ЯКІСТЮ О.А.Шестopal, Ю.В.Підпружников	41
ФАРМАКОЕКОНОМІЧНІ АСПЕКТИ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ПІӨЛОНЕФРІТ В.М.Лісовий, Т.І.Єрмоленко, Г.О.Сирова	46
КЛІНІЧНО-ЕКОНОМІЧНИЙ АНАЛІЗ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ А.С.Немченко, М.В.Подгайна	50
ПОРІВНЯННЯ ОПТОВИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПІДПРИЄМСТВ З ВИКОРИСТАННЯМ БІНАРНИХ ОЦІНOK ПАРАМЕТРІВ ЛОГІСТИЧНОГО ОБСЛУГОВУВАННЯ АПТЕЧНИХ ЗАКЛАДІВ Л.П.Дорохова	54
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ФАРМАКОЛОГІЯ	58
ВПЛИВ ГЛЮКОЗАМІНУ ГІДРОХЛОРИДУ НА ПЕРЕБІГ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ГЕСТОЗІ У ЩУРІВ Г.В.Зайченко	58
НОВИЙ НАПРЯМОК У РОЗРОБЦІ ЛІКІВ — ХІМІЧНА МОДИФІКАЦІЯ ГЕННО-ІНЖЕНЕРНИХ БІЛКОВИХ ЛІКІВ ТА ВАКЦИННИХ АНТИГЕНІВ Н.П.Волянська, А.В.Мартинов	63
ДОСЛІДЖЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ І ДІУРЕТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ АМОНІЙНИХ СОЛЕЙ 1,7-ДІ- ТА 1,3,7-ТРИМЕТИЛІДАЗО[1,2-ғ]ІКСАНТИНІЛ-8-ОЦТОВОЇ КИСЛОТИ В.І.Корніenko, Б.А.Самура, Н.І.Романенко, М.В.Глущенко	67
СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ N-[2-R-3-(R'-ФЕНІЛ)АЛІЛІДЕН]-N'-(ЗН-ХІНАЗОЛІН-4-ІЛІДЕН)ГІДРАЗОНІВ. ПОВІДОМЛЕННЯ 2. N-[2-R-3-(R'-ФЕНІЛ)АЛІЛІДЕН]-N'-(ЗН-ХІНАЗОЛІН-4-ІЛІДЕН)ГІДРАЗОНИ — ПРОТИСУДОМНІ СПОЛУКИ З АНТИОКСИДАНТНОЮ АКТИВНІСТЮ І.Ф.Беленічев, С.І.Коваленко, І.В.Сидорова, О.В.Карпенко, Н.О.Нестерова	71
ДОСЛІДЖЕННЯ УЛЬЦЕРОГЕННОЇ ДІЇ БУТАКСАНУ О.О.Дроздова, Н.Б.Бурд	75
ВПЛИВ ЗБОРІВ З ОЖИНОЮ СИЗОЮ НА КРОВООБІГ І ДИХАННЯ І.А.Довженок	78
АВТОРСЬКИЙ ПОКАЖЧИК СТАТЕЙ ЖУРНАЛУ "ВІСНИК ФАРМАЦІЇ" ЗА 2008 РІК	82

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

Свідоцтво про реєстрацію КВ №1489 від 16.06.1995 р.

Підписано до друку 03.03.2009 р. Формат 60x84 1/8. Папір офсетний. Друк ризографія.
Умовн. друк. арк. 10,23. Обліков.-вид.арк. 11,87. Тираж 160 прим.

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

СОДЕРЖАНИЕ

СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ 8-Р-АМИНО-1-БЕНЗИЛТЕОБРОМИНОВ	
Д.Г.Иванченко, Н.И.Романенко, Е.В.Александрова, Н.В.Крисanova, О.А.Мартынюк	3
РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ γ (Р-БЕНЗОЛСУЛЬФОНИЛОКСАМИДО)-БУТАНОВЫХ КИСЛОТ	
В.А.Георгиинц, Е.Н.Свечникова, Н.И.Банная, И.П.Банный	7
ИДЕНТИФИКАЦИЯ И ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НАСТОЙКИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ	
Л.И.Вишневская	10
ИДЕНТИФИКАЦИЯ АЛКАЛОИДОВ ЧИСТОТЕЛА В МЯГКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЕ	
Ю.С.Прокопенко, В.А.Георгиинц, С.Н.Губарь, Л.А.Ковпак	15
ИЗОЛИРОВАНИЕ АМИТРИПТИЛИНА ИЗ БИОЛОГИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА АМФИФИЛЬНЫМИ РАСТВОРИТЕЛЯМИ	
С.В.Баюрка, С.А.Карпушина, В.С.Бондарь	19
РАЗРАБОТКА СОСТАВА НАСТОЙКИ "РАВИСОЛ" ДЛЯ ФАРМАКОТЕРАПИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА	
С.И.Трутаев, А.И.Тихонов, О.С.Шпичак	23
РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОЙ ТЕХНОЛОГИИ ВИТАМИННОГО ГЕЛЯ ДЛЯ ДЕТЕЙ	
С.Н.Запорожская, И.И.Баранова, И.М.Грубник	27
РЕОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ГОМЕОПАТИЧЕСКОЙ МАЗИ "АПИ-ДЕРМА"	
А.И.Тихонов, Н.А.Черная	30
ОПРЕДЕЛЕНИЕ НАСЫПНОЙ ПЛОТНОСТИ СМЕСИ ЧАСТИЦ ИЗ РАЗНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ	
М.М.Бойко, А.И.Зайцев	33
РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ СИРОПА "ПРОПОЛИС-ЛМ"	
Л.М.Унгурян, А.И.Тихонов	36
ПОСТРОЕНИЕ ИНТЕГРИРОВАННОЙ СИСТЕМЫ КАЧЕСТВА НА СОВРЕМЕННОМ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ПРЕДПРИЯТИИ. СООБЩЕНИЕ 2. ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТРУКТУРЫ, ВЗАЙМОСВЯЗЕЙ И ОТВЕТСТВЕННОСТИ ЗА ПРОЦЕССЫ СИСТЕМЫ УПРАВЛЕНИЯ КАЧЕСТВОМ	
О.А.Шестopal, Ю.В.Подружников	41
ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ПИЕЛОНЕФРИТОМ	
В.Н.Лесовой, Т.И.Ермоленко, А.О.Сыровая	46
КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	
А.С.Немченко, М.В.Подгайная	50
СРАВНЕНИЕ ОПТОВЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕДПРИЯТИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ БИНАРНЫХ ОЦЕНOK ПАРАМЕТРОВ ЛОГИСТИЧЕСКОГО ОБСЛУЖИВАНИЯ АПТЕЧНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ	
Л.П.Дорохова	54
ВЛИЯНИЕ ГЛЮКОЗАМИНА ГИДРОХЛОРИДА НА ТЕЧЕНИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГЕСТОЗЕ У КРЫС	
А.В.Зайченко	58
НОВОЕ НАПРАВЛЕНИЕ В РАЗРАБОТКЕ ЛЕКАРСТВ — ХИМИЧЕСКАЯ МОДИФИКАЦИЯ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫХ БЕЛКОВЫХ ПРЕПАРАТОВ И ВАКЦИННЫХ АНТИГЕНОВ	
Н.П.Волянская, А.В.Мартынов	63
ИССЛЕДОВАНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ И ДИУРЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ АММОНИЙНЫХ СОЛЕЙ 1,7-ДИ- И 1,3,7-ТРИМЕТИЛИМИДАЗО[1,2- <i>f</i>] КСАНТИНИЛ-8-УКСУСНОЙ КИСЛОТЫ	
В.И.Корниенко, Б.А.Самура, Н.И.Романенко, М.В.Глушченко	67
СИНТЕЗ, ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА N-[2-R-3-(R'-ФЕНИЛ)АЛЛИЛДЕН]- N'-(3Н-ХИНАЗОЛИН-4-ИЛИДЕН)ГИДРАЗОНОВ. СООБЩЕНИЕ 2. N-[2-R-3-(R'-ФЕНИЛ)АЛЛИЛДЕН]- N'-(3Н-ХИНАЗОЛИН-4-ИЛИДЕН)ГИДРАЗОНЫ — С АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТЬЮ	
И.Ф.Беленичев, С.И.Коваленко, И.В.Сидорова, А.В.Карпенко, Н.А.Нестерова	71
ИЗУЧЕНИЕ УЛЬЦЕРОГЕННОГО ДЕЙСТВИЯ БУТАКСАНА	
Е.А.Дроздова, Н.Б.Бурд	75
ВЛИЯНИЕ СБОРОВ С ЕЖЕВИКОЙ СИЗОЙ НА КРОВООБРАЩЕНИЕ И ДЫХАНИЕ	
И.А.Довженок	78

CONTENTS

SYNTHESIS AND STUDYING ANTIOXIDATIVE ACTIONS OF 8-R-AMINO-1-BENZYLNEOBROMINES	
D.G.Ivanchenko, N.I.Romanenko, E.V.Aleksandrova, N.V.Krisanova, O.A.Martynyuk	3
REACTION CAPACITI γ (R-PHENYLSULFONYLOXAMIDO)- BUTANOIC ACIDS	
V.A.Georgiyants, Ye.N.Svechnikova, N.I.Bannaya, I.P.Banny	7
IDENTIFICATION AND CHROMATOGRAPHIC INVESTIGATION OF THE TINCTURE FOR TREATING RESPIRATORY ORGANS	
L.I.Vishnevskaya	10
IDENTIFICATION OF CELANDINE ALKALOIDS IN THE SOFT MEDICINAL FORM	
Yu.S.Prokopenco, V.A.Georgiyants, S.N.Gubar, L.A.Kovpak	15
ISOLATION OF AMITRIPTYLINE FROM THE BIOLOGICAL MATERIAL BY AMPHIPHILIC SOLVENTS	
S.V.Bayurka, S.A.Karpushina, V.S.Bondar	19
DEVELOPMENT OF "RAVISOL" TINCTURE COMPOSITION FOR PHARMACOTHERAPY OF ATHEROSCLEROSIS	
S.I.Trutaev, A.I.Tikhonov, O.S.Shipchak	23
DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION AND CHOICE OF OPTIMAL TECHNOLOGY OF VITAMIN GEL FOR CHILDREN	
S.N.Zaporozhskaya, I.I.Baranova, I.M.Grubnik	27
THE RHEOLOGICAL RESEARCH OF "API-DERMA" НОМОЕРАПИЧЕСКОЙ МАЗИ	
A.I.Tikhonov, N.A.Chornaya	30
DETERMINATION OF THE BULK DENSITY OF THE PARTICLES MIXTURE FROM DIFFERENT PLANT RAW MATERIAL	
M.M.Boyko, A.I.Zaytsev	33
DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION AND FORMULATION OF "PROPOLIS-LM" SYRUP	
L.M.Unguryan, A.I.Tikhonov	36
DEVELOPMENT OF THE INTEGRATED QUALITY SYSTEM AT THE MODERN PHARMACEUTICAL ENTERPRISE. STATEMENT 2. DETERMINATION OF THE STRUCTURE, INTERRELATIONSHIPS AND RESPONSIBILITIES FOR PROCEDURES OF THE QUALITY MANAGEMENT SYSTEM	
O.A.Shestopal, Yu.V.Podpruzhnikov	41
THE PHARMACOECONOMICAL ASPECTS IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH PYELONEPHRITIS	
V.N.Lesovoy, T.I.Yermolenko, A.O.Syrovaya	46
CLINICALAND ECONOMICAL ANALYSIS OF PHARMACEUTICAL PROVIDING OF THE PATIENTS WITH BREAST CANCER	
A.S.Nemchenko, M.V.Podgaynaya	50
COMPARISON OF THE WHOLESALE PHARMACEUTICAL ENTERPRISES USING BINARY ESTIMATIONS OF LOGISTICAL SERVICE PARAMETERS OF PHARMACIES	
L.P.Dorokhova	54
THE INFLUENCE OF GLUCOSAMINE HYDROCHLORIDE ON ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN EXPERIMENTAL GESTOSIS IN RATS	
A.V.Zaychenko	58
THE NEW DIRECTION IN DRUG DEVELOPMENT — CHEMICAL MODIFICATION OF GENE-ENGINEERED PROTEINOUS DRUGS AND VACCINES	
N.P.Volyanskaya, A.V.Martynov	63
THE STUDY OF THE ACUTE TOXICITY AND DIUREtic ACTIVITY OF AMMONIUM SALTS OF 1,7-DI- AND 1,3,7-TRIMETHYLIIMIDAZO[1,2- <i>f</i>] XANTHINYl-8-ACETIC ACID	
V.I.Kornienko, B.A.Samura, N.I.Romanenko, M.V.Glushchenko	67
THE SYNTHESIS, PHYSICAL AND CHEMICAL AND BIOLOGICAL PROPERTIES OF N-[2-R-3-(R'-ФЕНИЛ)АЛЛИЛДЕН]- N'-(3Н-ХИНАЗОЛИН-4-ЛДЕНЕ)ГИДРАЗОНЫ. REPORT 2. N-[2-R-3-(R'-ФЕНИЛ)АЛЛИЛДЕН]- N'-(3Н-ХИНАЗОЛИН-4-ЛДЕНЕ)ГИДРАЗОНЫ — АNTICONVULSANTS WITH THE ANTIOXIDATIVE ACTIVITY	
I.F.Belenichev, S.I.Kovalenko, I.V.Sidorova, A.V.Karpenko, N.A.Nesterova	71
INVESTIGATION OF THE ULCEROGENIC ACTION OF BUTAXAN	
Ye.A.Drozdova, N.B.Burd	75
THE INFLUENCE OF COLLECTIONS WITH BLACKBERRIES ON THE BLOOD CIRCULATION AND RESPIRATION	
I.A.Dovzhenok	78