

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ВІСНИК ФАРМАЦІЇ



NEWS OF PHARMACY

№4(56)2008

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 та лікарської рослинної сировини, розглянуті окремі напрямки досліджень організації та економіки фармації, представлені роботи з експериментальної фармакології, висвітлені питання технології лікарських препаратів.

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

Рекомендовано Вчену радою Національного фармацевтичного університету (протокол №4 від 27.11.2008 р.)

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

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

СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН

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

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

С.І. Коваленко, Н.О. Нестерова, О.В. Карпенко

Запорізький державний медичний університет

Розроблені препаративні методи синтезу і одержано ряд N-[2-R-3-(R'-феніл)аліліден]-N'-(3H-хіазолін-4-іліден)гідразонів. За допомогою фізико-хімічних методів (УФ-, ІЧ-, ПМР- та хромато-мас- та мас-спектрів) доведено, що зазначені сполуки у кристалічному стані у різних розчинниках існують у вигляді гідразонів 3,4-дигідрохіазоліну. Теоретично обґрунтовано та доведено, що N-[2-R-3-(R'-феніл)аліліден]-N'-(3H-хіазолін-4-іліден)гідразони у розчинниках та газовій фазі існують як суміш геометричних ізомерів з переважним існуванням Z-анти-транс-ізомеру.

Заміщені 4-гідразинохіазоліну — ефективні бінуклеофільні синтони в останні роки активно досліджуються як вихідні реагенти для синтезу функціональних похідних та формування нових різноманітних гетероциклічних систем і представляють інтерес як потенційні лікарські засоби [1, 3-7, 10-14, 17, 19-21, 23, 24]. Відомо, що для заміщених 4-гідразинохіазоліну та продуктів їх взаємодії з карбонільними сполуками (гідразонами) характерна просторова ізомерія та прототропна таутомерія, але відомості щодо цього питання стислі і наведені у незначній кількості робіт [3, 8, 16, 18]. Виходячи з цього, таутомерія та ізомерія положення у гідразиновому фрагменті хіазоліну потребує більш детального вивчення з використанням фізико-хімічних методів аналізу.

Метою даного дослідження є розробка методів синтезу, вивчення прототропної таутомерії та геометричної ізомерії N-[2-R-3-(R'-феніл)аліліден]-N'-(3H-хіазолін-4-іліден)гідразинів за допомогою спектральних методів.

N-[2-R-3-(R'-Феніл)аліліден]-N'-(3H-хіазолін-4-іліден)гідразони (**1.1-1.5**) одержані конденсацією (3H-хіазолін-4-іліден)гідразину (**1.0**) з коричним альдегідом та його заміщеними у середовищі легкокиплячого розчинника (метанолу, етанолу, ізопропанолу). Зазначена реакція перебігає стехіометрично і не потребує кислотного катализу (схема).

Синтезовані сполуки — жовті (**1.1-1.3, 1.5**), червоні (**1.4**) кристалічні речовини, розчинні у спиртах, діоксані, ДМФА, нерозчинні у воді, за винятком сполук **1.1, 1.2** — важко розчинні у воді. Для аналізу очищені кристалізацією з етанолу (**1.3**), пропанолу-2 (**1.1, 1.2**), діоксану (**1.5**) та ДМФА (**1.4**). Будова синтезованих сполук доведена елементним аналізом, УФ-, ІЧ-, ПМР-, хроматомас-спектрами, а індивідуальність — тонкошаровою хроматографією (табл. 1, 2).

Результати досліджень показали, що для гідразонів (3H-хіазолін-4-іліден)гідразину (**1.1-1.5**) як сполук із ненасиченими подвійними етиленовими та азометиновими зв'язками, окрім прототропної таутомерії, можлива і геометрична ізомерія, а також нерозривно пов'язані з цією ізомерією питання рівноваги [8, 10], що визначається як будовою гетероциклу, так і природою розчинника [3, 16].

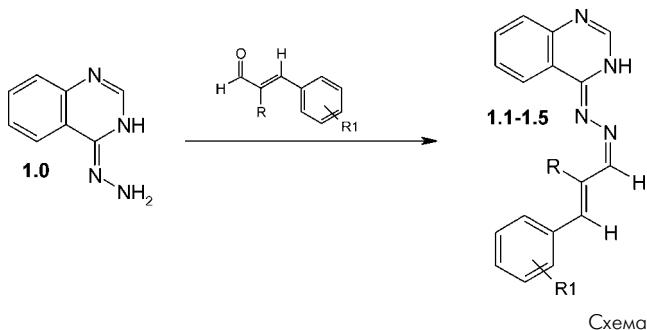
Так, ІЧ-спектри сполук **1.1-1.5** характеризуються широкою смugoю валентних коливань асociйованої ν_{NH_2} при $3600\text{-}3320 \text{ cm}^{-1}$ та ν_{NH} при $3250\text{-}2950 \text{ cm}^{-1}$, що суттєво відрізняє їх від вихідної сполуки (**1.0**) [3, 10]. Широкі смуги валентних коливань у межах $1650\text{-}1396 \text{ cm}^{-1}$ високої інтенсивності проявляються внаслідок наявності у молекулі супряжених зв'язків ($\nu_{\text{N=CH}} \text{ i } \nu_{\text{C=NH}}$). Крім того, для даних сполук у ділянці середньої

Таблиця 1

N-[2-R-3-(R'-Феніл)-аліліден]-N'-(3Н-хіазолін-4-іліден)гідразони (1.1-1.5)

№ сполуки	R	R ¹	Т.пл., °C	Вихід, %	Знайдено: N, %	Емпірична формула	Вирахувано: N, %	R _f × 100**
1.1	H	H	174-176	78,5	20,61	C ₁₇ H ₁₄ N ₄	20,43	49,1
1.2	CH ₃	H	234-236	73,6	19,58	C ₁₈ H ₁₆ N ₄	19,43	53,8
1.3	Br	H	122-124	73,7	15,91	C ₁₇ H ₁₃ BrN ₄	15,86	48,15
1.4	Cl	4-NO ₂	196-198	81,9	20,03	C ₁₇ H ₁₂ ClN ₅ O ₂	19,80	52,6
1.5	H	2-NO ₂	180-182	76,6	21,85	C ₁₇ H ₁₃ N ₅ O ₂	21,93	68,8

Примітка: * — властивості сполуки **1.1** відповідають літературним даним [15]; ** — R_f × 100 синтезованих сполук визначені у системах розчинників: хлороформ-бутанол (92:8) — сполука **1.1**, **1.2**; етанол-оцтова кислота-вода (19:2:1) — **1.5**; оцтова кислота-вода (1:2) — **1.3**; формамід-вода (1:1) — **1.4**.



області спектра реєструються деформаційні коливання у межах 650-720 см⁻¹ та 940-1030 см⁻¹, які можуть бути пояснені існуванням геометричної ізомерії у зазначених сполук [8].

Результати досліджень УФ-спектрів сполук **1.1-1.5** показали, що вони подібні до спектрів відповідних N-ариліден-N'-(3Н-хіазолін-4-іліден)гідразонів і мають максимуми поглинання, характерні для гідразонів ароматичних альдегідів ($\lambda_{1\max} = 220$ нм (lg_e 6.18), $\lambda_{2\max} = 280-288$ нм (lg_e 6.19-6.20), $\lambda_{3\max} = 358-368$ нм (lg_e 6.07-6.25)) [10]. Необхідно відмітити, що у сполук **1.1**, **1.2** спостерігається накладання на основний спектр субспектра з незначним батохромним зсувом на 12-22 нм при $\lambda_{2\max}$ та гіпсохромним зсувом на 12-32 нм при $\lambda_{3\max}$. Накладання субспектра на основний спектр в етанолі, на нашу думку, пояснюється наявністю геометричних ізомерів у синтезованих сполук (**1.1-1.5**). Проведена багаторазова перекристалізація і тонкошарова хроматографія сполук (**1.1-1.5**) з врахуванням того, що вони характеризуються як суміші ізомерів, показали, що на хроматограмах досліджених сполук спостерігається лише одна пляма або коефіцієнти розподілення їх дуже близькі. Подальше дослідження УФ-спектрів сполук **1.1**, **1.2** у розчинах кислот (0,1 М HCl, 0,05 М H₂SO₄) показало, що вони мають максимуми поглинання при 294-296 нм (lg_e 6.39) та 370 нм (lg_e 6.09-6.13) і без накладання субспектра. На відміну від спектрів 4-гідразинохіазоліну (**1.0**) та спектрів N-ариліден-N'-(3Н-хіазолін-4-іліден)гідразонів у розчинах кислот зазначені спекtri мають

незначний батохромний (2-8 нм) зсув у бік довговільової частини спектра та незначне підвищення інтенсивності, що вказує на їх аналогічну будову [10]. Таким чином, згідно з даними УФ-спектрів можна зробити висновок, що сполуки **1.1-1.5** існують у вигляді суміші геометричних (*анти*-, *син*-) ізомерів, а не прототропних таутомерів.

Для більш детального вивчення даного питання нами досліджені ПМР-спектри синтезованих сполук (**1.1-1.5**, табл. 2). Як показали результати досліджень, у ПМР-спектрах спостерігається подвоєння сигналів, яке зумовлено існуванням у розчині двох геометричних ізомерів. Сигнал протону З положення хіазоліну проявляється в slabkому полі у вигляді широкого синглету (13.52-11.53 м.д.), що підтверджує їх існування у вигляді гідразонів 3,4-дигідрохіазоліну [3, 10, 16]. Характеристичним для синтезованих речовин є подвоєний сигнал азометинового протону, який спостерігається при 8.6/8.3 м.ч. у вигляді синглету або дублету. Хімічний зсув зазначеного протону у більш сильні поля до 8.3 м.ч., на нашу думку, також підтверджує ізомерію зазначених сполук. Крім того, для них характерне відповідне розщеплення протонів хіазолінового циклу (табл. 2) [3-7, 18-20]. Протони фенільної групи утворюють триплети або дублети, які в залежності від замісників (**1.4**, 4-NO₂) проявляються у більш slabкому полі (д., 8.31 м.ч.; д. 8.12 м.ч.). Сигнали протонів -CH=CH-зв'язку для сполуки **1.1** проявляються у вигляді триплету (7.17 м.ч.) та дублету (7.12 м.ч.) з відповідними константами розщеплення (15,93; 18,18 Гц). Необхідно відмітити, що дублет протону (CH=CH-C₆H₅) подвоюється за рахунок дальньої спін-спінової взаємодії у супряженій системі. Введення до фенільного фрагменту молекули сильного електроноакцепторного замісника (2-NO₂, **1.5**) приводить до значного екранування протонів етиленового залишку, і за рахунок цього дублет зміщується у більш slabке поле (7.49 м.ч.) відносно триплету (7.21 м.ч.) і характеризується *транс*-константою (17,39 Гц). Крім того, для сполуки **1.2**

Таблиця 2

Хромато-мас-спектри N-[2-R-3-(R'-феніл)-аліліден]-N'-(3Н-хіазолін-4-іліден)гідразонів (1.1-1.5)

№ сполуки	1H ПМР-спектри, (δ , м.д., J , Гц)	Хромато-мас-спектри*			Хромато- мас-спектри**									
		час виходу (хв)	m/z, I (%)	співвідношення ізомерів (%)	час виходу (хв)	[MH] ⁺	співвідношення ізомерів (%)							
1.1	11,72/11,53 (с., ушир., 1Н, 3-NH), 8,64/8,32 (д., 1Н, -CH=N-), 8,32/8,14 (д., 1Н, H ³ хін.), 7,8 (с., 1Н, H ² хін.), 7,8/7,65 (т., 1Н, H ¹ хін.), 7,6 (д., 1Н, H ⁶ фен.), 7,48 (д., 1Н, H ⁵ хін.), 7,42 (т., 3Н, H ³ , H ⁴ , H ⁵ фен.), 7,36 (т., 1Н, H ¹ хін.), 7,18 (т., 1Н, -CH=CH-, J=15,93), 7,12 (д., 1Н, -CH=CН-, J=18,18)	14,477	274 (61,54); 258 (19,23); 246 (23,08); 197 (100); 171 (62,5); 129 (63,46); 115 (63,46); 103 (63,46); 90 (16,35); 76 (30,77); 63 (13,46); 51 (17,31); 39 (9,6)	87,59/12,41	0,993	275,1; 276,1	87.67/12.33							
		11,918	274 (9,6); 246 (100); 232 (8,65); 218 (6,73); 205 (15,38); 179 (10,58); 170 (33,65); 144 (22,12); 129 (31,73); 115 (19,23); 102 (38,46); 91 (13,46); 75 (19,23); 65 (9,6); 51 (15,4); 39 (9,6%)		1,043									
1.2	13,52/13,35 (с., ушир., 1Н, 3-NH), 8,65/8,52 (м., 2Н, CH=N-, H ⁸ хін.), 7,97 (с., 1Н, H ¹ хін.), 7,84 (т., 1Н, H ¹ хін.), 7,71 (д., 1Н, H ⁵ хін.), 7,55 (д., 2Н, H ² , H ⁶ фен.), 7,47 (т., 3Н, H ³ , H ⁴ , H ⁵ фен.), 7,39 (т., 1Н, H ⁶ хін.), 7,21/7,09 (с., 1Н, -C(CH ₃)=CH-), 2,29 (с., 3Н, -CH ₃)	14,478	288 (56,73); 272 (18,27); 260 (14,42); 246 (10,58); 211 (100); 197 (5,77); 184 (7,69); 171 (98,9); 159 (14,42); 145 (69,23); 129 (69,23); 115 (71,15); 103 (42,37); 91 (30,77); 83 (26,92); 75 (25,96); 63 (14,42); 51 (16,35); 39 (14,42)	87,68/12,32	0,996	288,0; 289,0	87.74/12.26							
		12,020	288 (10,15); 285 (100); 271 (11,43), 261 (33,33); 246 (63,81); 232 (9,52); 218 (13,33); 205 (12,38); 184 (9,52); 170 (9,52); 157 (31,43); 145 (15,24); 129 (66,67); 115 (35,24); 102 (80,95); 91 (27,62); 77 (32,28); 65 (9,52); 51 (28,57); 39 (12,38)	1,002	0,861 0,889	354,2 355,2	89.527/10.473							
1.3	12,3 (с., ушир., 1Н, 3-NH), 8,64/8,44 (с., 1Н, CH=N-), 8,29 (д., 1Н, H ⁸ хін.), 8,19 (д., 2Н, H ² , H ⁶ фен.), 8,02 (с., 1Н, H ² хін.), 7,92 (т., 3Н, H ³ , H ⁴ , H ⁵ фен.), 7,76 (т., 1Н, H ¹ хін.), 7,66 (с., 1Н, -C(Br)=CH-), 7,62 (д., 1Н, H ² хін.), 7,50 (т., 1Н, H ⁶ хін.)	—	—											
		—	—		0,678 0,769	354,0; 356,0	88.527/11.473							
1.4	12,1 (с., ушир., 1Н, 3-NH), 8,64/8,48 (с., 1Н, CH=N-), 8,31 (д., 2Н, H ³ , H ⁵ фен.), 8,25 (д., 1Н, H ⁸ хін.), 8,12 (д., 2Н, H ² , H ⁶ фен.), 7,81 (с., 1Н, H ² хін.), 7,76 (т., 1Н, H ¹ хін.), 7,69 (с., 1Н, -C(Cl)=CH-), 7,62 (д., 1Н, H ⁵ хін.), 7,56 (т., 1Н, H ⁶ хін.)													
1.5	12,1 (с., ушир., 1Н, 3-NH), 8,52 (д., 1Н, CH=N-), 8,45-8,23 (м., 3Н, H ³ , H ⁶ фен., H ⁸ хін.), 8,04 (д., 2Н, H ⁴ , H ⁵ , фен.) 7,98 (с., 1Н, H ² хін.), 7,80 (т., 1Н, H ¹ хін.), 7,72 (д., 1Н, H ⁵ хін.), 7,64 (т., 1Н, H ⁶ хін.), 7,49 (д., 1Н, -CH=CH-, J=17,39), 7,21 (Гц) (т., 1Н, -CH=CН-, J=15,21)	—	—	0,619 0,648	320,0	87.996/12.004								

Примітка: * — мас-спектр — іонізація — електронний удар, 70 еВ;

** — мас-спектр — хімічна іонізація при атмосферному тиску.

характерний сигнал у вигляді синглету при 2.29 м.ч., який однозначно характеризує метильну групу. Таким чином, синтезовані сполуки (1.1-1.5) зберігають трансоїдну конфігурацію по фенілаліліденовому (*транс*-ізомерія коричних альдегідів) залишку, а подвоєння сигналів протонів у молекулі можна пояснити *анти*- та *син*-ізомерією по азометиновому зв’язку.

Для доведення вкладу *анти*- або *син*-ізомерів у сполуки 1.1-1.5 нами в подальшому проведено детальне вивчення хромато-мас-спектрів (хімічна іонізація при атмосферному тиску). Необхідно відмітити, що синтезовані сполуки характеризуються високоінтенсивними піками квазимолекулярних іонів [MH]⁺. Крім того, час виходу з колонки продуктів значно відрізняється, що вказує на відсутність прототропної таутomerії (час існування таутомерів 10⁻⁵-10⁻⁷ с) [9], і дає мож-

ливість підтверджувати геометричну ізомерію для сполук 1.1-1.5. Як показали результати досліджень (табл. 2), зазначені сполуки дійсно мають таутомери у співвідношенні 88-87% до 13-12%.

На наступному етапі нами проведені квантово-хімічні розрахунки деяких характеристик сполуки 1.1 для вивчення найвигіднішого в енергетичному плані геометричного ізомеру (табл. 3) [2]. Крім того, нами враховувалися дані рентгеноструктурного аналізу N-(n-бромбензиліден)-N'-(3Н-хіазолін-4-іліден)гідразину, у якого діазобутадіеноївий фрагмент молекули C(8)=N(3)-N(4)=C(9) має трансоїдну конформацію (торсійний кут C(8)-N(3)-N(4)-C(9) -176.7(7) $^{\circ}$), а n-бромфенільний замісник та зв’язок N(3)-N(4) знаходяться в Z-конфігурації відносно подвійного зв’язку N(4)=C(9) (торсійний кут N(3)-N(4)-C(9)-C(10) — 178.9(7) $^{\circ}$) [3, 10]. Результати розрахунків з оптимізацією

Таблиця 3

Квантово-хімічні розрахунки геометричних ізомерів сполуки 1.1

Геометричні ізомери	Загальна енергія, ккал/моль	Енергія зв'язування, ккал/моль	Теплота утворення, ккал/моль
<i>Z</i> -анти-транс (A)	-73655.34106	-3940,83113	145,726869
<i>Z</i> -син-транс (B)	-73658.07189	-3943,56196	142,99603

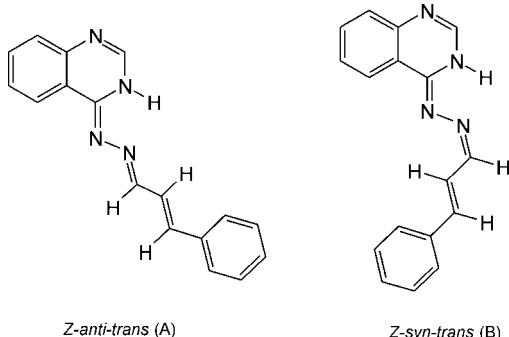
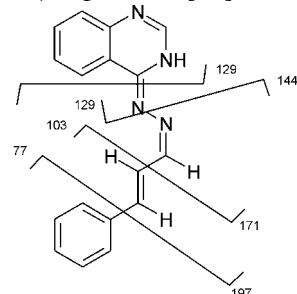


Рис. Можливі геометричні ізомери сполуки 1.1 навколо азометинового зв'язку (оптимізація молекули за допомогою методу AM1).

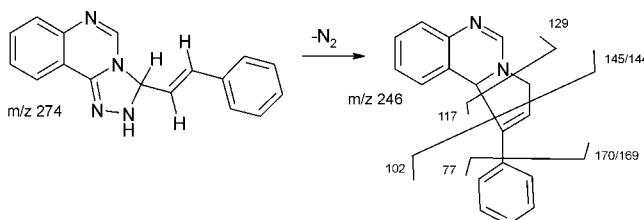
геометрії молекули для сполуки 1.1 показали, що найбільш енергетично стабільним є ізомер з подібною геометрією молекули.

Крім того, результати розрахунків (табл. 3) показують, що значної різниці поміж параметрами геометричних ізомерів сполуки 1.1 не спостерігається, тобто енергія їх взаємопереходу низька. Це підтверджує, що синтезовані сполуки існують у динамічній рівновазі як анти-, син-ізомери відносно азометинового зв'язку. Розділити дані геометричні ізомери не вдалося, що на нашу думку, пов'язано із незначним енергетичним бар'єром поміж ними. З урахуванням даних ПМР-спектрів, рентгеноструктурного аналізу та квантово-хімічних розрахунків існування геометричних ізомерів (анти/син) можливе тільки за азометиновим фрагментом молекули, тобто фенілаліліденовий замісник та зв'язок N(3)-N(4) можуть знаходитися в анти-або син-конфігурації відносно подвійного азометинового зв'язку [8].

Детальне вивчення хромато-мас-спектрів (електронний удар — 70 еВ) підтвердило, що ізомери з різним часом виходу мають різну фрагментацію іонів. Мас-спектр (табл. 3) *Z*-анти-транс-(A)-ізомеру (час виходу 14.47 хв) характеризуються піком молекулярного іону з m/z 274 (100%), який має фрагментацію, подібну до N-ариліден-N'-(3H-хіназолін-4-іліден)гідразонів [10].



Тоді як геометрія молекули *Z*-син-транс-(B)-ізомеру дозволяє (полегшує) внутрішньомолекулярну циклізацію у відповідний 3-стирил-2,3-дигідро[1,2,4]триазол[4,3-с]хіназолін з m/z 274 (9,6%), з якого в подальшому елімінується молекулярний азот і утворюється стабільний іон з m/z 246 (100%).



Таким чином, проведене дослідження показало, що N-[2-R-3-(R'-феніл)аліліден]-N'-(3H-хіназолін-4-іліден)гідразони (1.1-1.5) існують у вигляді суміші геометричних ізомерів. З урахуванням того, що енергія взаємопереходу ізомерів незначна, дані сполуки у розчинниках та газовій фазі існують як суміш геометричних ізомерів, серед яких переважає *Z*-анти-транс-ізомер. Рівновага даної системи визначається не тільки будовою молекули, а також природою розчинника.

Експериментальна частина

Вивчення деяких фізико-хімічних властивостей синтезованих сполук проводили згідно з методами, які наведені у Державній фармакопеї України (ДФУ, вид. 1). Температуру плавлення визначали капілярним способом (2.2.14) на приладі ПТП (М). Дані елементного аналізу на вміст азоту відповідають вирахуваним ($\pm 0,3\%$). Індивідуальність сполук визначали методом тонкошарової хроматографії на пластинках "Сорбфіл". Проявлення хроматограм здійснювали за допомогою УФ-променів.

УФ-спектри синтезованих сполук визначали на спектрофотометрі СФ-26 в етанолі, діоксані, ДМФА, 0,1 М натрію гідроксиді та 0,05 М сульфатній кислоті. ІЧ-спектри — у таблетках калію броміду (концентрація речовини 1%) на спектрофотометрі Specord M-80 в області 4000-500 cm^{-1} (умови сканування: щільова програма 3.0, постійна часу — $\tau = 3$ с, час сканування 33 хв). Таблетки готувались спільним розтиранням 200 мг калію броміду і 2 мг досліджуваної сполуки з наступним пресуванням. ПМР-спектри знімались на спектрофотометрі ядерного магнітного резонансу "Varian VXR-300", розчинник DMSO-d⁶, внутрішній стандарт — тетраметилсилан.

Хромато-мас-спектральні дослідження проводили на приладі Agilent 1100 Series LC/MSD Sys-

тем, хроматографічна колонка Eclipse XDB-C18 2,1 м × 30 мм. Спосіб іонізації — хімічна іонізація при атмосферному тиску. Хромато- мас-спектральний дослідження синтезованих сполук проводили також з використанням газорідинного хроматографа Hewlett Packard, колонка Hewlett Packard HP 5MS (30 м × 0,2 мм), товщина шару фази 0,33 мкм, газ-носій — гелій (1 мл/хв), дільник потоку 1:10, температура випарника — 280°C, градієнт температури від 150 до 280°C (25°C/хв). Mac-спектральний детектор HP 5890/5972 (Hewlett Packard), іонізація — електронний удар, 70 еВ.

Розрахунки електронних структур молекул проводили напівемпіричним методом AM1 (MOPAK 2000) з повною оптимізацією геометричної будови молекули для одержання значень енергій молекулярних орбіталей з використанням програми HyperChemR 6.0.

(3Н-Хіазолін-4-іліден)гідразин (1.0). Синтез сполуки 1.0 здійснено за відомими методами з константами, що відповідають даним літератури [15].

N-[2-R-3-(R'-Феніл)аліліден]-N'-(3Н-хіазолін-4-іліден)гідразони (1.1-1.5). До розчину 1,6 г (0,01 Моль)

(3Н-хіазолін-4-іліден)гідразину (1.0) в 20 мл спирту додають 0,01 Моль відповідного коричного альдегіду. Реакційну суміш нагрівають протягом 1 год. При використанні у реакції *o*-нітрокоричного та α -хлор-*n*-нітрокоричного альдегіду протягом перших 5 хв утворюється осад. Розчин охолоджують, утворені осади відфільтровують та сушать.

ВИСНОВКИ

1. Розроблено препаративні методи синтезу і одержано ряд N-[2-R-3-(R'-феніл)аліліден]-N'-(3Н-хіазолін-4-іліден)гідразонів.

2. За допомогою фізико-хімічних методів (УФ-, ІЧ-, ПМР- та хромато-мас-спектрів) доведено, що зазначені сполуки у кристалічному стані у більшості розчинників існують у вигляді гідразонів 3,4-дигідрохіазоліну.

3. Теоретично обґрунтовано та доведено, що N-[2-R-3-(R'-феніл)аліліден]-N'-(3Н-хіазолін-4-іліден)гідразони у розчинниках та газовій фазі існують як суміш геометричних ізомерів з переважанням *Z*-анти-*транс*-ізомеру.

ЛІТЕРАТУРА

1. Галиця В.В., Воскобойнік О.Ю., Кривошей О.В. та ін. // Медична хімія. — 2007. — Т. 9, №2. — С. 50-54.
2. Зейф А.П., Щеголєва Л.Н., Липунова Г.Н. и др. // ЖОХ. — 1970. — Т. 6, вип. 6. — С. 1332-1337.
3. Карпенко О.В., Нестерова Н.О., Воскобойнік О.Ю., Коваленко С.І. // Вопросы химии и хим. технол. — 2005. — №3. — 39-44.
4. Карпенко О.В., Коваленко С.І. // ЖОФХ. — 2005. — Т. 3, вип. 2 (10). — С. 47-54.
5. Карпенко О.В., Беленічев І.Ф., Коваленко С.І., Сидорова І.В. // Фармац. журн. — 2006. — №4. — С. 49-54.
6. Карпенко О.В., Коваленко С.І. // ЖОФХ. — 2005. — Т. 3, вип. 4 (12). — С. 61-69.
7. Карпенко О.В., Коваленко С.І. // ЖОФХ. — 2006. — Т. 4, вип. 2 (14). — С. 65-70.
8. Китаєв Ю.П., Бузькин Б.І. Гідразони. — М.: Наука, 1974. — 415 с.
9. Клюев Н.А., Бродський Е.С. // Рос. хим. журнал. (журн. Рос. хим. общ-ва им. Д.И.Менделеева). — 2002. — Т. XLVI, №4. — С. 57-63.
10. Нестерова Н.О. Синтез, фізико-хімічні і біологічні властивості похідних 4-гідразинохіазоліну: Автотеф. дис. ... канд. фармац. наук. — К., 2005. — 24 с.
11. Нестерова Н.О., Коваленко С.І., Карпенко О.В. та ін. // Фармац. журн. — 2004. — №6. — С. 79-83.
12. Сидорова І.В., Нестерова Н.О., Беленічев І.Ф. та ін. // Експеримент. фізіол. та біохім. — 2004. — №3. — С. 44-51.
13. Сидорова І.В., Нестерова Н.О., Беленічев І.Ф., Коваленко С.І. // Клінічна фармація. — 2005. — Т. 9, №1. — С. 35-40.
14. Abdel-Hamid S.G. // J. Indian Chem. Soc. — 1997. — Vol. 74. — P. 613.
15. Armarego W.L.F. // J. Applied Chem. — 1961. — Vol. 11, Part I. — P. 70-72.
16. Asano Asai // Yakugaku Zasshi. — 1958. — №78. — P. 450-454.
17. Bansal E., Ram T., Sharma S. et al. // Ind. J. Chem., Sect. B. — 2001. — Vol. 40. — P. 307.
18. El-Kerdawy M.M., Ismael A.M., Gineinah M.M. // J. Heterocycl. Chem. — 1990. — Vol. 27, №3. — P. 497-501.
19. Ibrahim S.S., Abdel-Halim A.M., Gabr Y. et al. // J. Chem. Res. (M). — 1997. — Vol. 5. — P. 154.
20. Karpenko A.V., Kovalenko S.I., Shishkina S.V., Shishkin O.V. // Monatshefte fuer Chemie — Chemical Monthly. — 2006. — Vol. 137, №12. — P. 1543-1549.
21. Karpenko O.V., Kovalenko S.I., Chekotylo O.O., Shyshkyna S.V. // Heterocycles. — 2007. — Vol. 71, Issue 3. — P. 619-626.
22. Kovalenko S.I., Karpenko A.V., Krivoshey O.V. et al. // Synthetic Communications. — 2007. — Vol. 37. — P. 3719-3727.

23. Shaban M.A.E., Taha M.A.M., Nasr A.Z. // *Heterocycl. Commun.* — 1998. — Vol. 4. — P. 473.
 24. Trepanier D.L., Sunder S. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1975. — Vol. 12. — 321 p.

УДК 615.31:547.856.1].012.1.07

СИНТЕЗ, ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА N-[2-R-3-(R'-ФЕНИЛ)АЛЛИЛИДЕН]-N'-(3Н-ХИНАЗОЛИН-4-ИЛИДЕН)ГИДРАЗОНОВ.
 СООБЩЕНИЕ 1. СИНТЕЗ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА N-[2-R-3-(R'-ФЕНИЛ)АЛЛИЛИДЕН]-N'-(3Н-ХИНАЗОЛИН-4-ИЛИДЕН)ГИДРАЗОНОВ

С.И.Коваленко, Н.А.Нестерова, А.В.Карпенко

Разработаны методы синтеза и получен ряд N-[2-R-3-(R'-фенил)аллилиден]-N'-(3H-хиназолин-4-илиден)гидразинов. С помощью физико-химических методов (УФ-, ИК-, ПМР- и масс-спектров) доказано, что указанные соединения в кристаллическом состоянии в большинстве растворителей существуют в виде гидразонов 3,4-дигидрохиназолина. Теоретически обосновано и доказано, что N-[2-R-3-(R'-фенил)аллилиден]-N'-(3H-хиназолин-4-илиден)гидразины в растворителях и газовой фазе существуют как смесь геометрических изомеров с преобладанием Z-анти-транс-изомера.

UDC 615.31:547.856.1].012.1.07

SYNTHESIS, PHYSICAL AND CHEMICAL AND BIOLOGICAL PROPERTIES OF N-[2-R-3-(R-PHENYL)ALLILYDEN]-N'-(3H-QUINAZOLINE-4-YLYDENE)HYDRAZONES. REPORT 1. SYNTHESIS AND PHYSICAL AND CHEMICAL PROPERTIES OF N-[2-R-3-(R-PHENYL)ALLILYDEN]-N'-(3H-QUINAZOLINE-4-YLYDENE)HYDRAZONES

S.I.Kovalenko, N.A.Nesterova, A.V.Karpenko

The methods of synthesis have been developed and a number of N-[2-R-3-(R'-phenyl)allilyden]-N'-(3H-quinazoline-4-yldene) hydrazones has been obtained. With the help of physical and chemical methods (UF-, IR-, PMR- and mass-spectra) the given compounds in the crystalline form have been proven to exist as hydrazones of 3,4-dihydroquinazolines in most solvents. It has been grounded theoretically and proven that N-[2-R-3-(R'-phenyl)allilyden]-N'-(3H-quinazoline-4-yldene)hydrazones in the solvents and the gas phase exist as a mixture of geometric isomers with the prevalence of Z-anti-trans-isomer.

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

УДК 543.42.062:535.24:615.214.24:547.82

ВИЯВЛЕННЯ ДЕКСТРОПРОПОКСИФЕНУ ТА ЙОГО МЕТАБОЛІТІВ МЕТОДОМ ХРОМАТОГРАФІЇ В ТОНКИХ ШАРАХ СОРБЕНТУ

Г.П.Петюнін, О.В.Хіжніченко

Харківська медична академія післядипломної освіти

Вивчена хроматографічна рухливість декстропропоксифену та його метаболіту в присутності інших наркотичних та лікарських засобів у багатьох хроматографічних системах розчинників. Встановлені найбільш селективні з них (гексан — ацетон — 25% розчин гідроксиду амонію (50:50:5) та метанол), які задовільно розділяють усі вищевказані препарати. Розроблена методика пропідготовки біологічного матеріалу для виявлення декстропропоксифену. Вивчені реактиви для візуалізації досліджуваних речовин. Встановлено, що реактив Маркі дозволяє надійно виявляти декстропропоксифен у присутності інших медикаментів.

З кожним роком в Україні зростає вживання лікарських засобів з нелікувальною метою. Одним з таких препаратів є комбінований аналгетик “Спазмолекс”, який містить парацетамол, дицикламіну гідрохлорид та наркотичний засіб — декстропропоксифен гідрохлорид. Останній являє собою альфа-(+)-4-диметиламіно-1,2-дифеніл-3-метил-2-бутанолпропіонат. Відомі випадки смертельних отруєнь внаслідок передозування декстропропоксифену [4, 5, 9]. Спазмолекс застосовується наркоманами як для досягнення стану наркотичного сп’яніння, так і для купірування абстинентного синдрому, до якого призводить вживання ацетильованого опію та трамадолу [2]. В організмі людини декстропропоксифен активно метаболізує, утворюючи глукuronід та нордекстропропоксифен. З сечею виводиться лише 5% незміненої речовини. У хіміко-токсикологічному відношенні декстропропоксифен та нордекстропропоксифен вивчені недостатньо.

Метою даної роботи є розробка методу пропідготовки біологічного матеріалу та виявлення декстропропоксифену методом тонкошарової хроматографії в присутності інших наркотичних та лікарських засобів, в комбінації з якими він вживається.

Експериментальна частина

Пробопідготовка

Дослідження проводили з сечею пацієнтів, які приймали декстропропоксифен у терапевтичній дозі.

а) Сечу (50 мл) підкисляли 10% хлороводневою кислотою до pH=2-3 та проводили однократну екстракцію 50 мл діетилового ефіру. Ефірний шар відкидали, а до водної фази додавали 25% розчин гідроксиду амонію до pH=9-10 та двічі екстрагували 25 мл хлороформу. Об’єднані хлороформні вилучення упарювали при кімнатній температурі до об’єму 5 мл та досліджували.

б) До 50 мл сечі додавали 5 мл концентрованої хлороводневої кислоти та витримували суміш протягом 30 хв на киплячій водяній бані. Після охолодження проводили екстракцію як описано у варіанті “а” після підкислення.

Метаболіти трамадолу отримували з сечі наркоманів по методиці [1].

Умови хроматографічного визначення

Дослідження проводили методами нормально-фазової хроматографії на хроматографічних пластинах “Сорбфіл ПТСХ-П-А” у загальновідомих системах скринінгу наркотичних і токсичних речовин основного характеру, прийнятих в Україні (№1-5, 8) [8], рекомендованих Міжнародною асоціацією судових токсикологів (№6, 7, 9) [6, 7], а також у системі, запропонованій нами (№10): 1) бензол — етанол — діетиламін (90:10:10); 2) циклогексан — толуол — діетиламін (75:15:10); 3) хлороформ — метанол (90:10); 4) гексан — діетиловий ефір — діетиламін (50:50:5); 5) гексан — ацетон — 25% розчин гідроксиду амонію (50:50:5); 6) етилацетат — метанол — 25% розчин гідроксиду амонію (85:10:5); 7) метанол — 25% розчин гідроксиду амонію (100:1,5); 8) метанол; 9) толуол — ацетон — етанол — 25% розчин гідроксиду амонію (45:45:7,5:2,5); 10) ізопропанол — вода — 25% розчин гідроксиду амонію (60:30:0,2) та обернено-фазової хроматографії на пластинах “Плазмохром RP-3” у системах [3]: 11) петролейний ефір — метанол — вода (10:8:2); 12) оцтова кислота —

Таблиця 1
Значення hR_f аналізованих речовин

Система	Речовина					
	морфін	кодеїн	декстро-пропокси芬	трамадол	нордекстро-пропокси芬	метаболіти трамадолу
1	0,25	0,63	0,84	0,84	0,76	0,68; 0,49
2	0,06	0,30	0,81	0,84	0,54	0,8; 0,14
3	0,36	0,36	0,57	0,33	0,14	0,58; 0,5; 0,43; 0,14
4	0,06	0,19	0,85	0,88	0,88	0,76; 0,14
5	0,10	0,30	0,81	0,72	0,91	0,65; 0,23
6	0,13	0,26	0,82	0,81	0,73	0,91; 0,74; 0,49
7	0,46	0,55	0,69	0,44	0,81	0,69
8	0,15	0,17	0,69	0,44	0,89	0,41
9	0,23	0,38	0,80	0,69	0,63	0,79; 0,51; 0,32
10	0,33	0,33	0,74	0,43	0,88	0,76; 0,45; 0,2

Таблиця 2
Результати візуалізації препаратів

Реактив	Речовина			
	декстро-пропокси芬	нордекстро-пропокси芬	трамадол	метаболіти трамадолу
Реактив Маркі	чорно-фіолетове → зелене	чорно-фіолетове → зелене	буро-коричневе	буро-коричневе
Розчин йодоплатинату кислий	жовто-коричневе	жовто-коричневе	жовто-коричневе	жовто-коричневе
1% Розчин нінгідрину в ацетоні + реактив Маркі	рожеве → чорно-зелене	фіолетове → чорно-зелене	темно-блакитне → буро-коричневе	темно-блакитне → буро-коричневе

вода (15:85); 13) н-бутанол — оцтова кислота — вода (4:1:5); 14) етанол — вода (8:2).

Візуалізацію речовин проводили реактивами Драгендорфа за Муньє, Бюргера, Маркі, Саймона, кислим розчином калію йодоплатинату, 1% розчином нінгідрину в ацетоні з подальшою обробкою пластинок реактивом Маркі, розчином міцного чорного К.

Результати та їх обговорення

Результати проведених досліджень показали, що визначення декстропропокси芬у в сечі можливе тільки після кислотного гідролізу його метаболіту. Таким чином, при проведенні скринінгу

на невідому отруту виявлення декстропропокси芬у слід проводити після гідролізу в тій пробі, що і для опіатів.

Вивчення хроматографічної рухливості (табл. 1) свідчить про те, що декстропропокси芬 та його метаболіти добре відділяються від морфіну та кодеїну у всіх системах та при одночасній присутності можуть бути легко ідентифіковані. При одночасній присутності з трамадолом та його метаболітами розділити їх у системах №6 та №9, які викристовують для первинного скринінгу речовин основного характеру, не вдається. Задовільне розділення забезпечують системи №5 та №8. Най-

Таблиця 3
Значення hR_f аналізованих речовин

Система	Речовина			
	декстропропокси芬	нордекстропропокси芬	метаболіти трамадолу	трамадол
11	0,38	0,14	0,38	0,45
12	0,08	0	0,25	0,31
13	0,33	0,8; 01	0,38	0,44
14	0,53	0,85	0,8; 0,75; 0,3	0,4

Таблиця 4

Забарвлення плям декстропропоксифену та чутливість реакцій його відкриття

Реагент	Забарвлення плям	Межа відкриття (мкг у пробі)
Реактив Драгендорфа (за Муньє)	жовто-гаряче	0,2
Реактив Бургера	коричневе	0,2
Розчин йодоплатинату кислий	жовто-коричневе	0,2
Реактив Маркі	чорно-фіолетове → зелене	4
Тест Лібермана	коричневе	2
Тест Манделіна	зелено-коричневе	2
Фериціанід мідний	рожеве	2
Бромкрезоловий зелений	блакитне	2

Таблиця 5

Значення hR_f аналізованих речовин

Речовина	hR_f		
	система		
	1	2	3
Декстропропоксифен	0,82	0,69	0,8
Нордекстропропоксифен	0,73	0,81	0,63
Метамфетамін	0,53	0,34	0,33
Амфетамін	0,7	0,66	0,62
Меткатинон	0,7	0,66	0,53
Ефедрин	0,44	0,3	0,3 0,2
Псевдоєфедрин	0,68	0,63	0,65
Норпсевдоєфедрин	0,5	0,6	0,7
Фенілефрин	0,6	0,5	0,56
МДМА	0,53	0,49	0,33
DMA	0,42	0,4	0,66

більш селективною є система №8, так як трамадол та його метаболіти виходять практично однією плямою та добре відділяються від декстропропоксифену та його метаболітів. Диференціювати декстропропоксифен та нордекстропропоксифен від трамадолу та його метаболітів можна, використовуючи для проявлення реактив Маркі або послідовне нанесення розчину нінгідрину в ацетоні та реактиву Маркі (табл. 2).

На пластинках “Плазмохром RP-3” (табл. 3) деяка інформація може бути отримана в системі №12, в якій декстропропоксифен та його метаболіти залишаються практично на старті на відміну від трамадолу та його метаболітів. В інших системах ці речовини не розділяються. Вивчення реагентів для візуалізації декстропропоксифену показало, що найбільш чутливими з них є реактиви Драгендорфа, Бургера та кислий йодоплатинат калію, а найбільш селективним — реактив Маркі (табл. 4).

Так як у нордекстропропоксифені присутня вторинна аліфатична аміногрупа, яка дає характерне забарвлення з розчином нінгідрину в аце-

Таблиця 6

Результати візуалізації препаратів

Речовина	1% Розчин нінгідрину в ацетоні	Реактив тривкий чорний К	Реактив Саймона
Декстропропоксифен	рожеве	—	—
Нордекстропропоксифен	фіолетове	—	—
Метамфетамін	фіолетово-коричневе	жовто-гаряче	блакитне
Амфетамін	фіолетово-коричневе	фіолетове	коричневе
Меткатинон	фіолетове	фіолетове	блакитне
Ефедрин	фіолетове	жовто-гаряче	блакитне
Псевдоєфедрин	фіолетове	жовто-гаряче	блакитне
Норпсевдоєфедрин	фіолетове	фіолетове	блакитне
Фенілефрин	фіолетове	жовто-гаряче	блакитне
МДМА	фіолетово-коричневе	жовто-гаряче	темно-блакитне
DMA	жовте	фіолетове	рожеве

тоні, було проведено дослідження, спрямоване на вивчення хроматографічної рухливості метаболіту декстропропоксифену в присутності фенілалкіламінів у системах: 6) етилацетат — метанол — 25% розчин гідроксиду амонію (85:10:5); 7) метанол — 25% розчин гідроксиду амонію (100:1,5); 9) толуол — ацетон — етанол — 25% розчин гідроксиду амонію (45:45:7,5:2,5) (табл. 5). Значення hR_f фенілалкіламінів у запропонованих системах відрізняються від hR_f речовин, що вивчаються, а візуалізація цих речовин реактивами для внутрішньогрупової ідентифікації фенілалкіламінів (табл. 6) допомагає надійно відрізити фенілалкіламіни від декстропропоксифену та його метаболіту.

Таким чином, результати проведених досліджень дозволяють на стадії скринінгу ідентифікувати декстропропоксифен та його метаболіти у присутності опіатів, трамадолу та похідних фенілалкіламінів, використовуючи метод хроматографії в тонких шарах сорбенту в поєднанні з наведеними реактивами-проявниками.

ВИСНОВКИ

1. Вивчено хроматографічну рухливість декстропропоксифену та його метаболіту нордекстропропоксифену в присутності інших наркотичних та лікарських засобів та розроблена методика виявлення декстропропоксифену у біологічному матеріалі методом ТШХ-скринінгу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Залесова В.А., Катаев С.С., Курдина Л.И. // Вопросы наркол. — 1998. — №2. — С. 53-56.
2. Кузьминов В.Н. // Ліки України. — 2004. — Додаток №9. — С. 147-148.
3. Руководство по современной тонкослойной хроматографии. По материалам школы-семинара по тонкослойной хроматографии. — М.: Научный совет Росс. академии наук по хроматогр., 1994. — 311 с.
4. Afshari R, Good A.M., Maxwell S.R.J. et al. // British J. of Clinical Pharmacol. — 2005. — Vol. 59 (Iss. 2). — P. 207-209.
5. Jonasson B., Jonasson U., Saldeen T. // Forensic Sci. Int. — 1998. — №96. — P. 181-187.
6. Recommended Methods for Testing Amphetamine and Methamphetamine. — N.Y.: United Nations, 1987. — 43 p.
7. Recommended Methods for Testing Illicit Ring — Substituted Amphetamine Derivatives. — N.Y.: United Nations, 1987. — 20 p.
8. Thin-Layer Chromatographic R_f Values of Toxicologically Relevant Substances on Standardized Systems / Report VII of the DFG Commission for Clinical-Toxicological Analysis, Special Iss. of the TIAFT Bull., VSH, 1987. — 223 p.
9. Vale J.A., Karunakara B.P., Maiya P.P. et al. // Department of Pediatrics, M.S. Ramaiah Medical Teaching Hospital. — 2003. — Vol. 70 (Iss. 4). — P. 357-358.

УДК 543.42.062:535.24:615.214.24:547.82

ОБНАРУЖЕНИЕ ДЕКСТРОПРОПОКСИФЕНА И ЕГО МЕТАБОЛИТОВ МЕТОДОМ ХРОМАТОГРАФИИ В ТОНКИХ СЛОЯХ СОРБЕНТА

Г.П.Петюнин, О.В.Хижниченко

Изучена хроматографическая подвижность декстропропоксифена и его метаболита в присутствии других наркотических и лекарственных средств во многих хроматографических системах растворителей. Установлены наиболее селективные из них (гексан — ацетон — 25% раствор гидроксида аммония (50:50:5) и метанол), которые удовлетворительно разделяют все вышеуказанные препараты. Разработана методика пробоподготовки биологического материала для обнаружения декстропропоксифена. Изучены реактивы для визуализации исследуемых веществ. Установлено, что реактив Марки позволяет надежно выявлять декстропропоксифен в присутствии других медикаментов.

UDC 543.42.062:535.24:615.214.24:547.82

DETECTION OF DEXTROPROPOXYPHENE AND ITS METABOLITES BY THE THIN LAYER CHROMATOGRAPHY METHOD

G.P.Petyunin, O.V.Khizhnichenko

The chromatographic mobility of dextropropoxyphene and its metabolite in the presence of other narcotic agents and medicines has been studied in many mobile systems of solvents. The most selective systems (hexane — acetone — 25% ammonium hydroxide (50:50:5) and methanol) have been determined, they separate the above mentioned drugs satisfactorily. The method of assay preparation of the biological material for detecting dextropropoxyphene has been developed. Reagents for visualization of the substances under research have been studied. The Marquis reagent has been found to reveal dextropropoxyphene reliably in the presence of other medicines.

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

УДК 54.057:547.7:547.743.1

СИНТЕЗ ТА АНТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ АНІЛІДІВ 4-ГІДРОКСИ-2-ОКСО-1-ФЕНІЛ-2,5-ДИГІДРО-1Н-ПІРОЛО-3-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ

В.О. Зубков, С.Г. Таран, О.В. Кізь, Н.І. Філімонова

Національний фармацевтичний університет

З метою пошуку БАР антимікробної дії серед похідних тетрамової кислоти здійснено синтез анілідів 4-гідрокси-2-оксо-1-феніл-2,5-дигідро-1Н-піроло-3-карбонової кислоти. Цільові продукти одержували ацилюванням відповідних ариламінів етиловим естером 4-гідрокси-2-оксо-1-феніл-2,5-дигідро-1Н-піроло-3-карбонової кислоти. За результатами мікробіологічного скринінгу встановлено, що досліджувані сполуки виявляють як антибактеріальну, так і антифунгальну активність, що свідчить про перспективність подальшого спрямованого пошуку антимікробних засобів широкого спектра дії в ряду зазначених сполук.

Природні БАР антимікробної дії поряд з іншими хімічними структурами широко представлені похідними тетрамової кислоти (піролідин-2,4-діону). Ці сполуки продукуються деякими пліснявилими грибами або губками і в більшості випадків належать до 3-ацилзаміщених тетрамових кислот [9, 12, 14, 16].

Незважаючи на те, що на теперішній час відома досить велика кількість антибіотиків — представників цієї групи [6, 10, 13, 15], жоден з них поки що не знайшов практичного застосування в медицині. Що стосується досліджень, присвячених пошуку синтетичних антимікробних БАР серед похідних тетрамових кислот, то вони переважним чином спрямовані на одержання аналогів природних 3-ацилпіролідин-2,4-діонів [7, 11]. Разом з тим практично не вивчені на сьогодні піролідин-2,4-діон-3-карбонові кислоти та їх функціональні похідні, в тому числі аміди [8]. Тому метою цієї роботи було синтезувати аніліди 4-гідрокси-2-оксо-1-феніл-2,5-дигідро-1Н-піроло-3-карбонової кислоти та дослідити їх антимікробну активність.

Згідно з літературними джерелами механізм дії однієї з найбільш ефективних груп антимікробних лікарських препаратів — фторхінолонів (1) полягає в їх інгібуючому впливі на ДНК-гіразу мікробної клітини (схема 1).

У свою чергу такий вплив пов'язують (поряд з іншими факторами) зі здатністю молекул фторхінолонів утворювати міцні ВМЗ за участю протону карбоксильної групи та карбонілу в положенні 4, що приводить до формування шестичленної квазіциклічної структури. Саме здатність до утворення міцних водневих зв'язків і забезпечує вбудування молекули фторхінолону в ланцюг ДНК-гірази [5]. У структурі молекул похідних 3-ацилтетрамових кислот 2 також присутні подібні водневі зв'язки, причому вони можливі для різних таутомерних форм 3-ацилпіролідин-2,4-діонів [11, 14] (схема 2).

Аніліди піролідин-2,4-діон-3-карбонової кислоти (3) також створюють передумови для утворення водневих зв'язків між карбонілами та єнольними гідроксилами (схема 3). У даному випадку такі структурні особливості об'єктів дослідження, обраних нами, дозволили припустити, що вони можуть виявляти антимікробну активність.

Цільові аніліди 4-гідрокси-2-оксо-1-феніл-2,5-дигідро-1Н-піроло-3-карбонової кислоти (3) одержували ацилюванням етиловим естером 4-гідрокси-

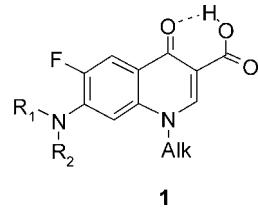


Схема 1

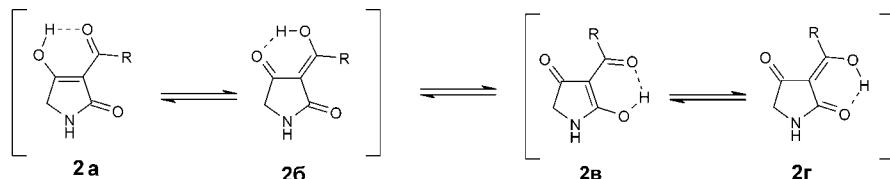


Схема 2

Таблиця 1

Характеристики анілідів 4-гідрокси-2-оксо-1-феніл-2,5-дигідро-1Н-піроло-3-карбонової кислоти (За-д)

Сполука	Емпірична формула	Знайдено, %			Т.пл., С°	Вихід, %
		Вирахувано, %	C	H		
3а	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₃	69,62% 69,38%	4,72% 4,79%	9,39% 9,52%	160-162	65
3б	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₃	70,38% 70,12%	5,37% 5,23%	9,27% 9,09%	155-157	70
3в	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₃	69,92% 70,12%	5,41% 5,23%	9,28% 9,09%	166-168	64
3г	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₃	69,95% 70,12%	5,09% 5,23%	8,92% 9,09%	197-199	68
3д	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₄	66,42% 66,66%	5,01% 4,97%	8,49% 8,64%	161-163	74

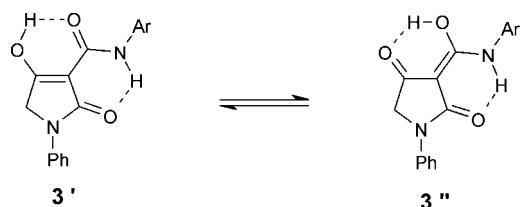


Схема 3

2-оксо-1-феніл-2,5-дигідро-1Н-піроло-3-карбонової кислоти (6) відповідних анілінів (схема 4).

Естер 6, у свою чергу, синтезовано за відомим методом Лассея [2] внутрішньомолекулярною конденсацією етилового естера N-етоксикарбонілметил-N-фенілмалонамінової кислоти (5) з використанням в якості основи етилату натрію.

Структура та індивідуальність анілідів 4-гідрокси-2-оксо-1-феніл-2,5-дигідро-1Н-піроло-3-карбонової кислоти (За-д) підтвердженні методом спектроскопії ЯМР¹Н та даними елементного аналізу (табл. 1, 2).

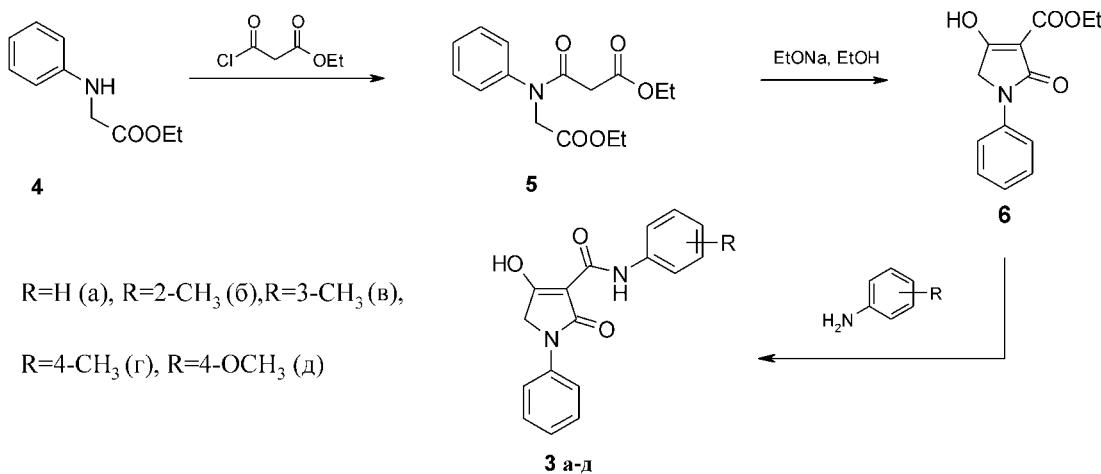


Схема 4

Таблиця 2

Спектри ЯМР¹Н анілідів 4-гідрокси-2-оксо-1-феніл-2,5-дигідро-1Н-піроло-3-карбонової кислоти (За-д)

Сполука	Хімічний зсув, δ, м. д.*			
	NH (1Н, с)	Н аром	CH ₂ (1Н, с)	CH ₃ (3Н, с)
3а	10,35	7,73 (2Н, д); 7,65 (2Н, д); 7,37 (4Н, м); 7,11 (2Н, м)	4,60	
3б	10,31	8,20 (1Н, д); 7,73 (2Н, д); 7,40 (2Н, т); 7,26:7,11 (3Н, м); 7,02 (1Н, т)	4,63	2,33
3в	10,37	7,73 (1Н, д); 7,47 (1Н, с); 7,38 (2Н, т); 7,24:6,89 (5Н, м)	4,54	2,30
3г	10,28	7,68 (2Н, д); 7,33 (2Н, т); 7,16 (2Н, д); 7,09 (2Н, д); 7,00 (1Н, т)	4,56	2,27
3д	10,11	7,72 (2Н, д); 7,56 (2Н, д); 7,39 (2Н, т); 7,12 (1Н, т); 6,92 (2Н, д)	4,61	3,74

* Сигнали OH-групи проявляються у вигляді уширеніх синглетів у різних ділянках спектра.

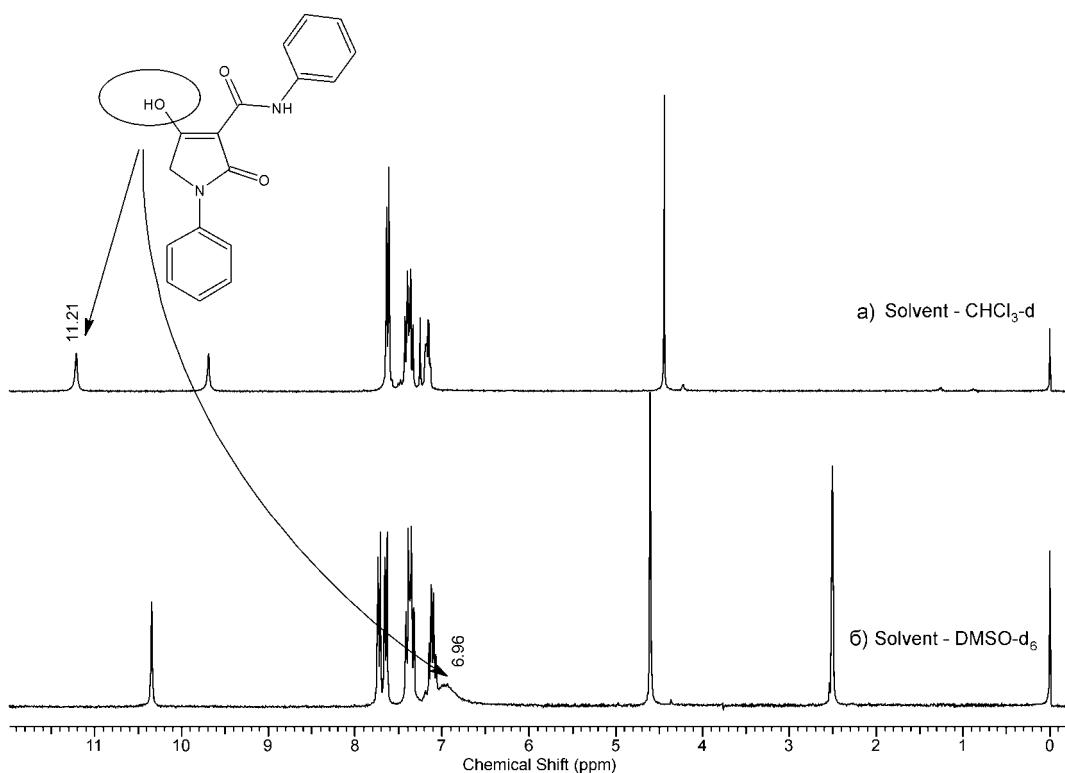


Рис. Спектри ЯМР¹Н феніламіду 4-гідрокси-2-оксо-1-феніл-2,5-дигідро-1Н-піроло-3-карбонової кислоти (3а) в CHCl₃(а) і DMSO(б).

Здатність до утворення внутрішньомолекулярного водневого зв'язку між гідроксильною групою в положенні 4 та карбамідним карбонілом у молекулах анілідів 4-гідрокси-2-оксо-1-феніл-2,5-дигідро-1Н-піроло-3-карбонової кислоти (3) чітко підтверджується за допомогою спектроскопії ЯМР¹Н на прикладі спектрів сполуки 3а, записаних у різних розчинниках (рис.). У полярному диметилсульфоксиді сигнал протону гідроксилу спостерігається у вигляді сильно уширеного синглету при 6,96 м.д., що можна пояснити утворенням асоціатів молекул розчинника та аніліду 3а. У той

же час у менш полярному хлороформі молекули аніліду 3а утворюють переважним чином тільки ВМЗ, що приводить до дезекранування протону OH-групи [4], внаслідок чого цей сигнал проявляється в слабкому полі при 11,21 м.д.

Антимікробну дію анілідів 3а-д, а також вихідного естера 6 вивчали методом двохкратних серійних розведень [1] у рідкому живильному середовищі; набір референс-штамів мікроорганізмів: S. aureus ATCC 25923, E.coli ATCC 25922, B.subtilis ATCC 6633, P. aeruginosa ATCC 9027, C. albicans ATCC 885-653 (табл. 3).

Таблиця 3

Антимікробна активність анілідів (3а-д) та етилового естерау (6)
4-гідрокси-2-оксо-1-феніл-2,5-дигідро-1Н-піроло-3-карбонової кислоти

Сполуч а	Мінімальна пригнічууча концентрація, мкг/мл				
	S. aureus	E.coli	B.subtilis	P.aeruginosa	C. albicans
3а	31,25	Не має антибактеріальних властивостей	31,25	Не має антибактеріальних властивостей	62,5
3б	Не має антибактеріальних властивостей	Не має антибактеріальних властивостей	Не має антибактеріальних властивостей	Не має антибактеріальних властивостей	Не має антибактеріальних властивостей
3в	31,25	Не має антибактеріальних властивостей	31,25	Не має антибактеріальних властивостей	62,5
3г	Не має антибактеріальних властивостей	Не має антибактеріальних властивостей	62,5	Не має антибактеріальних властивостей	Не має антибактеріальних властивостей
3д	31,25	Не має антибактеріальних властивостей	62,5	Не має антибактеріальних властивостей	62,5
6	Не має антибактеріальних властивостей	Не має антибактеріальних властивостей	62,5	Не має антибактеріальних властивостей	Не має антибактеріальних властивостей

Як видно з результатів мікробіологічного скринінгу, досліджувані похідні піролідин-2,4-діон-3-карбонової кислоти За-д, б дійсно володіють антимікробними властивостями. Слід зазначити, що при цьому вони поєднують антибактеріальну активність по відношенню до грампозитивних мікроорганізмів (*S. aureus*, *B. subtilis*) з антифунгінальною (сполуки За, в, д). Хоча активність сполук За-д, б може бути охарактеризована як помірна, при оцінюванні отриманих результатів слід виходити з того, що в багатьох випадках сучасні гнійно-запальні процеси мають поліетіологічну структуру. У зв'язку з цим аніліди 4-гідрокси-2-оксо-1-феніл-2,5-дигідро-1Н-пірроло-3-карбонової кислоти (3) можуть виявлятися ефективними як потенційні антимікробні сполуки широкого спектра дії, здатні до попередження розвитку поліетіологічних інфекцій та дисбактеріозів. Тому подальші поглиблені дослідження цієї групи сполук слід безперечно вважати перспективними.

Експериментальна частина

Спектри ЯМР ^1H синтезованих сполук записані на приладі Varian VXR-300, робоча частота 300 МГц, внутрішній стандарт ТМС.

Етиловий естер 4-гідрокси-2-оксо-1-феніл-2,5-дигідро-1Н-пірроло-3-карбонової кислоти (6) синтезовано за методикою [2].

Загальна методика одержання анілідів 4-гідрокси-2-оксо-1-феніл-2,5-дигідро-1Н-пірроло-3-карбонової кислоти (За-д).

Суміш 0,01 Моль естера 6 і 0,0105 Моль відповідного аніліну кип'ятять у 30 мл оксилолу протягом 3 год, після чого ксилол відганяють під вакуумом. Залишок, що утворився, перекристалізовують з етанолу.

ВИСНОВКИ

1. Взаємодією этилового естера 4-гідрокси-2-оксо-1-феніл-2,5-дигідро-1Н-пірроло-3-карбонової кислоти з ароматичними амінами здійснено синтез відповідних анілідів.

2. Проведено мікробіологічний скринінг синтезованих сполук. Показано, що аніліди 4-гідрокси-2-оксо-1-феніл-2,5-дигідро-1Н-пірроло-3-карбонової кислоти поєднують антибактеріальну активність з антифунгалью та є перспективною групою БАР для пошуку потенційних антимікробних засобів широкого спектра дії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекоменд. / За ред. чл.-кор. АМНУ О.В.Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — 528 с.
2. Зубков В.А., Кизь О.В., Таран С.Г. и др. // ЖОФХ. — 2007. — Т. 5, вып. 4 (20). — С. 10-13.
3. Пат. 0166707 США, МКІ A 61 K 31/4015, C 07 D 207/12 / Y.Chao-Mei, S.W.Ayer, R.G.Micetich et al. Заявл.: 17.10.2002. Опубл.: 04.09.2003, НКІ 514/424.
4. Райхардт К. Растворители и эффекты среды в органической химии: Научное пособие. — М.: Мир, 1991. — 763 с.
5. Chang-Hwa S., Heeong-Won R., Jin-Kyu P. et al. // Bull. Korean Chem. Soc. — 1999. — Vol. 20. — P. 727-730.
6. Detsi A., Afantitis A., Athanasellis G. et al. // Eur. J. Org. Chem. — 2003. — №23. — P. 4593-4600.
7. Fitch D., Evans K., Chai D. et al. // Org. Lett. — 2005. — Vol. 7, №24. — P. 5521-5524.
8. Folkes A., Brown S.D., Canne L.E. et al. // Bioorg. & Med. Chem. Lett. — 2002. — №12. — P. 1063-1066.
9. Fustero S., Garcia de la Torre M., Sanz-Cervera J.F. et al. // Org. Lett. — 2002. — Vol. 4, №21. — P. 3651-3654.
10. Gossauer A. Monopyrrolic Natural Compounds Including Tetramic Acid Derivatives. — Springer, Wien, New York, 2003. — 200 p.
11. Marquardt U., Shmid D., Jung G. // Synlett. — 2000. — №8. — P. 1131-1132.
12. Paintner F., Metz M., Bauschke G. // Synlett. — 2003. — №5. — P. 627-630.
13. Petrolia M., Iglessi-Markopoulou O. // J. Chem. Soc., Perkin Trans. I. — 1997. — P. 3544-3545.
14. Skylaris C., Iglessi-Markopoulou O., Detsi A. et al. // Chem. Physics. — 2003. — №2. — P. 355-363.
15. Sugie Y., Dekker K.A., Inagaki T. et al. // J. Antibiot. — 2002. — P. 55-59.
16. Wagner I., Musso H. // Angewandte Chemie Intern. Ed. in English. — 2003. — Vol. 22, №11. — P. 816-828.

УДК 54.057:547.7:547.743.1

СИНТЕЗ И ПРОТИВОМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ АНИЛДОВ 4-ГИДРОКСИ-2-ОКСО-1-ФЕНИЛ-2,5-ДИГИДРО-1Н-ПИРРОЛО-3-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

В.А.Зубков, С.Г.Таран, О.В.Кизь, Н.И.Філімонова

С целью поиска БАВ противомикробного действия среди производных тетрамовой кислоты осуществлён синтез анилдов 4-гидрокси-2-оксо-1-фенил-2,5-дигидро-1Н-пирроло-3-карбоновой кислоты. Целевые продукты получали ацилированием соответствующих ариламинов этиловым эфиром 4-гидрокси-2-оксо-1-фенил-2,5-дигидро-1Н-пирроло-3-карбоновой кислоты. По результатам микробиологического скрининга установлено, что исследуемые вещества проявляют как антибактериальную, так и антифунгальную активность, что свидетельствует о перспективности дальнейшего направленного поиска противомикробных средств широкого спектра действия в ряду указанных соединений.

UDC 54.057:547.7:547.743.1

THE SYNTHESIS AND THE ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF ANILIDES OF 4-HYDROXY-2-OXO-1-PHENYL-2,5-DIHYDRO-1H-PYRROL-3-CARBOXYLIC ACID

V.A.Zubkov, S.G.Taran, O.V.Kiz, N.I.Filimonova

With the purpose of searching biologically active substances with the antimicrobial action among the tetramic acid derivatives the synthesis of anilides of 4-hydroxy-2-oxo-1-phenyl-2,5-dihydro-1H-pyrrolo-3-carboxylic acid has been carried out. The target compounds were obtained by acylation of the corresponding arylamines with 4-hydroxy-2-oxo-1-phenyl-2,5-dihydro-1H-pyrrolo-3-carboxylic acid ethyl ester. The results of the microbiological screening showed that substances under research revealed both antibacterial and antifungal activity. It testifies the perspectiveness of further purposeful search for new antimicrobial drugs with a wide spectrum of action in the range of the compounds indicated.

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

УДК 615.322:577.112.3:581.8:581.43:582.998

ВИВЧЕННЯ АМІНОКИСЛОТНОГО СКЛАДУ ТА АНАТОМІЧНОЇ БУДОВИ КОРЕНІВ І ТРАВИ РОЗТОРОПШІ ПЛЯМИСТОЇ

Г.С.Болоховець, І.І.Тернінко, В.С.Кисличенко, В.П.Руденко

Національний фармацевтичний університет
Державний луганський медичний університет

Вивчено якісний склад та кількісний вміст вільних та зв'язаних амінокислот у траві та коренях розторопші. Крім того, у сировині, що вивчалася, було встановлено кількісний вміст загального білка. Визначили анатомічні діагностичні ознаки трави та коренів розторопші.

Незважаючи на те, що генетичним кодом живих істот маркуються лише 20 амінокислот, у природі їх знайдено близько ста. В організмі людини здійснюється синтез лише замінних протеїногенних амінокислот, а в тканинах рослин синтезуються також незамінні амінокислоти. Деякі з амінокислот також знайдені і в метеоритах, особливо в тих з них, що називаються карбогенхондритами. Бактерії та рослини можуть виробляти досить незвичайні амінокислоти, які можуть долучатись до складу пептидних антибіотиків (нізин, аламетицин); лантіонін, зв'язаний дисульфідним хімічним зв'язком димераланіну, спільно з ненасиченими амінокислотами входить до складу лантибіотиків (пептидні антибіотики бактеріального походження). 1-Аміноциклопропан-1-карбоксильна кислота (ACC) — широко розповсюджена циклічна амінокислота, що виступає проміжним продуктом у синтезі рослинних гормонів [4, 8].

На додаток до синтезу протеїнів амінокислоти в тваринному організмі виконують багато інших важливих біологічних функцій. Гліцин та глутамат (аніон глутамінової кислоти), окрім входження до складу протеїнів, використовуються також як нейромедіатори при нервовій передачі через хімічні синапси. Велика кількість амінокислот є проміжними продуктами при синтезі інших важливих речовин: так, триптофан є прекурсором нейромедіатора серотоніну, а гліцин є одним з реагентів у синтезі порфірінів (дихальний пігмент — гем). Також біологічно важливими є і нестандартні амінокислоти: ГАМК (ще один нейромедіатор), карнітин (використовується для транспорту ліпідів у клі-

тині), орнітин, цитрулін, гомоцистеїн, гідроксипролін, гідроксилізин, сарказин і т. ін. [6, 7].

Тому метою нашої роботи було встановлення амінокислотного складу трави та коренів розторопші, а також вивчення анатомічної будови трави та коренів розторопші плямистої.

Експериментальна частина

Об'єктом дослідження була трава та корені розторопші, зібрані у Донецькій області у 2006–2007 рр.

Вільні амінокислоти визначали методом ПХ водного і водно-спиртового екстрактів, отриманих з трави та коренів розторопші, в системі розчинників н-бутанол — оцтова кислота — вода БОВ (4:1:2); методом багатократного розвинення хроматограми, що дає змогу фронту розчинника пройти більшу відстань при тій же самій довжині листа паперу. Хроматограму з нанесеними речовинами вміщували в камеру з розчинниками. Після проходження розчинником 1/3 довжини листа паперу хроматограму виймали і ретельно висушували. Наступного разу поступали аналогічно, з тією різницею, що розчинник проходив 1/2 довжини листа паперу, а третій раз розчинник проходив повністю весь лист до лінії фронту. Для проявлення амінокислот використовували неспецифічний реагент — 0,1% розчин нінгідрину в етанолі, хроматограму нагрівали в сушильній шафі при 96°C до появи плям амінокислот. При цьому амінокислоти забарвлювались у фіолетовий або рожево-фіолетовий колір. При визначенні кількісного вмісту амінокислот у траві та коренях розторопші плямистої сировину попередньо витримували у сушильній шафі при температурі 100°C протягом 2–3 год до постійної ваги [1, 2].

Потім біля 0,1 г (точна наважка) висушеної сировини вносили в ампулу (скло Пірекс), заливали 200-кратним надлишком 6 М розчину кислоти хлористоводневої, відкачували повітря, запаювали, поміщаючи у термостат при температурі 80°C і гідролізували протягом 20 год. Після цього ампулу розкривали, надлишок кислоти хлористо-

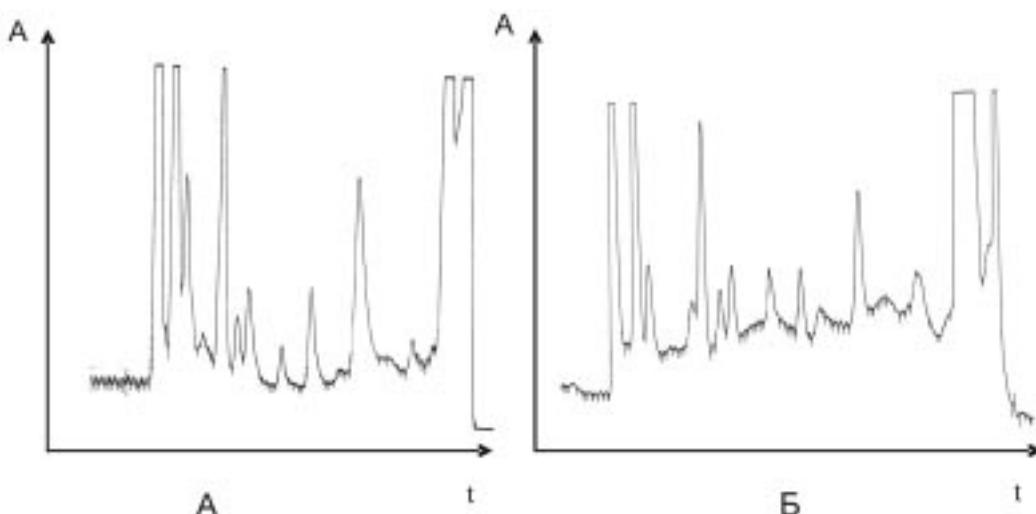


Рис. 1. Хроматограми визначення вмісту зв'язаних амінокислот у траві (A) та коренях (Б) розторопші плямистої.

водневої відганяли і проводили нейтралізацію проб в ексикаторі над натрію гідроксидом протягом 2 діб. Потім пробу розбавляли 10 мл цитратного буферного розчину pH 2,2, ретельно перемішували і фільтрували. Одержаній фільтрат вносили на колонку, заповнену юнообмінною смолою, і крізь неї, за допомогою насосу, пропускали цитратні буферні розчини від 2,2-7,8 pH з різною іонною силою, що сприяло розділенню амінокислот.

Елюат, який виходив із колонки, змішувався з нінгідриновим реагентом у реакторі при темпера-

Таблиця

Кількісний вміст зв'язаних амінокислот у траві та коренях розторопші плямистої

Назва амінокислоти	Вміст зв'язаної амінокислоти, % на суху вагу	
	трава розторопші	корені розторопші
Аспарагінова кислота	0,708	0,372
Треонін	0,386	0,111
Серин	0,487	0,218
Глутамінова кислота	2,827	0,805
Гліцин	0,473	0,024
Аланін	0,863	0,095
Валін	0,665	0,197
Метіонін	0,365	0,028
Ізолейцин	0,265	0,237
Лейцин	0,941	0,349
Тирозин	0,385	0,113
Фенілаланін	0,487	0,229
Гістидин	0,169	0,090
Лізин	0,442	0,198
Аргінін	0,666	0,175
Загальний білок	12,75	3,75

турі 135°C, де проходила реакція між нінгідрином і амінокислотами з утворенням забарвлених сполук. Забарвлення прямо пропорційне кількості амінокислоти в елюаті. Потім суміш надходила до спектрофотометра, і вимірювалася інтенсивність поглинання забарвленої сполуки. УФ-спектр поглинання отримували при довжині хвилі 440 нм для проліну та при довжині хвилі 570 нм для інших амінокислот.

Вихідний сигнал фотометра надходив на двоканальний самописець, який реєстрував концентрації амінокислот на хроматограмі у вигляді серії піків. Час утримування піку, який визначали за хроматограмою, характеризує кожну індивідуальну амінокислоту. Площа піку відповідає кількості присутньої амінокислоти. Електричний сигнал самописця також поступав на інтегратор, який автоматично обчислював площину кожного піку. Для калібрувки амінокислотного аналізатора крізь катіоніт пропускали стандартну суміш амінокислот.

Мікропрепарати для вивчення анатомічної будови трави та коренів розторопші плямистої готовили із свіжозібраної, фіксованої в суміші спирт — гліцерин — вода (1:1:1) сировини; вивчали під мікроскопом “Біолам” при збільшенні в 160, 400 і 800 разів. Діагностичні ознаки фотографували за допомогою фотокамери “Olympus FE-140”.

Результати та їх обговорення

У результаті проведеного аналізу в траві розторопші у вільному стані виявили серин, триптофан, аланін, цистеїн, аспарагінову кислоту, треонін, лізин, аргінін, гістидин, глутамінову кислоту, в коренях розторопші — гістидин, аргінін, треонін, цистеїн, валін, метіонін, фенілаланін.

Було також встановлено кількісний вміст не менше 15 зв'язаних амінокислот у траві та коренях розторопші.

Хроматограми визначення вмісту зв'язаних амінокислот у траві та коренях розторопші плямистої наведені на рис. 1.



Рис. 2. Поперечний зріз кореня розторопші плямистої.

Вміст білка встановлювали за методом Лоурі. Отримані результати кількісного вмісту зв'язаних амінокислот наведені у таблиці.

У результаті визначення анатомічної будови коренів і трави розторопші були зроблені наступні висновки.

Корінь вторинної будови вкритий перидермою, яка межує з залишками первинної кори — коровою паренхімою і дрібноклітинною ендодермою. Над ендодермою розташовані секреторні канали з коричневими контурами (рис. 2). У більш товстих коренях канали розташовані майже під перидермою. Осьовий циліндр має безпучкову будову. Флоема широко- або вузькопроменева. Іноді по периферії флоеми зустрічаються невеликі ділянки склеренхімних волокон. У ксилемі більш тонких коренів переважають провідні і механічні елементи. Серцевинні промені нечисленні.

Судини розташовані безладно, більш великі сконцентровані в центральній частині органу. Ксилема товстих коренів променева або кільчасто-променева.

Стебло хвилясто-ребристе, голе або опушене. Клітини епідерми між ребрами містять окремі



Рис. 3. Поперечний зріз стебла розторопші плямистої.

пластиди, ребер — часто включення у вигляді жовтих грудок. Продихи з 4-5 (3,6) біляпродиховими клітинами. Тип продихового комплексу — аномоцитний. Опушення незначне, під суцвіттям більш щільне. Волоски прості, дво- або багатоклітинні, з більшості тонкостінних клітин, двох основних типів, відрізняються довжиною, шириною та кількістю клітин, їх формою та розмірами. У ребрах стебла, іноді між ребрами, розташовані тяжі субепідермальної кутової або кутово-пухкої коленхіми. Ендодерма, яка більш або менш помітна, крохмалоносна. Осьовий циліндр перехідного типу. У верхній частині стебла спостерігається зовнішнє кільце з округлих пучків. До флоеми і ксилеми пучків примикають тяжі механічної тканини, над якою збоку флоеми розташовані ланцюжки, невеликі групи або секреторні канали (рис. 3).

Лист. Листкова пластинка має дорсивентральну будову. Клітини верхньої епідерми з поверхні, як правило, прямостінні, у крупних листків мають опуклу зовнішню оболонку. Продихи з 4, рідше 3, 5 біляпродиховими клітинами. Тип продихового апарату — аномоцитний. Опушення незначне, у

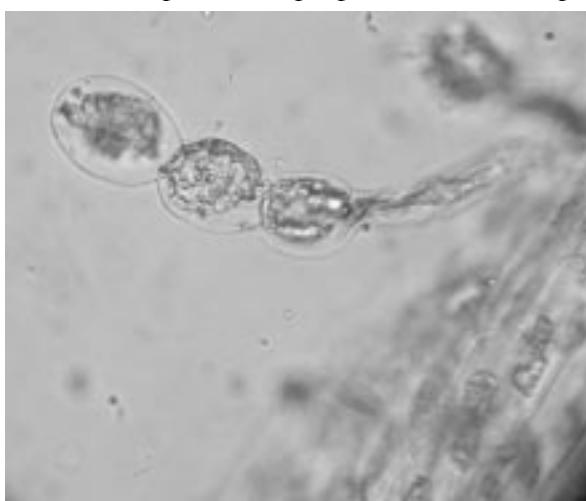


Рис. 4. Простий волосок першого типу на епідермі листа.

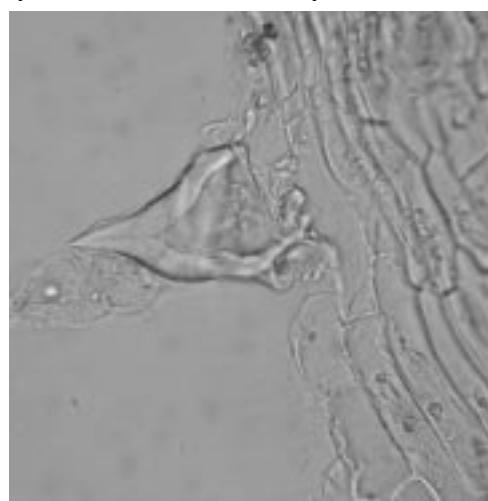


Рис. 5. Дзьобоподібний волосок суцвіття розторопші плямистої.

листків верхньої частини стебла майже відсутнє або розріджене. Волоски листка за будовою аналогічні волоскам стебла першого типу (рис. 4). У верхніх листків зустрічаються нечисленні волоски другого типу. Іноді в опушенні жилок присутні крупні прості волоски, більшість клітин яких видовжені, часто здавлюються, верхівка, як правило, обломлюється (третій тип).

Клітини нижньої епідерми листків нижньої частини стебла звивисті, верхньої — з незначно хвилястими або зігнутими оболонками. Продихи більш чисельні, деякі з них парнозближені. Опушення рідке, верхні листки менш опушенні, характерні волоски першого типу. Вздовж краю листка розташовані колючки та волоски першого, рідше другого типу. Пучки головної жилки мають обкладинку, клітини якої збоку флоеми крупніші і містять крохмаль, під обкладинкою іноді спостерігаються секреторні канали.

Суцвіття. Зовнішні і серединні листочки обгортки знизу жорстко-шкірясті, з більш плівчастим краєм зверху з листковидним, м'яко-шкірястим придатком. Верхівки головної та бічних жилок придатка перетворюються на колючки. Внутрішні листочки шкірясті, з маленьким придатком або звуженим неколючим кінчиком.

Зовнішня епідерма перших рядків листочків обгортки в основі утворена клітинами з окремими пластидами і тонкими або незначно потовщеними оболонками. Клітини епідерми краю товстостінні.

Продихи часті, вздовж краю відсутні. Край і поверхня опущені дзьобоподібними волосками (рис. 5). Внутрішня епідерма нижньої частини листочків обгортки утворена товстостінно-пористими клітинами, з прямыми або незначно звивистими оболонками. Клітини епідерми придатку мають потовщені пористі оболонки, можуть містити кристалоподібні включення; продихи — від розріджених у основі до чисельних у верхівки; в опушенні зустрічаються волоски першого та другого типів.

Листочки обгортки без придатків мають епідерму з прозенхімних товстостінних пористих клітин, у основі — більш коротких. Для зовнішньої поверхні і краю характерне часте опушення дзьобоподібними волосками.

Загальне ложе суцвіття опущене залозистими волосками з багатоклітинною довгою ніжкою і короткою або видовженою голівкою [3, 9, 10].

ВИСНОВКИ

1. Вивчено якісний склад та кількісний вміст вільних та зв'язаних амінокислот у траві та коренях розторопші. Також був визначений кількісний вміст загального білка у сировини, що вивчалася.

2. Вперше проведене ретельне морфолого-анатомічне вивчення трави та коренів розторопші плямистої. Для досліджуваної сировини встановлені загальні анатомічні ознаки.

3. Отримані результати будуть використані при розробці проектів АНД на траву та корені розторопші плямистої.

ЛІТЕРАТУРА

1. Духанина И.В., Айрапетова А.Ю. // Хим.-фарм. журн. — 2006. — Т. 40, №2. — С. 22-23.
2. Кисличенко В.С. // Вестник проблем биологии и медицины. — 1997. — №18. — С. 153-160.
3. Фитохимическое исследование по созданию гепатопротекторных лекарственных средств на основе плодов расторопши пятнистой: Автoreф. дис. ... канд. фармац. наук / А.В.Волоцуева. — Пермь: Перм. гос. фармац. акад., 2004. — 25 с.
4. Blumenthal M., Busse W., Goldberg A. *The Complete German Commission E Monographs*. — Boston: Integrative Medical Communications, 1998. — 342 p.
5. Brosnan J., Brosnan M. // J. Nutr. — 2006. — Vol. 136 (6 Suppl). — P. 1636-1640.
6. Furst P., Stehle P. // J. Nutr. — 2004. — Vol. 134 (6 Suppl). — P. 1558-1565.
7. Hitmore L., Wallace B. // Eur. Biophys. J. — 2004. — Vol. 33. — P. 233.
8. Imura K., Okada A. // J. Nutr. — 1998. — Vol. 14 (1 Suppl). — P. 143.
9. Schulz V., Hansel R., Tyler V.E. *Rational phytotherapy: A physician's guide to herbal medicine*. — Berlin: Springer-Verlag, 1998. — P. 256.
10. Pepping J. // Am. J. Health Syst. Pharm. — 1999. — Vol. 56. — P. 1195.

УДК 615.322:577.112.3:581.8:581.43:582.998

ИЗУЧЕНИЕ АМИНОКИСЛОТНОГО СОСТАВА И АНАТОМИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ КОРНЕЙ И ТРАВЫ РАСТОРОПШИ ПЯТНИСТОЙ

А.С.Болоховец, И.И.Тернинко, В.С.Кисличенко, В.П.Руденко

Изучен качественный состав и количественное содержание свободных и связанных аминокислот в траве и корнях расторопши. Кроме того, в исследуемом сырье было определено количественное содержание общего белка. Были установлены анатомические диагностические признаки травы и корней расторопши.

UDC 615.322:577.112.3:581.8:581.43:582.998

THE STUDY OF AMINO ACIDIC COMPOSITION AND ANATOMIC STRUCTURE OF MILK THISTLE ROOTS AND HERB

A.S.Bolokhovets, I.I.Terninko, V.S.Kyslychenko, V.P.Rudenko

The qualitative composition and quantitative content of free and fixed amino acids have been studied in roots and herb of Milk Thistle. Besides, the quantitative content of the total protein in the raw material studied has been determined. The anatomic diagnostic features of herb and roots of Milk Thistle have been found.

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

УДК 615.322:633.31:547.915

ХІМІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІПОФІЛЬНОЇ ФРАКЦІЇ ТРАВИ ЛЮЦЕРНИ ПОСІВНОЇ

С.В. Ковалев

Національний фармацевтичний університет

Визначено кількісний вміст ліпофільної фракції в рослинній сировині, який склав 7,5%. У результаті проведеного хроматографічного аналізу і якісних реакцій встановлена наявність каротиноїдів і хлорофілів. Кількісний вміст каротиноїдів склав — 120,57 мг%, хлорофілів — 197,55 мг%. Визначено жирнокислотний склад 13 жирних кислот, з яких 6 віднесені до наасичених, 7 — до ненасичених. У кількісному відношенні переважають пальмітинова — 34,25%, лінолева — 15,11% та α -ліноленова — 17,93% кислоти.

У теперішній час приділяють велику увагу розробці та створенню лікарських засобів, до яких входять такі біологічно активні сполуки ліпофільної природи як хлорофіли, каротиноїди, жирні кислоти, що виявляють широкий спектр фармакологічної дії [9-11, 18-21, 23].

Об'єктом нашого дослідження була ліпофільна фракція з трави люцерни посівної. Люцерна посівна *Medicago sativa* L. родини бобових (Fabaceae) — родова назва створена від давньої латинської назви *medica* (*maedica*) — індійська конюшина, люцерна. Лікарська сировина: *Herba Medicaginis* — трава люцерни [4, 17]. До цього роду належить 21 вид багаторічних та 43 види однорічних рослин.

Найбільш поширені 3 види люцерни: люцерна посівна або синя (*M. sativa*), люцерна гібридна (*M. varia*), люцерна серпоподібна або жовта (*M. falcata*). Відома також люцерна хмелеподібна (*M. lupulina*) [7].

Трава люцерни містить фенольні сполуки: флавоноїди, ізофлавоноїди, куместрол; гідроксикоричні кислоти та ін. Завдяки наявності тритерпенових сапонінів люцерна сприяє зниженню рівня холестерину в крові, запобігає атеросклеротичним змінам стінок судин, ефективно знижує артеріальний тиск, виявляє протипухлинну дію, сприяє підвищенню імунітету, також регулює функцію гіпофізу. Люцерна багата на амінокислоти та вітаміни [2, 6, 9, 13]. Містить також хлорофіли, пектинові речовини, цукри, ліпіди [2, 6, 9].

Ліпофільні сполуки трави люцерни посівної вивчені недостатньо, тому є доцільним отримання

із сировини ліпофільної фракції з метою подальшого вивчення та комплексного використання сировини.

Матеріали та методи

З трави люцерни посівної отримали ліпофільну фракцію. Екстракцію проводили хлороформом в апараті Сокслета.

Визначення каротиноїдів і хлорофілів проводили методом тонкошарової хроматографії на пластинках “Silufol” в одномірному і двомірному варіантах у системах розчинників гексан-ацетон (6:2) — I напрямок, гексан-ацетон (6:4) — II напрямок. Схема двомірної тонкошарової хроматографії хлороформного екстракту з трави люцерни посівної наведена на рис. 1 [1, 5].

Кількісне визначення каротиноїдів та хлорофілів проводили спектрофотометричним методом, для чого брали 1,0 г (т.н.) ліпофільної фракції та розчиняли її в 50,0 мл гексану; оптичну густину отриманого розчину визначали на спектрофотометрі СФ-46 в діапазоні хвиль 350-700 нм у кюветі з товщиною шару 10 мм. Розчином порівняння був гексан. Схема спектрограми наведена на рис. 2.

Визначення якісного та кількісного вмісту жирних кислот проводили методом газорідинної хроматографії (ГРХ) метилових ефірів жирних кислот на хроматографі з полум'яно-іонізаційним детектором “Shimadzu GC-14B”.

Пробу для аналізу виділяли надлишком очищеного діетилсірчаного ефіру, після чого розчинник відганяли в струмі азоту для запобігання пероксидації ненасичених жирних кислот. Потім пробу піддавали негайній переетерифікації за модифікованою методикою Пейснера сумішшю хлороформ — метанол — концентрована сульфатна кислота (100:100:1) у запаяних ампулах протягом 3 год при 100°C. Після охолодження і розкриття ампул метилові ефіри жирних кислот витягували гексаном, а витяжки піддавали ГРХ. Визначення проводили при наступних умовах: колонка капілярна кварцова розміром 60 м × 0,32 мм, НР-23 0,25 мкм, стаціонарна фаза ціанопропіл — метилсилоксан (1:1), газ-носій — водень, швидкість газу-носія — 1,0 мл/хв, температура колонки — 175°C, інжектора — 240°C, детектора — 250°C.

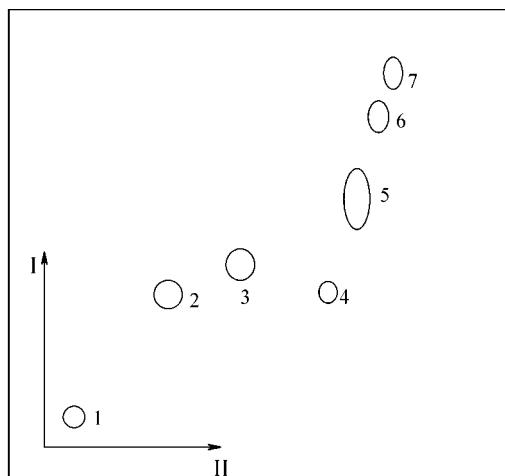


Рис. 1. Схема тонкошарової хроматограми ліпофільної фракції трави люцерни посівної. Система розчинників: I напрямок гексан-акетон (6:2); II напрямок гексан-акетон (6:4).

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

Результати та їх обговорення

Для одержання ліпофільної фракції 20,0 г подрібненої трави люцерни посівної вичерпно екстрагували хлороформом в апараті Сокслета. Отриманий хлороформний екстракт упарювали до видалення екстрагенту та зважували. Визначали відсотковий вміст ліпофільної фракції в сировині, який склав 7,5%.

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

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

Таблиця 1
Результати хроматографічного аналізу токоферолів та каротиноїдів ліпофільного екстракту трави люцерни посівної

Речовини	Забарвлення плям		
	у видимому світлі	в УФ-світлі	після обробки п-диметиламінобензальдегідом
1	жовте	коричневе	рожеве
2	жовтогаряче	коричневе	рожеве
3	жовтогаряче	коричневе	рожеве
4	жовте	жовте	рожеве
5	жовтогаряче	коричневе	рожеве
6	темно-зелене	темно-зелене	—
7	темно-зелене	темно-зелене	—

У результаті проведеного хроматографічного аналізу ліпофільної фракції встановлена наявність каротиноїдів і токоферолів. Схема ТШХ наведена на рис. 1.

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

Локалізацію токоферолів визначали за характерною темно-зеленою флюoresценцією у видимому та в УФ-світлі. Дані наведені у табл. 1 [3, 4, 22].

У ліпофільній фракції знайдено 7 речовин. Речовини 1–5 були віднесені нами до каротиноїдів, речовини 6, 7 — до токоферолів (табл. 1).

За результатами спектрофотометричного аналізу ліпофільної фракції трави люцерни посівної

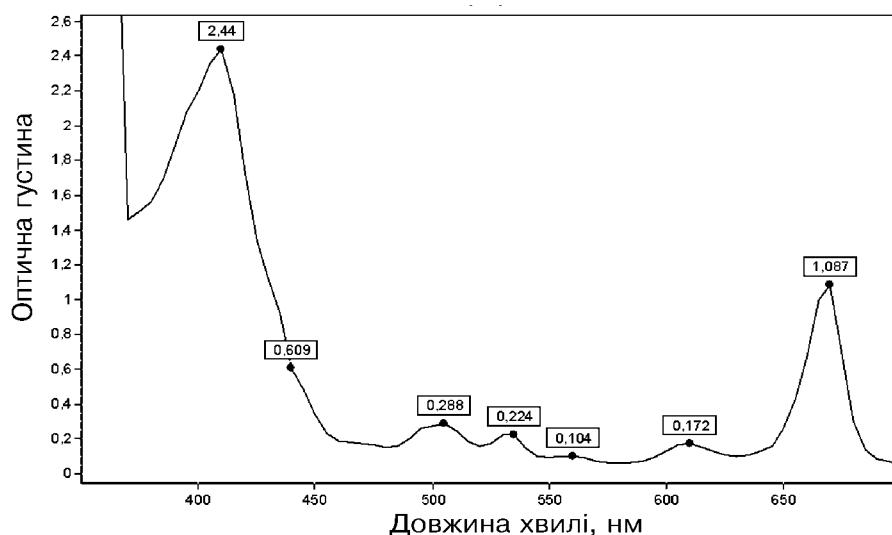


Рис. 2. Спектрограма ліпофільної фракції трави люцерни посівної.

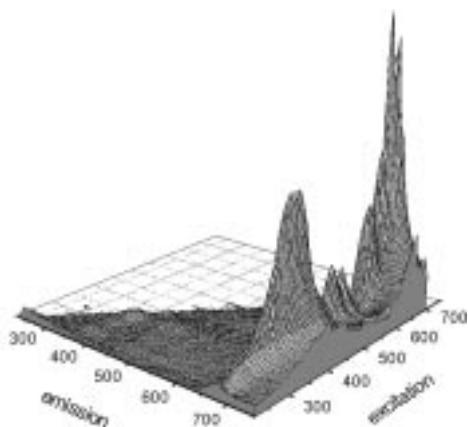


Рис. 3. Тривимірний спектр флуоресценції хлороформного екстракту трави люцерни посівної

(рис. 2) у діапазоні хвиль 650-700 нм був отриманий пік, характерний для хлорофілів.

Був проведений аналіз тримірних спектрів флуоресценції та їх проекції на площину збудження/випромінювання, представлених у логарифмічних шкалах інтенсивності (рис. 3), який сприяв більш детальному визначенням якісного складу досліджуваного об'єкту. Піки в областях збудження 310-450, 500-550, 600-700 нм та випромінювання 650-750 нм — це область флуоресценції хлорофілів.

Кількісний вміст каротиноїдів у ліпофільній фракції трави люцерни посівної склав 120,57 мг%. Вміст хлорофілів склав 197,55 мг% (табл. 2) [3, 4, 15].

Під час аналізу жирнокислотного складу олії з трави люцерни посівної виявлено 13 жирних кислот, з яких 6 насичених: лауринова, стеаринова, міристинова, пальмітинова, пальмітоолеїнова, марсаринова і 7 ненасичених: олеїнова, лінолева, ліноленова, арахілонова, ерукова, гон-

Таблиця 2
Числові показники ліпофільної фракції трави люцерни посівної

Числові показники	Вміст біологічно активних речовин, числовий показник, мг%
Каротиноїди	120,57
Хлорофіли	197,55

Таблиця 3
Результати якісного та кількісного визначення жирних кислот у ліпофільній фракції трави люцерни посівної

Назва жирної кислоти	Кількісний вміст, %
Лауринова	0,98
Міристинова	2,69
Пальмітинова	34,25
Пальмітоолеїнова	2,62
Марсаринова	0,65
Стеаринова	6,24
Олеїнова	9,25
Лінолева	15,11
α-Ліноленова	17,93
Арахінова	0,81
Гондолева	1,03
Ерукова	1,161
Лігноцеринова	1,42
Сума насичених кислот	49,66
Сума ненасичених кислот	44,48

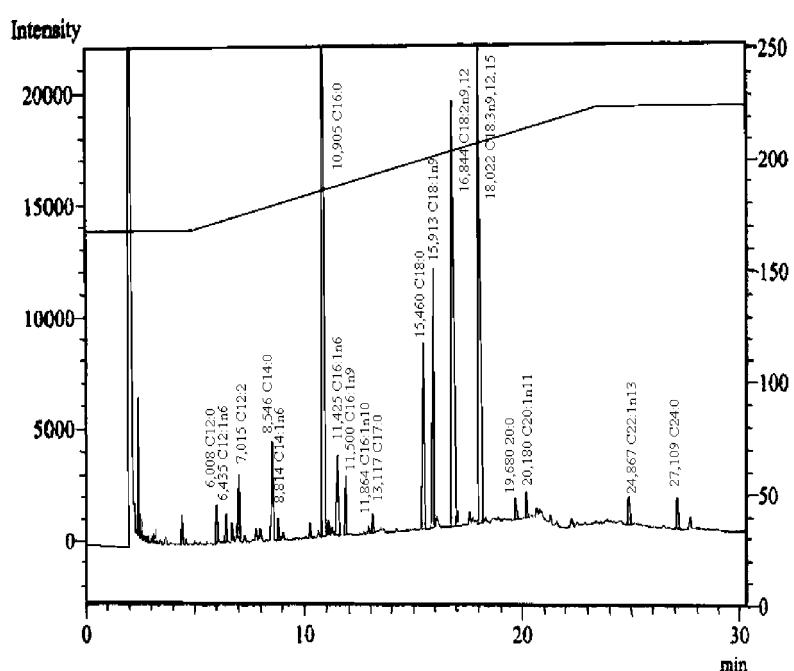


Рис. 4. Схема газорідинної хроматографії ліпофільного екстракту трави люцерни посівної.

долева та ін. [12, 14, 16]. У кількісному відношенні переважають пальмітинова — 34,25%, лінолева — 15,11% та α -ліноленова — 17,93% (рис. 4, табл. 3).

ВИСНОВКИ

1. Отримано ліпофільну фракцію з трави люцерни посівної. Кількісний вміст ліпофільної фракції склав 7,5%.

2. Встановлено наявність каротиноїдів та токоферолів. Визначено кількісний вміст каротиноїдів — 120,57 мг% і хлорофілів — 197,55 мг%.

3. У жирній олії трави люцерни посівної виявлено 13 жирних кислот. У кількісному відношенні переважають пальмітинова — 34,25%, лінолева — 15,11% та α -ліноленова кислоти — 17,93 %.

ЛІТЕРАТУРА

1. Берестова С.І., Ковалев В.М., Ковалев С.В., Комісаренко А.М. // Вісник фармації. — 2006. — №1 (45). — С. 22-25.
2. Біологічна хімія: Підруч. / За ред. Л.М.Вороніної. — Х.: Основа, Вид-во НФаУ, 2000. — 608 с.
3. Государственная фармакопея СССР: Вып. 1. Общие методы анализа / МЗ СССР. — 11-е изд., доп. — М.: Медицина, 1987. — 335 с.
4. Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
5. Лабораторное руководство по хроматографическим и смежным методам: В 2-х частях. / Под ред. О.Микеша. — М.: Мир, 1982. — 781 с.
6. Лукманова К.А., Рябчук В.А., Салихова И.Х. // Фармация. — 2000. — Т. XLIX, №2. — С. 25-27.
7. Рибалко Я.М. // Насінництво. — 2006. — №9. — С. 7-10.
8. Светличная Е.И., Толок И.А. Этимологический словарь ботанических названий лекарственных растений: Учеб. пособ. — Х.: Изд-во НФаУ, 2003. — 286 с.
9. Соколов С.Я. Фитотерапия и фитофармакология: Руковод. для врачей. — М: Мед. информ. агентство, 2000. — 976 с.
10. Фармакогнозія з основами біохімії рослин: Підруч. для студентів / За ред. В.М.Ковальова. — Х.: Вид-во НФАУ; "Пропор", 2000. — 704 с.
11. Чуракова Г.В., Бондаренко А.Е., Крикова А.В., Івашев М.Н. // Вопр. біол., мед. и фармац. хімии. — 2005. — №1. — С. 54-56.
12. Akoh C.C., Min D.B. Food Lipids: Chemistry, Nutrition, and Biotechnology, 2 ed. — New York-Basel: Marcel Dekker, 2002. — 1014 p.
13. Bunnell R.H. In: The Vitamins, 2-nd ed. — New York, 1967. — 200 p.
14. Ching K. Chow. Fatty Acids in Foods and their Health Implications. 3-rd ed. — Boca Raton, London, New York: CRC Press, 2007. — 1296 p.
15. European Pharmacopoeia, 4-th ed. — Strasbourg, 2001. — 2416 p.
16. Gunstone F.D., Harwood J.L., Dijkstra A.J. The Lipid Handbook with CD-ROM, 3 ed. — Boca Raton, London, New York: CRC Press, 2007. — 808 p.
17. Golf B., Lynton I., Segall B. Botanica. — Koenemann, 1999. — 1020 p.
18. Huong D.T., Luong D.V., Thao T.T.P., Sung T.V. // Die Pharmazie. — 2005. — Vol. 60, №8. — P. 627-629.
19. Livingston A.I.J. // Assoc. Offic. Anal. Chem. — 1986. — Vol. 69, №6. — P. 1017-1019.
20. Moerman D.E. // Ann. Arbor. — 1986. — Vol. 1. — P. 1-534; Vol. 2. — P. 535-910.
21. Vladimirov Yu.A. Natural Antioxidant / Ed. L.Parker. — New York, 1996. — P. 125-241.
22. Wagner H., Bladt S. Plant Drug Analysis. — Berlin: Springer, 2001. — 384 S.
23. Zemplen G., Bognar R. // Chem. Ber. — 1941. — №4. — S. 11,74.

УДК 615.322:633.31:547.915

ХИМИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ЛИПОФИЛЬНОЙ ФРАКЦИИ ТРАВЫ ЛЮЦЕРНЫ ПОСЕВНОЙ

С.В.Ковалев

Установлено количественное содержание липофильной фракции в растительном сырье, которое составило 7,5%. В результате проведенного хроматографического анализа и качественных реакций установлено наличие каротиноидов и хлорофиллов. Количественное содержание каротиноидов составляет 120,57 мг%, хлорофиллов — 197,55 мг%. Определен жирно-кислотный состав, представленный 13 жирными кислотами, из них 6 отнесены к насыщенным и 7 — к ненасыщенным. В количественном соотношении преобладают пальмитиновая — 34,25%, линолевая — 15,11% и α -линоленовая — 17,93% кислоты.

UDC 615.322:633.31:547.915

THE CHEMICAL ANALYSIS OF LIPOPHILIC FRACTION FROM MEDICAGO SATIVA HERB

S.V.Kovalyov

The quantitative amount of the lipophilic fraction in the raw material being 7,5% has been determined. The presence of carotenoids and chlorophylls has been found as the result of the paper chromatography and the qualitative reactions performed. The quantitative amount of carotenoids is 120,57 mg% and chlorophylls — 197,55 mg%. The composition of free fatty acids in the lipophilic fraction has been determined: 6 from 13 fatty acids belong to saturated acids and 7 — to unsaturated ones. The acids that predominate in their amount are palmitic — 34,25%, linoleic — 15,11% and α -linolenic — 17,93% acids.

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

УДК 582.972.3:581.145.1:599.4.6

ТЕРПЕНОЇДИ КВІТОК GALIUM VERUM L.

Т.В.Ільїна, О.В.Горяча, А.М.Ковальова, А.М.Комісаренко

Національний фармацевтичний університет

У ліпофільній фракції квіток підмареннику справжнього методом хромато-мас-спектрографії визначено 41 летку сполуку, з них 9 сполук терпеноїдної природи. Ідентифіковані ліналоол, цис-ліналоол-оксид, транс-ліналоол-оксид, цис-епокси-ліналоол, транс-епокси-ліналоол, α -терпінеол, борнеол, камфора, сквален та встановлено їх кількісний вміст. Наявність значної кількості біологічно активних терпеноїдів є передумовою для розгляду підмареннику справжнього як перспективного сировинного джерела ліналоолу, борнеолу, камфори та сквалену.

Підмаренник справжній (*Galium verum* L.) — багаторічна трав'яниста кореневищна рослина родини Маренових, яка зустрічається практично по всій території України. Рослина неофіційна. Широко використовується в народній медицині як сечогінний, кровоспинний, протизапальний, антисептичний засіб при захворюваннях шлунково-кишкового тракту, печінки, нирок, а також як заспокійливе при нервових розладах — епілепсії, істерії, конвульсіях у дітей. Зовнішньо використовується як антисептик при ранах, наривах, виразках та опіках [5, 11].

У підмареннику справжньому встановлено наявність різних груп біологічно активних речовин (БАР). У підземних органах та траві вивчались антрахінони, флавоноїди, кумарини, фенолкарбонові кислоти та їх похідні, дубильні речовини, іridoїди [4, 7, 10, 13].

Раніше нами було досліджено ліпофільний і елементний склад трави та підземних органів підмареннику справжнього [2, 3]. Квітуча рослина та свіжозібрана сировина мають сильний медовий запах, зумовлений леткими сполуками, який зникає після висушування трави. Проте ці сполуки в представниках роду *Galium* L. не досліджувались.

Тому доцільно було вивчити леткі речовини, зокрема, терпеноїди квіток *Galium verum* L. Метою нашої роботи стало вивчення терпеноїдів квіток підмареннику справжнього, які було заготовлено у Харківській області влітку 2008 р.

Експериментальна частина

Зразки для аналізу отримували з ліпофільнної фракції свіжозібраної сировини підмареннику справжнього методом гідродистиляції [1, 9].

Вивчення компонентного складу зразків підмареннику справжнього проводили методом газорідинної хроматографії (ГРХ) [6] з мас-спектрометричним детектуванням. Дослідження проводили на газовому хромато-мас-спектрографі фірми “Хьюлет-Паккард” (HP), США, що складається з хроматографа марки HP6890 GC та мас-селективного детектора 5973N. Компоненти розділяли на кварцовій капілярній колонці фірми HP (HP 19091J-433 HP-5) довжиною 30 м та внутрішнім діаметром 0,25 мм, заповнені 5% фенілметилсилоксаном. Застосовували програмування температури колонки: початкова температура — 60°, кінцева — 240°. Тривалість розгонки (від початкової до кінцевої ізотермічної ділянки температурної програми) складала 1 год. Швидкість розгортки — 3 град/1 хв. Об’єм проби складав 0,3 мкл при коефіцієнті розділу потоку 1:15 та тиску на вході в колонку 40 кПа; газ-носій — гелій. Сканування проводилось у діапазоні 38–300 а.е.м.

Результати та їх обговорення

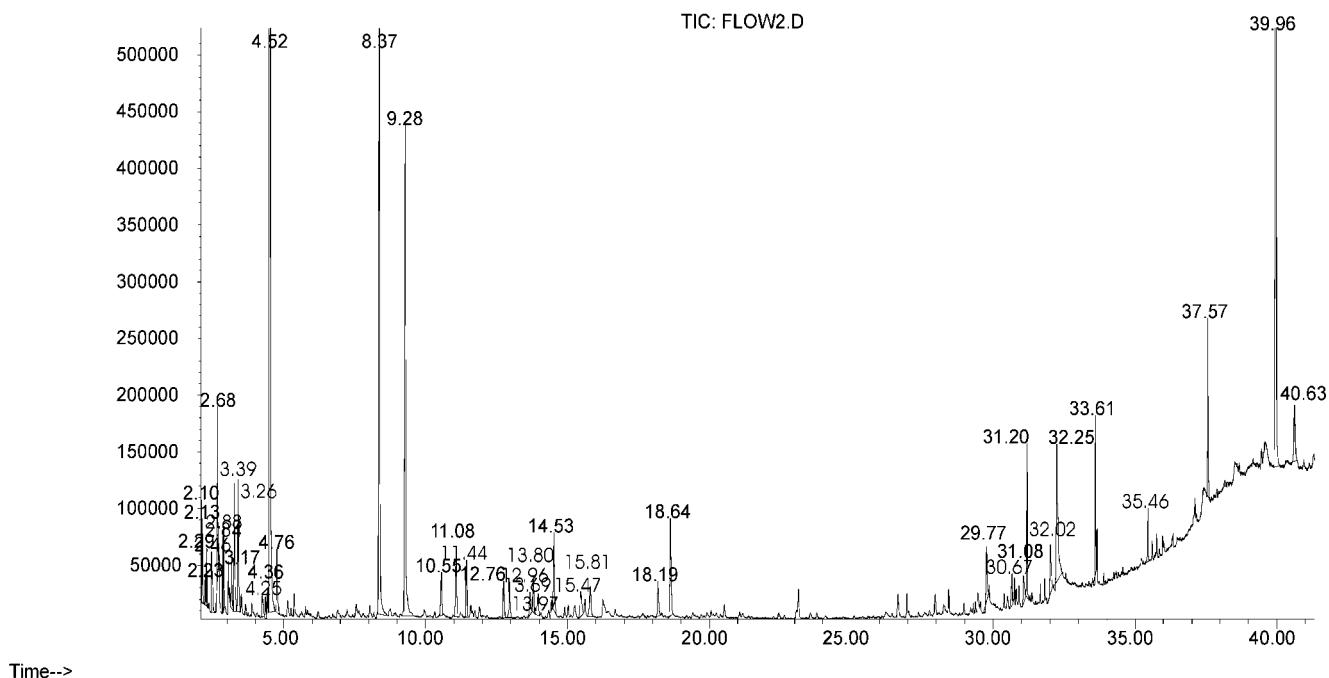
Одержані спектри розглядали як на основі загальних закономірностей фрагментації молекул органічних сполук під дією електронного удару, так і порівнянням результатів з даними мас-спектральної бібліотеки “Flavor2.L.” та “NIST98L.”: для кожного хроматографічного піку розраховували усереднений мас-спектр, від якого віднімали спектр фону. Ідентифікацію сполук проводили шляхом порівняння одержаних мас-спектрів хроматографічного піку з мас-спектрами еталонних сполук з найбільшою вірогідністю ідентифікованих програмою розпізнавання на масиві спектрів бази даних. Кількісний вміст розраховували за відношенням площі піків компонентів до суми площ усіх піків на хроматограмі (метод нормалізації).

У результаті було визначено 41 сполуку, з яких ідентифіковано 36 сполук. У запропонованій статті наводяться ідентифікація і кількісний вміст терпеноїдів.

Схему хроматограми летких компонентів квіток підмареннику справжнього наведено на рисунку.

Визначено 9 терпеноїдів, з них: ациклічні монотерпеноїди — ліналоол (0,79%), цис-ліналоол

Abundance

Рис. Хроматограма летких сполук квітів *Galium verum* L.

Таблиця

Терпеноїди квітів *Galium verum* L.

Сполука	Час затримки, хв	Кількісний вміст (%)
Цис-ліналоол-оксид	10,55	0,65
Транс-ліналоол-оксид	11,07	0,90
Ліналоол	11,44	0,79
Камфора	12,95	0,61
Борнеол	13,68	0,38
Цис-епокси-ліналоол	13,80	0,45
Транс-епокси-ліналоол	13,96	0,45
α -Терпінеол	14,52	1,31
Скален	39,96	20,82

оксид (0,65%), транс-ліналоол-оксид (0,90%), цис-епокси-ліналоол (0,45%), транс-епокси-ліналоол (0,45%); моноциклічний монотерпеноїд — α -терпінеол (1,31%); біциклічні монотерпеноїди — борнеол (0,38%), камфора (0,61%); тритерпеноїд — сквален (20,82%). У результаті аналізу в ліпофільній фракції квітів підмареннику справжнього було ідентифіковано 9 терпеноїдів та встановлено їх кількісний вміст (таблиця).

Мас-спектри досліджуваних ліналоолу, борнеолу, камфори порівнювали з мас-спектрами речовин-стандартів, на підставі чого було проведено їх ідентифікацію.

Таким чином, у квітках підмареннику справжнього вперше ідентифіковані терпеноїдні сполуки та встановлено їх кількісний вміст. Інтерес пред-

ставляють ліналоол та його похідні, борнеол, камфора, які проявляють антисептичну, аналептичну, антигормональну дію відповідно. Особливу увагу привертає наявність значної кількості сквалену, який в рослинах є генетичним попередником біосинтезу стероїдних сполук, проявляє високу антиоксидантну дію та використовується в медицині для лікування атеросклерозу, ішемічної хвороби, онкозахворювань; зовнішньо — при опіках II та III ступеня, псоріазі, трофічних виразках та герпесі [8, 12]. Отже, квітки та трава в період цвітіння *Galium verum* можуть бути перспективним джерелом отримання сквалену. Виявлені сполуки можуть служити передумовами для пояснення фармакологічних властивостей сировини і препаратів підмареннику.

ВИСНОВКИ

Методом хромато-мас-спектографії в ліпофільній фракції квітів підмареннику справжнього вперше визначено 41 летку сполуку, з них 9 сполук терпеноїдної природи.

Вперше в ліпофільній фракції квітів підмареннику справжнього ідентифіковано та встановлено кількісний вміст ліналоолу (0,79%), цис-ліналоол-оксиду (0,65%), транс-ліналоол-оксиду (0,90%), цис-епокси-ліналоолу (0,45%), транс-епокси-ліналоолу (0,45%), α -терпінеолу (1,31%), борнеолу (0,38%), камфори (0,61%) та сквалену (20,82%).

Наявність значної кількості біологічно активних терпеноїдів є передумовою для розгляду підмареннику справжнього як перспективного сировинного джерела ліналоолу, борнеолу, камфори та сквалену.

ЛІТЕРАТУРА

1. Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
2. Ильина Т.В., Горячая О.В., Ковалева А.М., Понарина Ю.А. Элементный состав травы и корневища с корнями подмаренника настоящего / Университетская наука: Теория, практика, инновации. Сбор. тр. 73-й науч. конф. КГМУ и сессии Центрально-Черноземного научного центра РАМН. В 3-х т. — Курск: ГОУ ВПО КГМУ Росздрава, 2008. — Т. 3. — С. 70-74.
3. Ільїна Т.В., Горяча О.В., Ковальова А.М., Сидора Н.В. Дослідження ліофільної фракції підмаренника справжнього / Всеукр. конгр. "Сьогодення та майбутнє фармації". Тези доп. 16-19 квітня. — Х., 2008 р. — С. 134.
4. Литвиненко М.М. Фитохимическое изучение придоидов и флавоноидов некоторых представителей семейства мареновых: Автореф. дис. ... канд. фармац. наук. — Х., 1979. — 25 с.
5. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование; Семейства Caprifoliaceae — Plantaginaceae. — Л.: Наука, 1990. — 326 с.
6. Bicchi C., Brunelli C., Cordero C. et al. // J. Chromatogr. A. — 2004. — Vol. 1024, №1-2. — C.195-207.
7. Bojthe-Horvath K., Kocsis A., Varga-Balazs M. et al. // Planta med. — 1980. — Vol. 39, №3. — P. 267-269.
8. Buddhan S., Sivakumar R., Dhandapani N. et al. // Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids. — 2007. — Vol. 76, Iss. 6. — P. 349-355.
9. European Pharmacopoeia. — 4-th ed. — 2002. — P. 1162-1163.
10. Kocsis A., Szabo L., Tetenyi P. // Proc. 3-rd F.E.C.S. Int. Conf. Chem. Biotechnol. Biol. Act. Nat. Prod. — 1985. — №4. — P. 131-134.
11. Stuhlemmer U. // Z. Phytother. — 2003. — Vol. 24, №3. — P. 125-217.
12. Ting Yi, Yong-Chien Ling. // J. of Food and Drug Analysis. — 2000. — Vol. 8, №4. — P. 235-247.
13. Turkmen Necattin, Kirici Salih, Ozguven Mensure et al. // Bot. J. Linn. Soc. — 2004. — Vol. 146, №1. — P. 71.

УДК 582.972.3:581.145.1:599.4.6

ТЕРПЕНОИДЫ ЦВЕТКОВ GALIUM VERUM L.

Т.В.Ильїна, О.В.Горячая, А.М.Ковалєва, А.Н.Коміссаренко
 В ліофільній фракції цвітків подмаренника настоящого методом хромато- мас-спектрометрії определено 41 соединение, из которых 9 веществ терпеноидной природы. Идентифицированы линалоол, цис-линалоол-оксид, транс-линалоол-оксид, цис-эпокси-линалоол, транс-эпокси-линалоол, α -терпинеол, борнеол, камфору, сквален и установлено их количественное содержание. Наличие значительного количества биологически активных терпеноидов создает предпосылки для рассмотрения подмаренника настоящего как перспективного сырьевого источника линалоола, борнеола, камфоры и сквалена.

UDC 582.972.3:581.145.1:599.4.6

TERPENOID COMPOSITION OF GALIUM VERUM L.
FLOWERS

T.V.Ilyina, O.V.Goryachaya, A.M.Kovalyova, A.N.Komissarenko
 In the lipophilic fraction of Galium Verum flowers 41 compounds have been identified by chromat-mass-spectrometry, 9 of them are of the terpenoid structure. Linalool, cis-linalool-oxide, trans-linalool-oxide, cis-epoxy-linalool, trans-epoxy-linalool, α -terpineol, borneol, camphora, squalene have been identified and quantitatively analyzed. The significant amount of biologically active terpenoids in Galium Verum suggests Galium Verum flowers to be a promising raw material for obtaining linalool, borneol, camphora, and squalene.

ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

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

УДК 615.014.21:615.015.32:615.218.3

РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ ОРИГІНАЛЬНОГО КОМПЛЕКСНОГО ГОМЕОПАТИЧНОГО ПРЕПАРАТУ ПРОТИАЛЕРГІЙНОЇ ДІЇ

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

Національний фармацевтичний університет

На підставі аналізу літературних джерел визначені основні підходи до виробництва комплексних гомеопатичних препаратів (КГомП). Досліджено КГомП “Алергін” у вигляді гранул, одержаних двома методами, та обрано оптимальну технологію для його виробництва. Наведені результати досліджень фізико-хімічних і технологічних властивостей КГомП “Алергін”. Отримані результати можуть бути взяті за основу при розробці нормативно-технічної документації на препарат.

Актуальним питанням сьогодення є створення комплексного гомеопатичного препарату протиалергійної дії, розробка технології його виробництва та подальше впровадження в практичну охорону здоров’я, оскільки використання малих і надмалих доз початкової речовини позбавляє гомеопатичні препарати алергічної або токсичної побічної дії. Нами розроблено оригінальний комплексний гомеопатичний препарат (КГомП) протиалергійної дії у формі гранул під умовною назвою “Алергін”.

У вигляді лікарської форми ми обрали гранули завдяки ряду переваг: зручність у процесі приготування, фасування та транспортування; легкість дозування; добре сприймання дітьми завдяки солодкому смаку тощо. Також ми враховували, що гранули — це найбільш традиційна форма випуску гомеопатичних лікарських препаратів у нашій країні і викликає у споживачів чіткі асоціації саме з групою гомеопатичних препаратів.

КГомП виготовляють з декількох компонентів, причому застосування в одному прописі більше 4-5 інгредієнтів допускається як виняток у випадках вираженої клінічної необхідності [1, 2]. Кожен з компонентів КГомП до певного етапу готовують окремо відповідно до приватних статей гомеопатичної фармакопеї, а потім об’єднують у комплекс. Якщо комплексний препарат признача-

ється для безрецептурного відпуску, то компоненти, що входять до його складу, використовують у строго певних потенціях, як правило, не вище 30СН [1, 2]. Технологічний процес виробництва КГомП складається з наступних стадій [4-7]: отримання гомеопатичних матричних настоїок; отримання гомеопатичних розведень (потенцій); отримання комплексу; введення комплексу до складу лікарської форми; фасування та пакування (рис. 1).

Стадія 1 — отримання гомеопатичних матричних настоїок (МН). Виготовлення МН у нашій країні традиційно проводиться відповідно до параграфів керівництва В.Швабе. Для препаратів рослинного і тваринного походження, залежно від того, суха сировина або свіжа, використовують методи мацерації, перколяції або змішування соکу з етиловим спиртом. Для виготовлення препаратів з мінеральних речовин і хімічних сполук, залежно від їх розчинності, використовують воду очищеною або спирт етиловий, а також тритурації з молочним цукром.

Стадія 2 — приготування гомеопатичних розведень. Залежить від способу отримання МН, від обраної шкали (десятинної, сотенної та ін.) і від вибору методики виконання послідовних розведень (за Ганеманом, за Корсаковим).

Стадія 3 — складання комплексу. Відомі два основні способи отримання комплексу гомеопатичних розведень (потенцій) (за Н.С. Терешиною) [5]:

- I. Шляхом поєднання гомеопатичних потенцій на кінцевому етапі перед введенням у лікарську форму.
- II. Шляхом приготування проміжних виробничих комплексів (суміші інгредієнтів) гомеопатичних розведень і їх сумісному потенціюванню.

Стадія 4 — введення комплексу гомеопатичних розведень у лікарську форму. Технологія залежить від вибору лікарської форми і відповідає загальним правилам гомеопатичної фармакії.



Рис. 1. Основні стадії виробництва комплексних гомеопатичних препаратів.

Стадія 5 — фасування та пакування готового препарату.

Таким чином, способи виготовлення КГомП мають відмінності тільки на стадії 3 (складання комплексу):

Перший спосіб — усі компоненти пропису готуються окремо і згідно з гомеопатичною технологією і поєднуються лише на кінцевому етапі (у вигляді проміжних продуктів, ступінь розведення яких на одну одиницю менша за потрібну) перед введенням у лікарську форму.

Другий спосіб — компоненти поступово або одночасно поєднуються у проміжні виробничі комплекси, ведеться їх сумісне потенціювання, потім комплекс вводиться в лікарську форму.

Метою нашої роботи стала розробка оптимальної технології комплексного гомеопатичного препарату “Алергін”.

Для досягнення поставленої мети потрібно було виконати наступні завдання: проаналізувати можливі варіанти технології (два способи, наве-

дені вище), виготовити зразки препарату “Алергін” двома способами; вивчити фізичні, фізико-хімічні та технологічні показники отриманих зразків і порівняти їх; на основі отриманих даних визначити оптимальну технологію нового комплексного гомеопатичного препарату.

Матеріали та методи

Об’єкт дослідження — гомеопатичний препарат “Алергін” у вигляді гранул, виготовлений з матричних настоїок (*Urtica urens* (NAB, 2. Ausgabe, 1950, С. 389), *Nerium oleander* (GHP, 1990, С. 689), *Cyclamen europaeum* (GHP, 1990, С. 373), *Apis mellifica* (GHP, 1990, С. 167), *Allium cepa* (GHP, 1990, С. 137)) шляхом послідовних розведень за правилами гомеопатичної технології [7-11].

Як зазначалося вище, приготування КГомП двома способами має свої відмінності на стадії 3 (складання комплексу), які описані в табл. 1 та 2.

Слід зазначити, що для зменшення енерговитрат на виробництво КГомП ми скористалися переходом з десятинної на сотенну шкалу. Друге

Таблиця 1

Отримання комплексного гомеопатичного препарату через виробничі комплекси

Розведення (комплекс)	Співвідношення з розчинником	Отриманий комплекс	Склад комплексу (препарату)
<i>Urtica urens</i> 2X (1CH), <i>Allium cepa</i> 2X (1CH)	(1+1) : 98 спирт 45%	Комплекс №1	<i>Urtica urens</i> 2CH, <i>Allium cepa</i> 2CH
<i>Cyclamen europaeum</i> 2CH, Комплекс №1	(1+1) : 98 спирт 45%	Комплекс №2	<i>Urtica urens</i> 3CH, <i>Allium cepa</i> 3CH, <i>Cyclamen europaeum</i> 3CH
<i>Nerium oleander</i> 3CH, Комплекс №2	(1+1) : 98 спирт 45%	Комплекс №3	<i>Urtica urens</i> 4CH, <i>Allium cepa</i> 4CH, <i>Cyclamen europaeum</i> 4CH, <i>Nerium oleander</i> 4CH
<i>Apis mellifica</i> 4CH, Комплекс №3	(1+1) : 98 спирт 70%	Комплекс №4	<i>Urtica urens</i> 5CH, <i>Allium cepa</i> 5CH, <i>Cyclamen europaeum</i> 5CH, <i>Nerium oleander</i> 5CH, <i>Apis mellifica</i> 5CH
Комплекс №4	10 частин Комплексу №4 + 10 частин зволожувача + 1000 частин цукрової крупи	Препарат	<i>Urtica urens</i> 6CH, <i>Nerium oleander</i> 6CH, <i>Cyclamen europaeum</i> 6CH, <i>Apis mellifica</i> 6CH, <i>Allium cepa</i> 6CH

Таблиця 2

Результати порівняння фізико-хімічних і технологічних властивостей зразків гранул, отриманих різними способами

Показники	Ненасичені гранули	Спосіб отримання гранул	
		перший	другий
Зовнішній вигляд та однорідність	однорідні гранули білого кольору кулеподібної форми із солодким запахом та смаком	однорідні гранули з кремовим відтінком кулеподібної форми із солодким запахом та смаком	
Кількість злипліх гранул, %	—	0,50±0,12	0,55±0,14
Середня маса однієї гранули, мг	33,7±0,5	32,8±0,5	33,5±0,2
Середня кількість гранул у 1,0 г, шт.	30±2	29±2	31±1
Розчинність гранул, хв	3,30±0,30	3,15±0,40	3,25±0,40
Розпадання гранул, хв	4,12±0,40	3,12±0,25	3,15±0,30
Втрата в масі при висушуванні, %	0,51±0,05	1,54±0,03	1,59±0,02
Плинність, г/с	6,11±0,30	6,30±0,20	6,35±0,30
Насипна густина, г/см ³	0,94±0,02	0,94±0,03	0,95±0,02
Насипний об'єм, г/см ³	0,96±0,05	0,98±0,03	0,97±0,02
Кут природного нахилу, °	23	23	23

Примітка: n=5

десятинне (2Х) розведення по співвідношенню діючої субстанції до розчинника співпадає з першим сотенним (1С), а четверте десятинне (4Х) з другим сотенним (2С) тощо. Тому при цих значеннях ми переходили на іншу шкалу потенціювання. Сотенні розведення готовили за класичною методикою С.Ганемана.

Перший спосіб (табл. 1): виготовлення гомеопатичних розведень *Urtica urens* 5CH, *Nerium oleander* 5CH, *Cyclamen europaeum* 5CH, *Apis mellifica* 5CH, *Allium cepa* 5CH виконували згідно стандартним методам, описаним у Німецькій гомеопатичній фармакопеї та керівництві В. Швабе на 60% мас. та 45% мас. розчині спирту етилового послідовно за десятинною шкалою до четвертого десятинного розведення для *Apis mellifica* і *Nerium oleander* та до другого десятинного розведення для *Urtica urens*, *Cyclamen europaeum*, *Allium cepa*. Далі потенціювання проводили за сотенною шкалою по Ганеману на 45% мас. розчині спирту етилового послідовно до четвертого сотенного розведення. П'яте сотенне розведення готовили на 70% мас. розчині спирту етилового. Далі насичували ним гранули за технологією, описаною у керівництві В.Швабе [7].

Другий спосіб (табл. 1): виготовлення гомеопатичних розведень *Urtica urens* 2X (1CH), *Allium cepa* 2X (1CH), *Cyclamen europaeum* 2CH, *Nerium oleander* 3CH, *Apis mellifica* 4CH виконували згідно зі стандартними методами, описаними у Німецькій гомеопатичній фармакопеї та керівництві В.Швабе на 60% мас. та 45% мас. розчині спирту етилового.

Розведення *Urtica urens* 2X (1CH), *Allium cepa* 2X (1CH) виготовляли з матричних настоек шляхом послідовного розведення за десятинною шкалою до другого десятинного розведення на 45% мас. розчині спирту етилового [7, 8].

Розведення *Cyclamen europaeum* 2CH виготовляли з матричних настоек шляхом послідовного розведення за десятинною шкалою до другого десятинного розведення та за сотенною шкалою по Ганеману з другого десятинного розведення (відповідає першому сотенному) до другого сотенного розведення на 45% мас. розчині спирту етилового.

Розведення *Nerium oleander* 3CH виготовляли з матричної настоки шляхом послідовних розведень і струшувань по десятинній шкалі: перше на 60% розчині спирту етилового та друге, що відповідає першому сотенному, по сотенній — друге та третє на 45% розчині спирту етилового.

Розведення *Apis mellifica* 4CH виготовляли з матричної настоки шляхом послідовних розведень і струшувань по десятинній шкалі друге, третє на 60% розчині спирту етилового та четверте, що відповідає другому сотенному, по сотенній — третє та четверте на 45% розчині спирту етилового.

Потім у допоміжний флакон відважували 98 частин 45% мас. розчину спирту етилового і по 1-й частині розведені *Urtica urens* 2X (1CH), *Allium cepa* 2X (1CH), отримували Комплекс 1. Далі у допоміжний флакон відважували 98 частин 45% мас. розчину спирту етилового і по 1 частині

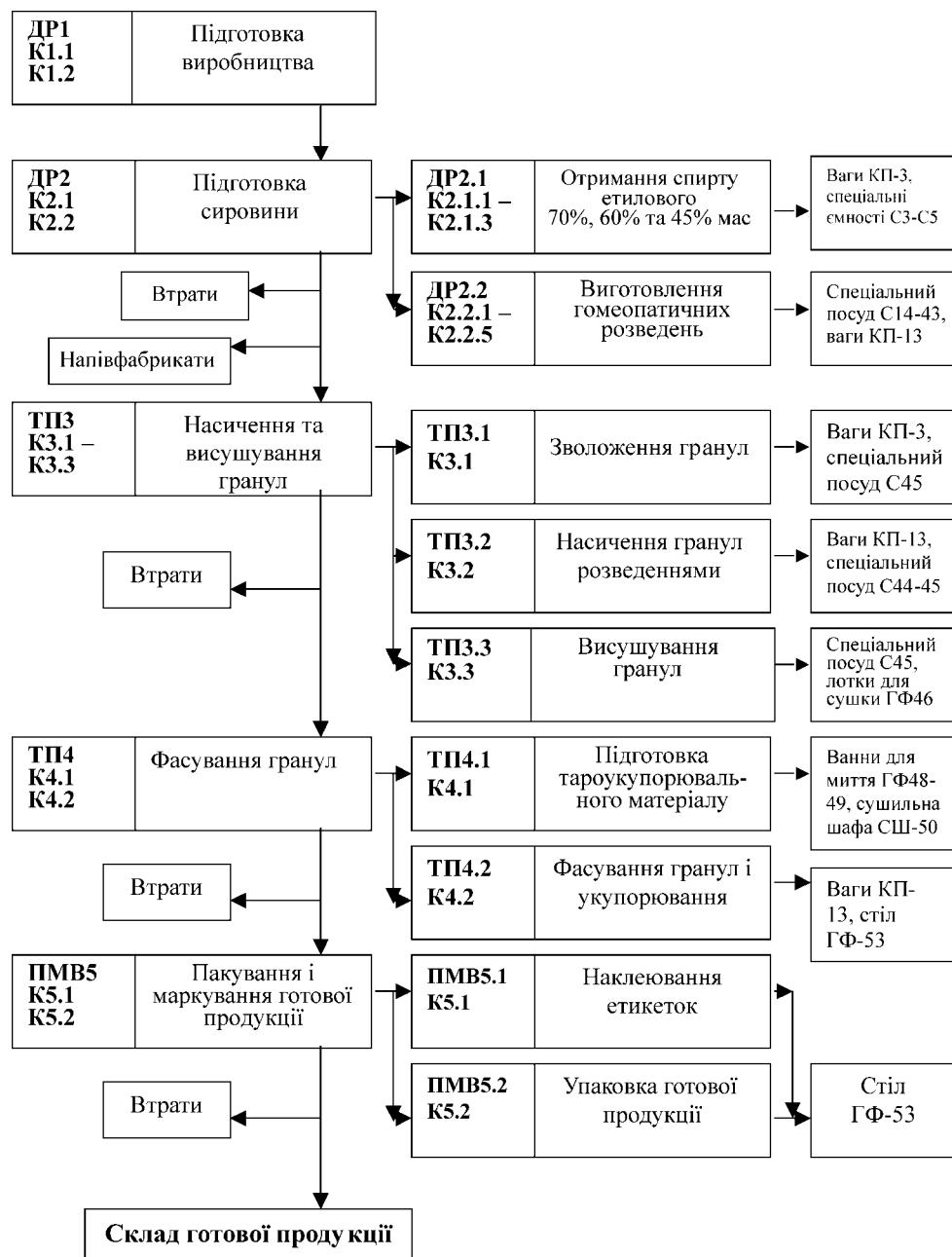


Рис. 2. Блок-схема технологічного процесу виробництва гомеопатичних гранул "Алергін" у промислових умовах.

Комплексу 1 та розведення *Cyclamen europaetum 2CH*, отримували Комплекс 2. Потім у допоміжний флакон відважували 98 частин 45% мас. розчину спирту етилового і по 1-й частині Комплексу 2 та розведення *Nerium oleander 3CH*, отримували Комплекс 3. Потім у допоміжний флакон відважували 98 частин 45% мас. розчину спирту етилового і по 1-й частині Комплексу 2 та розведення *Nerium oleander 3CH*, отримували Комплекс 3. Потім у допоміжний флакон відважували 98 частин 45% мас. розчину спирту етилового і по 1 частині Комплексу 2 та розведення *Nerium oleander 3CH*, отримували Комплекс 3. Далі у допоміжний флакон відважували 98 частин 70% мас. розчину спирту етилового і по 1 частині Комплексу 3 та розве-

дення *Apis mellifica 4CH*, отримували Комплекс 4. Потім насичували ним гранули за технологією, описаною у керівництві В.Швабе.

При проведенні досліджень нами були використані загальноприйняті стандартні, описані в літературі методи та прилади і нові методики дослідження, модифіковані нами для вивчення даних препаратів, що дозволяють об'єктивно оцінити їх якість, базуючись на отриманих статистично оброблених результатах [3, 6, 7, 10].

Результати та їх обговорення

Дані проведених фізичних, фізико-хімічних та технологічних досліджень гранул наведені у табл. 2, з якої видно, що фізико-хімічні та технологічні характеристики препарату, виготовленого двома

способами, суттєво не відрізняються. Виготовлення комплексного препарату шляхом поєднання гомеопатичних потенцій на кінцевому етапі з точки зору технології простіше та вимагає меншої затрати праці. Виготовлення через проміжні виробничі комплекси з технологічної точки зору більш складне, так як передбачає сумісне потенціювання інгредієнтів комплексу в декілька етапів.

Тому, опираючись на отримані експериментальні дані, для одержання гранул "Алергін" ми обрали перший спосіб виготовлення.

З табл. 2 видно, що одержані гранули мають добре технологічні властивості, а саме: вміст вологої не перевищує 2%, що дозволяє прогнозувати стабільність цього показника в процесі зберігання; середнє значення плинності складає 6,33 г/с, що дозволяє судити про текучість гранул у бункері, а досить близькі значення насипної маси та об'ємної густини дозволяють зробити висновок про те, що гранули не здатні ущільнюватися, пресуватися при зберіганні та транспортуванні. Перелічені дані свідчать про можливість промислового виробництва КГомП "Алергін" у вигляді гранул.

З метою поліпшення процесу виготовлення гранул та уникнення перепаду концентрації спирту етилового у розчині (з 45% на 70%) було виготовлено гранули без зміни концентрації спирту під час приготування 5СН потенцій компонентів ЛЗ.

При цьому гранули погано просушувалися, розплівалися і в цілому препарат мав незадовільний зовнішній вигляд. Тому в процесі приготування гомеопатичних розведенів ми дотримувалися концентрації спирту, які рекомендуються керівництвом В.Швабе (5СН розведення готовили на 70% мас. спирті етиловому).

Таким чином, на основі проведених досліджень запропонована технологія оригінального препарату в формі гранул "Алергін".

Блок-схема отримання препарату в умовах промислового виробництва наведена на рис. 2. На кожній стадії передбачено постадійний контроль якості проміжної та готової продукції.

ВИСНОВКИ

1. Проведено аналіз літературних джерел та визначені основні підходи до виробництва комплексних гомеопатичних лікарських засобів.

2. Досліджено гомеопатичні гранули, одержані двома способами, за результатами обрана оптимальна технологія.

3. Проведено дослідження впливу концентрації спирту етилового для виготовлення п'ятого сотенного розведення (остання потенція перед уведенням в лікарську форму) на структурно-механічні властивості гранул.

4. На основі експериментальних досліджень розроблено оптимальну технологію гомеопатичних гранул "Алергін" в аптечних та промислових умовах.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ванье Л. Курс клинической гомеопатии. — Смоленск: Гомеопатическая медицина, 2000. — 446 с.
2. Варшавский В.И. Практическая гомеопатия. — М.: Медицина, 1989. — 173 с.
3. Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
4. Пугач С.К. // Вестник гомеопатической медицины. — 1995. — №2. — С. 12-14.
5. Терешина Н.С. // Фармация. — 2005. — №5. — С. 38-39.
6. Цуканов Ю.В., Шуляк Э.П. // Фармация. — 2006. — №5. — С. 44-45.
7. Швабе В. Гомеопатические лекарственные средства. Руководство по описанию и приготовлению / Пер. с нем. под ред. В.И.Рыбака. — М.: Московское научное общество врачей-гомеопатов, 1967. — 373 с.
8. German Homeopathic Pharmacopoeia. — British Homeopathic Association, 1991. — Suppl. 5401 p.
9. Homeopathisches Arzneibuch. — 1. Ausg., 1978. — Stuttgart: Deutsches Apotheker Verlag, 1985. — 92 s.
10. Kayne S. Homeopathic pharmacy. — Churchill livingstone. Edinburgh, 1997. — P. 252.
11. The Homeopathic Pharmacopoeia of the United States. — Revision Service. — Officinal Compendium from July 1, 1992. — 134 p.

УДК 615.014.21:615.015.32:615.218.3

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ОРИГИНАЛЬНОГО КОМПЛЕКСНОГО ГОМЕОПАТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВІЯ

О.Ю.Сергеєва, С.А.Тихонова, А.І.Тихонов

На основании анализа литературных источников определены основные подходы к производству комплексных гомеопатических препаратов. Изучен КГомП гранулы "Аллергин", изготовленный двумя методами, и выбрана оптимальная технология для его производства. Приведены результаты исследования физико-химических и технологических свойств КГомП "Аллергин". Полученные результаты могут быть приняты за основу при разработке нормативно-технической документации на препарат.

UDC 615.014.21:615.015.32:615.218.3

DEVELOPMENT OF THE FORMULATION FOR AN ORIGINAL COMPLEX HOMEOPATHIC MEDICINE WITH THE ANTI-ALLERGIES ACTION

O.Yu.Sergeyeva, S.A.Tikhonova, A.I.Tikhonov

Based on the analysis of the literature sources the main approaches to the production of complex homeopathic medicines (CHomM) have been determined. The CHomM, "Allergin" granules, manufactured by two methods have been studied and the optimal formulation for their production has been chosen. The results of studying physical, chemical and technological properties of "Allergin" granules are given. The results obtained can be taken as the basis for development of normative and technical documentation for this medicine.

Рекомендована д.ф.н., професором І.А.Єгоровим

УДК 615.322:615.014.2

ТЕХНОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІКАРСЬКОЇ РОСЛИННОЇ СИРОВИННИ ТА ЇЇ КОМПОЗИЦІЙ У СТВОРЕННІ НОВИХ ПРЕПАРАТІВ

Л.І.Вишневська

Національний фармацевтичний університет

Проведено технологічні дослідження 23 видів лікарської рослинної сировини та її сумішей. У результаті проведених досліджень вивчено технологічні параметри лікарської рослинної сировини: вміст вологи, ступінь подрібнення, питому, об'ємну та насипну маси, пористість і порізність, вільний об'єм шару. Результати досліджень можуть бути використані для розрахунків технологічного процесу виробництва складних настоек “Бронхофіт”, “Гінекофіт” і “Простатофіт”.

Лікарські препарати рослинного походження посідають значне місце у сучасній фармакотерапії. Це і хімічно чисті речовини, виділені з рослин, на основі яких синтезовані численні аналоги, і очищені комплекси природних речовин, і велика група комплексних препаратів з рослин (настої, відвари, збори, настойки, екстракти та ін.). Рослини використовуються у медичних цілях протягом багатьох віків. Недивлячись на значний прогрес сучасної органічної хімії, що забезпечує виробництво високоякісних синтетичних біологічно активних речовин, які використовуються у фармації, популярність рослинних препаратів у всьому світі не тільки не падає, але й неухильно зростає. Перевага широкого застосування препаратів з рослинної сировини заснована на тотожності біохімічних структур лікарських рослин з тканинами організму людини, плавності наростиання фармакологічного ефекту, м'якшій дії фітопрепаратів, відсутності або дуже рідкому прояві негативних побічних ефектів, алергічних реакцій, та у практичній відсутності лікарської залежності, низькій токсичності, меншому звиканні [7, 9, 10, 13, 15, 17, 18].

З цієї точки зору розробка нових комбінованих препаратів, які б містили комплекс біологічно активних речовин рослинного походження, є обґрутованою та актуальною [9, 11, 14].

Лікарська рослинна сировина для виробництва препаратів “Бронхофіт”, “Гінекофіт” та “Простатофіт” представлена різними частинами рослини,

а саме: травою, листям, квітками, плодами і корінням. Ці частини рослинної сировини різко відрізняються за механічною міцністю, анатомічною будовою, формою та ін. Для рослинної сировини характерні певні технологічні властивості, які необхідно мати на увазі при її подрібненні, транспортуванні, розрахункові процесу екстрагування та співвідношення фаз.

Визначенню технологічних властивостей рослинної сировини приділялось мало уваги. У літературі є відомості про визначення технологічних параметрів для деяких видів рослинної сировини, але для великої її кількості усіх показників немає [6, 8].

Для проведення процесу екстрагування і його розрахунку необхідно знати технологічні параметри лікарської рослинної сировини. До них відносяться: вміст у сировині вологи, а також діючих і екстрактивних речовин, подрібнення сировини, поверхня часток, поглинання сировиною екстрагенту, питома, об'ємна та насипна маса, пористість і порізність, вільний об'єм шару та ін. [1-5].

Подрібнення сировини характеризує розмір часток, ступінь руйнації тканин і поверхню екстрагування, необхідних для визначення оцінки якості підготовки сировини до екстракції та при розрахунку констант масопередачі.

Питома, об'ємна та насипна маси, пористість і порізність дозволяють визначити об'єм, який займає суха і набухла сировина, необхідні співвідношення сировини та екстрагенту та вибрати те чи інше обладнання для проведення процесів подрібнення, екстрагування, транспортування та ін.

Експериментальна частина

Нами були проведені дослідження по визначеню основних технологічних характеристик лікарської рослинної сировини, яка входить до складу препаратів “Бронхофіт”, “Гінекофіт”, “Простатофіт” та їх сумішей [6].

Питома маса (d_p) є відношенням маси абсолютно сухої подрібненої сировини до об'єму рослинної тканини. Втрату маси при висушуванні визначали згідно з методикою Державної фармакопеї України 1 вид. (п. 2.2.32.) [3].

Таблиця 1

Результати визначення вмісту вологи, питомої, об'ємної та насипної мас сировини
“Бронхофіту”, “Гінекофіту” і “Простатофіту”

Найменування сировини	Вміст вологи, %	Питома маса, г/см ³	Об'ємна маса, г/см ³	Насипна маса, г/см ³
Бруньки березові	7,53±0,37	1,2949±0,0211	0,78±0,04	0,49±0,02
Квітки бузини чорної	5,80±0,15	1,4790±0,0173	0,53±0,02	0,23±0,01
Квітки липи	8,43±0,32	1,4144±0,0280	0,62±0,04	0,31±0,01
Квітки нагідок	6,95±0,29	1,4591±0,0193	0,67±0,03	0,23±0,01
Квітки ромашки	7,07±0,17	1,2544±0,0237	0,53±0,04	0,15±0,01
Кореневище аїру	7,55±0,28	1,5267±0,0298	0,87±0,03	0,35±0,02
Кореневище і корінь оману	6,83±0,25	1,3852±0,0195	0,87±0,03	0,31±0,01
Корінь алтеї	6,52±0,21	1,4770±0,0278	0,87±0,05	0,30±0,02
Корінь кропиви	7,25±0,27	1,3685±0,0227	0,86±0,04	0,32±0,02
Корінь солодки	6,94±0,31	1,3679±0,0297	0,83±0,05	0,26±0,02
Листя кропиви	7,35±0,19	1,4654±0,0199	0,67±0,03	0,35±0,01
Листя м'яти перцевої	8,46±0,25	1,5802±0,0231	0,64±0,04	0,28±0,01
Листя шавлії	7,95±0,26	1,3495±0,0274	0,35±0,03	0,14±0,01
Плоди софори японської	9,33±0,48	1,6840±0,0319	1,11±0,58	0,61±0,03
Трава барвінку малого	7,05±0,32	1,4654±0,2480	0,63±0,03	0,25±0,01
Трава буркуну	8,35±0,31	1,3333±0,0229	0,64±0,02	0,23±0,01
Трава деревію	6,92±0,26	1,5007±0,0276	0,63±0,02	0,25±0,01
Трава грициків звичайних	7,33±0,29	1,3705±0,0195	0,64±0,03	0,24±0,01
Трава звіробою звичайного	8,22±0,36	1,3314±0,0189	0,65±0,32	0,25±0,01
Трава кропиви	6,95±0,37	1,2593±0,0168	0,64±0,04	0,21±0,01
Трава материнки	7,46±0,23	1,3622±0,0208	0,63±0,02	0,26±0,01
Трава чебрецю плазкого	6,67±0,32	1,5102±0,0242	0,62±0,03	0,25±0,01
Трава чистотілу	7,56±0,28	1,4782±0,2360	0,65±0,02	0,26±0,01

Примітка: n=3.

Питому масу розраховували за формулою:

$$dn = \frac{P \cdot d_p}{P + G - F}, \text{ г/см}^3,$$

де: Р — маса абсолютно сухої подрібненої сировини, г; G — маса пікнометра з водою, г; F — маса пікнометра з водою та сировиною, г; d_p — питома маса води, г/см³ (d_p = 0,9982 г/см³).

Об'ємну масу (d_o) визначали як відношення неподрібненої маси сировини при природній чи заданій вологості до її повного об'єму, який включає пори, тріщини і капіляри, заповнені повітрям.

Об'ємну масу розраховували за формулою:

$$d_o = \frac{P_o}{V_o}, \text{ г/см}^3,$$

де: P_o — маса неподрібненої сировини при природній чи заданій вологості, г; V_o — об'єм, який займає сировина, см³.

Насипну масу (d_h) визначали як відношення маси подрібненої сировини при природній чи

заданій вологості до повного об'єму, який займає сировина, включаючи пори часток та порожнини між ними.

Насипну масу розраховували за формулою:

$$d_h = \frac{P_h}{V_h}, \text{ г/см}^3,$$

де: P_h — маса подрібненої сировини при природній чи заданій вологості, г; V_h — об'єм, який займає сировина, см³.

Аналіз табл. 1 показує, що лікарська рослинна сировина з вмістом вологи від 5,8% до 8,43% має питому масу в діапазоні від 1,2544 г/см³ до 1,5802 г/см³, об'ємну масу — від 0,5306 г/см³ до 0,8774 г/см³ і насипну масу — від 0,211 г/см³ до 0,357 г/см³. Виключення має тільки листя шавлії, структура якого дуже ворсиста.

Далі ми розраховували пористість сировини (П_c), порізність шару сировини (П_{шс}) та вільний об'єм шару сировини (V_ш), а також плинність і кут природного укусу сировини.

Таблиця 2

Результати визначення пористості, порізності та вільного об'єму шару сировини зборів “Бронхофіт”, “Гінекофіт” і “Простатофіт”

Найменування сировини	Пористість сировини	Порізність шару сировини	Вільний об'єм шару
Бруньки березові	0,3943	0,3731	0,6203
Квітки бузини чорної	0,6412	0,5571	0,8411
Квітки липи	0,5566	0,4913	0,7745
Квітки нагідок	0,5409	0,6462	0,8376
Квітки ромашки	0,5770	0,7041	0,8748
Кореневище аїру	0,4276	0,5995	0,7707
Кореневище і корінь оману	0,3749	0,6137	0,7582
Корінь алтеї	0,4060	0,6581	0,7969
Корінь кропиви	0,3749	0,6224	0,7640
Корінь солодки	0,3894	0,6851	0,8077
Листя кропиви	0,5446	0,4650	0,7564
Листя м'яти перцевої	0,5908	0,5530	0,8171
Листя шавлії	0,7355	0,5994	0,8940
Плоди софори японської	0,3402	0,4522	0,6385
Трава барвінку малого	0,5672	0,5904	0,8305
Трава буркуну	0,5217	0,6440	0,8297
Трава деревію	0,5820	0,6094	0,8367
Трава грициків звичайних	0,5365	0,6316	0,8293
Трава звіробою звичайного	0,5152	0,6080	0,8100
Трава кропиви	0,4854	0,6744	0,8324
Трава материнки	0,5390	0,5924	0,8121
Трава чебрецю плазкого	0,5861	0,5904	0,8305
Трава чистотілу	0,5601	0,5971	0,8228

Примітка: n=3.

Пористість розраховували за формулою:

$$\Pi_c = \frac{d_n - d_o}{d_n},$$

де: d_n — питома маса сировини, $\text{г}/\text{см}^3$; d_o — об'ємна маса сировини, $\text{г}/\text{см}^3$.

Порізність розраховували за формулою:

$$\Pi_{uu} = \frac{d_o - d_h}{d_o},$$

де: d_h — насипна маса сировини, $\text{г}/\text{см}^3$; d_o — об'ємна маса сировини, $\text{г}/\text{см}^3$.

Вільний об'єм шару сировини розраховували за формулою:

$$V_{uu} = \frac{d_n - d_h}{d_n},$$

де: d_h — насипна маса сировини, $\text{г}/\text{см}^3$; d_n — питома маса сировини, $\text{г}/\text{см}^3$.

Плинність рослинної сировини визначали за формулою:

$$C = \frac{P_c}{\tau}, \text{ c}/100 \text{ г},$$

де: P_c — маса подрібненої сировини, г; τ — час повного протікання сировини, с.

Кут природного укусу визначали за відомою методикою [5].

Результати визначення питомої, об'ємної та насипної маси зборів “Бронхофіт”, “Гінекофіт” і “Простатофіт” наведені у табл. 3, 4 та 5.

Результати визначення пористості, порізності та вільного об'єму шару зборів “Бронхофіт”, “Гінекофіт” і “Простатофіт” наведені у табл. 6.

Якість підготовки сировини оцінюється ситовим аналізом (гранулометричним складом), який є кількісною характеристикою фракційного складу полідисперсної суміші подрібненої сировини.

Таблиця 3

Результати визначення питомої, об'ємної та насипної мас збору “Бронхофіт”

Питома маса, г/см ³	Статистична обробка результатів	Об'ємна маса, г/см ³	Статистична обробка результатів	Насипна маса, г/см ³	Статистична обробка результатів
1,4119	$X = 1,4229$ $S^2 = 6,12 \cdot 10^{-5}$ $Sx = 0,003498$ $\Delta x = 0,0217$ $\varepsilon = 1,53\%$	0,649	$X = 0,654$ $S^2 = 5,87 \cdot 10^{-5}$ $Sx = 0,003429$ $\Delta x = 0,021$ $\varepsilon = 3,26\%$	0,238	$X = 0,242$ $S^2 = 8,2 \cdot 10^{-6}$ $Sx = 0,002864$ $\Delta x = 0,008$ $\varepsilon = 3,29\%$
1,4326		0,659		0,244	
1,4265		0,652		0,245	
1,4191		0,664		0,240	
1,4244		0,645		0,242	

Таблиця 4

Результати визначення питомої, об'ємної та насипної мас збору “Гінекофіт”

Питома маса, г/см ³	Статистична обробка результатів	Об'ємна маса, г/см ³	Статистична обробка результатів	Насипна маса, г/см ³	Статистична обробка результатів
1,5206	$X = 1,5293$ $S^2 = 7,55 \cdot 10^{-5}$ $Sx = 0,003885$ $\Delta x = 0,0241$ $\varepsilon = 1,58\%$	0,713	$X = 0,717$ $S^2 = 0,000105$ $Sx = 0,004578$ $\Delta x = 0,028$ $\varepsilon = 3,97\%$	0,243	$X = 0,244$ $S^2 = 1,15 \cdot 10^{-5}$ $Sx = 0,001517$ $\Delta x = 0,009$ $\varepsilon = 3,86\%$
1,5341		0,721		0,244	
1,5421		0,734		0,246	
1,5269		0,709		0,248	
1,5235		0,711		0,239	

Таблиця 5

Результати визначення питомої, об'ємної та насипної мас збору “Простатофіт”

Питома маса, г/см ³	Статистична обробка результатів	Об'ємна маса, г/см ³	Статистична обробка результатів	Насипна маса, г/см ³	Статистична обробка результатів
1,4227	$X = 1,4153$ $S^2 = 0,000121$ $Sx = 0,004916$ $\Delta x = 0,0305$ $\varepsilon = 2,16\%$	0,671	$X = 0,670$ $S^2 = 0,003776$ $Sx = 0,003776$ $\Delta x = 0,023$ $\varepsilon = 3,50\%$	0,264	$X = 0,258$ $S^2 = 1,46 \cdot 10^{-5}$ $Sx = 0,001691$ $\Delta x = 0,01$ $\varepsilon = 4,07\%$
1,4117		0,661		0,255	
1,4057		0,682		0,256	
1,4029		0,675		0,257	
1,4287		0,664		0,261	

Визначним параметром ситового аналізу є середньозважений розмір часток. Ситовий аналіз зборів “Бронхофіт”, “Гінекофіт” та “Простатофіт” проводили за відомою методикою [1, 3]. Середній розмір часток розраховували за формулою:

$$D_{\text{сер}} = \sum a_i \times d_i / 100,$$

де: a_i — вміст кожної фракції, %; d_i — середній розмір часток кожної фракції, %; i — кількість фракцій.

Результати досліджень наведені у табл. 7, 8 та 9. Як видно з даних табл. 7, 8 та 9, збори мають полідисперсний склад. У зборі “Бронхофіт” близько 90% складають частки розміром 1,5-0,15 мм. Втрати (пил), які склали 1,54%, можна зарахувати до масової кількості часток розміром менше 0,15 мм. Така різноманітність пояснюється суттєвою різницею анатомо-гістологічної будови використованої ЛРС.

Таблиця 6

Результати визначення пористості, порізності та вільного об'єму шару зборів “Бронхофіт”, “Гінекофіт” і “Простатофіт”

Найменування збору	Пористість сировини	Порізність шару сировини	Вільний об'єм шару
“Бронхофіт”	0,5406	0,6301	0,8301
“Гінекофіт”	0,5310	0,6598	0,8405
“Простатофіт”	0,5264	0,6143	0,8172

Таблиця 7
Ситовий аналіз збору “Бронхофіт”

Розмір чарунок сита, мм	Середній розмір часток на ситі, мм	Ситовий аналіз сировини			
		г	%	Сумарний залишок, %	Прохід через сито, %
5,0	більше 5,0	1,70	1,70	1,70	98,3
3,5	4,25	4,95	4,95	6,65	91,65
2,0	2,75	6,10	6,10	12,75	78,90
1,0	1,5	26,90	26,90	39,65	60,35
0,6	0,8	17,90	17,90	57,55	42,45
0,43	0,51	10,82	10,82	68,37	31,63
0,25	0,34	17,91	17,91	86,26	13,74
0,15	0,2	7,97	7,97	94,25	5,75
Піддон	менше 0,15	4,21	4,21	98,46	1,54

Таблиця 8
Ситовий аналіз збору “Гінекофіт”

Розмір чарунок сита, мм	Середній розмір часток на ситі, мм	Ситовий аналіз сировини			
		г	%	Сумарний залишок, %	Прохід через сито, %
7,00	—	—	—	—	100
5,00	6,00	2,30	2,30	2,30	97,70
3,50	4,25	11,10	11,10	13,40	86,960
2,00	2,75	4,30	4,30	17,70	82,30
1,02	0,51	34,20	34,20	51,90	48,10
0,43	0,72	25,00	25,00	76,90	23,10
0,25	0,34	15,70	15,70	92,60	7,40
0,15	0,20	5,44	5,44	98,04	1,96
Піддон	0,075	1,96	1,96	100	0

Таблиця 9
Ситовий аналіз збору “Простатофіт”

Розмір чарунок сита, мм	Середній розмір часток на ситі, мм	Ситовий аналіз сировини			
		г	%	Сумарний залишок, %	Прохід через сито, %
7,00	—	—	—	—	100
5,00	6,00	2,90	2,90	2,90	97,10
3,50	4,25	11,50	11,50	14,40	85,60
2,00	2,75	7,54	7,54	21,94	78,06
1,02	0,51	35,16	35,16	57,10	42,90
0,43	0,72	23,60	23,60	80,70	19,30
0,25	0,34	12,20	12,20	92,90	7,10
0,15	0,20	4,60	4,60	97,50	2,50
Піддон	0,075	2,50	2,50	100	0

У зборі “Гінекофіт” близько 70-80% складають частки розміром 1,5-0,34 мм, причому $d_{сер.}$ становить 1,5 мм.

У зборі “Простатофіт” близько 70-75% складають частки розміром 1,5-0,34 мм, причому $d_{сер.}$ становить 1,63 мм.

ВИСНОВКИ

1. Проведені технологічні дослідження 23 видів лікарської рослинної сировини та її сумішей у вигляді зборів.

2. У результаті проведених досліджень вивчені технологічні параметри лікарської рослинної си-

ровини та зборів “Бронхофіт”, “Гінекофіт”, “Простатофтіт”: вміст вологи, ступінь подрібнення, питома, об’ємна та насыпна маса, пористість і порізність, вільний об’єм шару.

3. Результати досліджень можуть бути використані для розрахунків технологічного процесу виробництва складних настоїок “Бронхофіт”, “Гінекофіт” і “Простатофтіт”.

ЛІТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея СССР. XI изд. Вып. 1. — М.: Медицина, 1987. — 334 с.
2. Государственная фармакопея СССР. XI изд. Вып. 2. — М.: Медицина, 1990. — 398 с.
3. Державна фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр” — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
4. Державна фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр” — Доп. 1. — Х.: РІРЕГ, 2004. — 494 с.
5. Державна фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр” — Доп. 2. — Х.: РІРЕГ, 2007. — С. 268-270.
6. Ветров П.П., Гарна С.В., Прокопенко С.О., Кучер О.В. // Фармац. журн. — 1987. — С. 52-56.
7. Пашинский В.Г., Рейхарт Д.В. // Росс. аптеки. — 2003. — №10.
8. Пономарев В.Д. Экстрагирование лекарственного сырья. — М.: Медицина, 1982. — 204 с.
9. Чекман І.С. // Фітомерапія в Україні. — 2000. — №2. — С. 3-5.
10. Avallone R, Zanolli P, Puia G. et al. // Biochem. Pharmacol. — 2000. — Vol. 59. — P. 1387-1394.
11. Cordova C.A., Siqueira I.R., Netto C.A. et al. // Redox. Rep. — 2002. — №7. — P. 95-102.
12. Ganzen M., Zhao J., Khan I.A. // J. Pharm. Sci. — 2002. — Vol. 91, №3. — P. 623-730.
13. Herbal Medicine. American Botanical Council: Integrative Medicine Communication, 2000. — 520 p.
14. Inoue T., Sugimoto Y., Masuda H., Kamei C. // Biol. Pharm. Bull. — 2002. — Vol. 25. — №2. — P. 256-259.
15. Lu Y., Foo L.Y. // Phytochemistry. — 2002. — Vol. 59. — P. 117-140.
16. Vishnevskaya L., Piskovatskij Y., Georgiants V., Procopenko Y. / Medicinal plants as raw material for new drugs creation. Analiza farmaceutyczna I diagnostyka laboratoryjna a zdrowie czlowieka. — Bialystok, Poland, 11-13 May, 2007. — P. 80.
17. WHO monographs on selected medicinal plants. — Geneva: World Health Organization, 1999. — Vol. 1. — 299 p.
18. WHO monographs on selected medicinal plants. — Geneva: World Health Organization, 2002. — Vol. 2. — 357 p.

УДК 615.322:615.014.2

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ И ЕГО КОМПОЗИЦИЙ В СОЗДАНИИ НОВЫХ ПРЕПАРАТОВ

Л.И.Вишневская

Проведены технологические исследования 23 видов лекарственного растительного сырья и его смесей. В результате проведенных исследований изучены технологические параметры лекарственного растительного сырья: содержание влаги, степень измельчения, удельная, объемная и насыпная массы, пористость и порозность, свободный объем слоя. Результаты исследований могут быть использованы для расчетов технологического процесса производства сложных настоек “Бронхофит”, “Гинекофит” и “Простатофтіт”.

UDC 615.322:615.014.2

TECHNOLOGICAL INVESTIGATION OF THE MEDICINAL PLANT RAW MATERIAL AND ITS COMPOSITIONS IN CREATING NEW MEDICINES

L.I.Vishnevskaya

Technological investigation of 23 types of the medicinal plant raw material and its mixtures have been carried out. As a result of the research conducted the technological parameters of the medicinal plant raw material have been studied: the moisture content, the degree of powdering, specific gravity, volume and friable mass, porosity and cutting, the layer's free volume. The results of the study can be used to calculate the technological process for manufacturing complex tinctures “Bronchophyt”, “Ginecophyt” and “Prostatophyt”.

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

УДК 615.451.16:615.322:66.022

ВИЗНАЧЕННЯ ТЕХНОЛОГІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ ЛІКАРСЬКОЇ РОСЛИННОЇ СИРОВИНІ, ЩО ВХОДИТЬ ДО СКЛАДУ СКЛАДНОЇ НАСТОЙКИ “РАВІСОЛ”

С.І.Трутаєв, О.І.Тихонов, О.С.Шпичак

Національний фармацевтичний університет

Визначено основні технологічні параметри лікарської рослинної сировини, що входить до складу складної настойки “Равісол”, з протиатеросклеротичною дією. Результати досліджень були за кладені в основу технологічного регламенту на розроблену настойку.

Екстрагування біологічно активних сполук з лікарської рослинної сировини (ЛРС) — це складний процес, який залежить від багатьох умов та факторів [1-3, 4-8, 10-16].

Відомо, що вихід екстрактивних речовин залежить від властивостей ЛРС (вмісту у сировині вологи, діючих і екстрактивних речовин та ін.), способу екстрагування та апаратурного оснащення [1, 5, 9]. Для підвищення ефективності процесу екстрагування та визначення витратних норм сировини та екстрагенту необхідно знати технологічні властивості лікарської сировини. До них відносяться: швидкість і величина набухання сировини; поглинання сировиною екстрагенту; питома і насипна маса сировини, об'ємна вага, пористість, порізність, вільний об'єм шару; подрібнення сировини; коефіцієнти внутрішнього і зовнішнього тертя; опір різанню сировини; коефіцієнт вимивання; коефіцієнт дифузії речовин все-редині сировини та ін.

При екстрагуванні рослинної сировини досить часто виникає питання про вибір об'єму екстрактора за заданою масою сировини або навпаки за заданим об'ємом екстрактора визначають масу сировини, яка вміщується в екстрактор. Такі розрахунки проводять по насипній масі сировини.

Іншим фактором, який слід враховувати при плануванні виробництва настоек, є об'єм екстрагенту. На заповнення проміжків між частинками різних видів рослинної сировини, яка відрізняється насипною масою та порізністю, витрачається різна кількість екстрагенту.

Рослинна сировина при контакті з екстрагентом набухає та збільшується в розмірах, а проміжки між частинками сировини при цьому зменшуються. У даному випадку зменшується й об'єм

рідкої фази у проміжках між частинками сировини. Між іншим, саме об'єм рідкої фази, який розміщується у проміжках між частинками сировини, що набухла, дає уявлення про об'єм зовнішнього соку, який знаходиться в зоні масообміну, і є важливим при розрахунках рівноважних способів екстрагування та розміщенні зони масообміну.

До складу розробленого нами лікарського препарату для лікування атеросклерозу у формі складної настойки під умовною назвою “Равісол” входить 7 видів рослинної сировини різних за своєю гістологічною будовою, що дає підставу для поглиблена вивчення з метою вибору оптимальних параметрів процесу екстракції.

Експериментальна частина

Метою даної роботи було проведення комплексних досліджень з вивчення основних технологічних параметрів ЛРС (плодів глоду, трави барвінку малого, насіння гіркокаштану звичайного, трави хвоща польового, плодів софори японської, квітів конюшини лучної, пагонів та листя омели білої), яка входить до складу розробленої нами настойки “Равісол” [2, 3].

У ході експерименту для визначення питомої та насипної маси, об'ємної ваги, пористості, порізності та вільного об'єму шару ЛРС попередньо подрібнювали на млині роторному виробництва заводу “Спецтехобладнання”, м. Харків. Продуктивність млина складає 30-60 кг/год. Кількість ножів — 6 (4 рухомих, 2 нерухомих з регулюючим зазором між ними, який складає $0,4 \pm 0,01$ мм). Число обертів ротора — 600 об/хв.

Визначення втрати в масі при висушуванні ЛРС проводили згідно з методикою Державної фармакопеї України (ДФУ) (п. 2.2.32). Сировину (точну наважку) сушили при температурі 120°C протягом 3 год [4].

Результати визначення втрати маси при висушуванні наведені в табл. 1.

Далі ми вивчили основні технологічні параметри досліджуваної рослинної сировини (питому і насипну масу, об'ємну вагу, пористість, порізність, вільний об'єм шару).

Таблиця 1

Результати визначення втрати маси при висушуванні та вологості ЛРС n=5

Сировина	Маса бюкса з сировиною, г	Маса бюкса з сировиною після сушки, г	Втрата маси при висушуванні, г	Вологість, %
Квіти конюшини лучної	29,2354±0,0257	28,9538±0,0227	0,2816±0,0185	7,51±0,12
Трава хвоща польового	33,2723±0,0163	32,9000±0,0257	0,3723±0,0182	7,70±0,18
Трава барвінка малого	32,6417±0,01265	32,3369±0,0251	0,3048±0,0272	6,14±0,14
Плоди глоду	30,6813±0,0134	30,0759±0,0193	0,6058±0,02697	13,69±0,16
Насіння гіркокаштану звичайного	32,2095±0,0474	31,8295±0,0184	0,3800±0,0263	7,53±0,19
Плоди софори японської	30,0357±0,0215	29,8521±0,0211	0,1836±0,0179	5,70±0,15
Пагони та листя омели білої	98,7538±0,0351	95,2396±0,0235	3,5142±0,0162	61,92±0,16

Таблиця 2

Результати визначення насипної маси n=5

Сировина	№	Вага сировини, г	Повний об'єм, см ³	Насипна маса, г/см ³	Результати статистичної обробки насипної маси
1	2	3	4	5	6
Плоди глоду	1	36,79	100	0,3679	$\bar{x} = 0,3633$ $S^2 = 0,00002$ $Sx = 0,0020$ $\Delta x = 0,0055$ $\varepsilon = 1,5284\%$
	2	35,59	100	0,3559	
	3	36,36	100	0,3636	
	4	36,49	100	0,3649	
	5	36,40	100	0,3640	
Трава барвінка малого	1	9,06	100	0,0906	$\bar{x} = 0,0884$ $S^2 = 0,0000046$ $Sx = 0,00096$ $\Delta x = 0,00266$ $\varepsilon = 3,0151\%$
	2	8,74	100	0,0874	
	3	8,89	100	0,0889	
	4	8,99	100	0,0899	
	5	8,52	100	0,0852	
Насіння гіркокаштану звичайного	1	56,93	100	0,5639	$\bar{x} = 0,56648$ $S^2 = 0,0000084$ $Sx = 0,0013$ $\Delta x = 0,0036$ $\varepsilon = 0,6371\%$
	2	56,70	100	0,5670	
	3	56,24	100	0,5624	
	4	56,89	100	0,5689	
	5	56,48	100	0,5648	
Трава хвоща польового	1	6,42	100	0,0642	$\bar{x} = 0,05952$ $S^2 = 0,000011$ $Sx = 0,0015$ $\Delta x = 0,0042$ $\varepsilon = 7,0000\%$
	2	5,73	100	0,0573	
	3	6,15	100	0,0615	
	4	5,85	100	0,0585	
	5	5,61	100	0,0561	
Плоди софори японської	1	43,94	100	0,4394	$\bar{x} = 0,44088$ $S^2 = 0,000014$ $Sx = 0,00168$ $\Delta x = 0,0047$ $\varepsilon = 1,0580\%$
	2	44,42	100	0,4442	
	3	44,14	100	0,4414	
	4	43,52	100	0,4352	
	5	44,42	100	0,4442	

Продовження табл. 2

1	2	3	4	5	6
Квіти конюшини лучної	1	3,12	100	0,0312	$\bar{x} = 0,0316$ $S^2 = 0,00000034$ $Sx = 0,00026$ $\Delta x = 0,00072$ $\varepsilon = 2,2844\%$
	2	3,22	100	0,0322	
	3	3,15	100	0,0315	
	4	3,09	100	0,0309	
	5	3,22	100	0,0322	
Пагони та листя омели білої	1	36,31	100	0,3631	$\bar{x} = 0,365552$ $S^2 = 0,0000033$ $Sx = 0,00081$ $\Delta x = 0,0022$ $\varepsilon = 0,6153\%$
	2	36,74	100	0,3674	
	3	36,69	100	0,3669	
	4	36,42	100	0,3642	
	5	36,60	100	0,3660	

Насипна маса (d_h) являє собою відношення ваги подрібненої сировини при природній вологості до зайнятого сировиною повного об'єму, який включає пори частинок і порожнини між ними.

У мірний циліндр завантажують подрібнену сировину, злегка струшуючи для вирівнювання сировини, і визначають її повний об'єм, який вона займає. Після цього сировину зважують.

Розрахунок насипної маси ЛРС (d_h) проводили за формулою:

$$d_h = \frac{P_h}{V_h}, \text{ г/см}^3,$$

де: P_h — вага неподрібненої сировини при природній або заданій вологості, г; V_h — об'єм, який займає сировина, см³.

Результати визначення насипної маси наведені в табл. 2.

Об'ємна вага (d_0) являє собою відношення подрібненої сировини при природній або заданій вологості до її повного об'єму, який включає пори, тріщини і капіляри, заповнені повітрям.

Біля 10 г (точна наважка) подрібненої сировини швидко занурюють у мірний циліндр з водою очищеною і визначають об'єм. За різницю об'ємів у мірному циліндрі визначають об'єм, який займає сировина.

Розрахунок об'ємної ваги ЛРС (d_0) проводили за формулою:

$$d_0 = \frac{P_0}{V_0}, \text{ г/см}^3,$$

де: P_0 — вага неподрібненої сировини при природній або заданій вологості, г; V_0 — об'єм, який займає сировина, см³.

Результати визначення об'ємної ваги наведені в табл. 3.

Питома маса (d_y) являє собою відношення ваги абсолютно сухої подрібненої сировини до об'єму рослинної тканини.

Біля 5,0 г (точна наважка) подрібненої сировини завантажують у пікнометр місткістю 100 мл, за-

ливають водою очищеною на 2/3 об'єму і витримують на киплячій водяній бані на протязі 1,5-2 год, періодично перемішуючи з метою повного видалення повітря з сировини. Після цього пікнометр охолоджують до температури 20°C і доводять об'єм до мітки водою очищеною. Таким чином визначають вагу пікнометра з сировиною і водою очищеною. Попередньо визначають вагу пікнометра з водою.

Розрахунок питомої маси (d_y) ЛРС проводили за формулою:

$$d_y = \frac{P \times d_{\text{ж}}}{P + G - F}, \text{ г/см}^3,$$

де: P — вага абсолютно сухої подрібненої сировини, г; G — вага пікнометра з водою, г; F — вага пікнометра з водою і сировиною, г; $d_{\text{ж}}$ — питома вага води, г/см³ ($d_{\text{ж}} = 0,9982 \text{ г/см}^3$).

Результати визначення питомої маси наведені в табл. 4.

Визначивши об'ємну вагу, питому і насипну масу, розраховували пористість, порізність і вільний об'єм шару ЛРС.

Пористість (Π_c) характеризує величину порожнин всередині частинок сировини і визначається як відношення різниці між питомою вагою і об'ємною масою до питомої ваги. Пористість (Π_c) ЛРС розраховували за формулою:

$$\Pi_c = \frac{d_y - d_0}{d_y},$$

де: d_y — питома маса сировини, г/см³; d_0 — об'ємна вага сировини, г/см³.

Порізність (Π_{cl}) шару характеризує величину порожнин між частинками рослинного матеріалу і визначається як відношення різниці між об'ємною і насипною масами до об'ємної маси. Порізність (Π_{cl}) ЛРС розраховували за формулою:

$$\Pi_{cl} = \frac{d_0 - d_h}{d_0},$$

де: d_0 — об'ємна вага сировини, г/см³; d_h — насипна маса сировини, г/см³.

Таблиця 3
Результати визначення об'ємної ваги n=5

Сировина	№	Вага сировини, г	Об'єм, зайнятий сировиною, см ³	Об'ємна вага, г/см ³	Результати статистичної обробки об'ємної ваги
Квіти конюшини лучної	1	10,0219	36	0,2784	$\bar{x} = 0,27676$ $S^2 = 0,00003$ $Sx = 0,0025$ $\Delta x = 0,0069$ $\varepsilon = 2,5079\%$
	2	9,9813	35	0,2852	
	3	10,0074	37	0,2705	
	4	9,9216	36	0,2756	
	5	10,1405	37	0,2741	
Плоди софори японської	1	10,1430	9	1,1270	$\bar{x} = 1,11708$ $S^2 = 0,000069$ $Sx = 0,0037$ $\Delta x = 0,0103$ $\varepsilon = 0,9196\%$
	2	10,0027	9	1,1114	
	3	9,9598	9	1,1066	
	4	10,1072	9	1,1230	
	5	10,0564	9	1,1174	
Трава барвінка малого	1	10,0867	16	0,6304	$\bar{x} = 0,65492$ $S^2 = 0,00047$ $Sx = 0,0097$ $\Delta x = 0,0269$ $\varepsilon = 4,1121\%$
	2	10,1207	15	0,6747	
	3	10,0516	15	0,6701	
	4	10,0098	15	0,6673	
	5	10,1143	16	0,6321	
Плоди глоду	1	10,4081	12	0,8673	$\bar{x} = 0,82752$ $S^2 = 0,00089$ $Sx = 0,0133$ $\Delta x = 0,0369$ $\varepsilon = 4,4623\%$
	2	9,9163	12	0,8263	
	3	9,9715	12	0,8309	
	4	9,9584	12	0,8299	
	5	10,1817	13	0,7832	
Насіння гіркокаштану звичайного	1	10,2197	9	1,1355	$\bar{x} = 1,11944$ $S^2 = 0,00019$ $Sx = 0,0062$ $\Delta x = 0,0172$ $\varepsilon = 1,5377\%$
	2	10,1055	9	1,1228	
	3	10,1379	9	1,1264	
	4	9,8913	9	1,0990	
	5	10,0215	9	1,1135	
Трава хвоща польового	1	10,2611	24	0,4275	$\bar{x} = 0,4276$ $S^2 = 0,00003$ $Sx = 0,0024$ $\Delta x = 0,0067$ $\varepsilon = 1,5583\%$
	2	10,2036	24	0,4251	
	3	9,9613	23	0,4331	
	4	10,0771	24	0,4199	
	5	9,9450	23	0,4324	
Пагони та листя омелі білої	1	10,1796	10	1,0180	$\bar{x} = 1,04026$ $S^2 = 0,002596$ $Sx = 0,0228$ $\Delta x = 0,0633$ $\varepsilon = 6,0852\%$
	2	10,1854	10	1,0185	
	3	10,1696	10	1,0170	
	4	10,1637	10	1,0164	
	5	10,1831	9	1,1314	

Вільний об'єм шару (V) характеризує відносний об'єм порожнин в одиниці шару сировини (порожнини всередині частинок і між ними) і визначається як відношення різниці між питомою вагою і насыпною масою до питомої ваги. Вільний об'єм шару (V) розраховували за формулою:

$$V = \frac{d_y - d_h}{d_y},$$

де: d_y — питома маса сировини, г/см³; d_h — насыпна маса сировини, г/см³.

Таблиця 4

Результати визначення питомої маси ЛРС n=5

Сировина	№	Вага абсолютно сухої сировини, г	Вага пікнометра з водою очищеною, г	Вага пікнометра з сировиною і водою, г	Питома маса, г/см ³	Результати статистичної обробки питомої маси
Трава барвінка малого	1	5,2579	206,7213	208,7205	1,6106	$\bar{x} = 1,62098$ $S^2 = 0,000076$ $Sx = 0,0039$ $\Delta x = 0,0108$ $\varepsilon = 0,6680\%$
	2	5,1384	206,6305	208,6295	1,6338	
	3	5,2008	206,5431	208,5430	1,6219	
	4	5,1941	206,0727	208,0718	1,6228	
	5	5,2314	206,4219	208,4215	1,6158	
Квіти конюшини лучної	1	5,0332	212,2431	214,2206	1,6442	$\bar{x} = 1,63438$ $S^2 = 0,0001$ $Sx = 0,0045$ $\Delta x = 0,0125$ $\varepsilon = 0,7644\%$
	2	5,1249	213,5416	215,5196	1,6256	
	3	5,1103	214,1373	216,1146	1,6282	
	4	5,0206	212,5702	214,5473	1,6466	
	5	5,1151	213,3027	215,2801	1,6273	
Трава хвоща польового	1	5,4784	206,5236	207,3654	1,1794	$\bar{x} = 1,18442$ $S^2 = 0,0000127$ $Sx = 0,0016$ $\Delta x = 0,0044$ $\varepsilon = 0,3751\%$
	2	5,3127	206,0472	206,8893	1,1862	
	3	5,3564	207,1345	207,9764	1,1843	
	4	5,2412	206,3706	207,2118	1,1890	
	5	5,3806	207,5357	208,3772	1,1832	
Плоди глоду	1	5,1116	212,9673	214,2837	1,3447	$\bar{x} = 1,34308$ $S^2 = 0,000022$ $Sx = 0,00208$ $\Delta x = 0,0058$ $\varepsilon = 0,4300\%$
	2	5,0684	211,7316	213,0474	1,3482	
	3	5,2131	212,5402	213,8569	1,3355	
	4	5,1207	212,0654	213,3825	1,3438	
	5	5,1271	211,1571	212,4740	1,3432	
Плоди софори японської	1	5,0402	206,7188	207,5841	1,2051	$\bar{x} = 1,20388$ $S^2 = 0,0000096$ $Sx = 0,00139$ $\Delta x = 0,0039$ $\varepsilon = 0,3206\%$
	2	5,1305	207,1354	208,0001	1,2005	
	3	5,0071	206,3766	207,2426	1,2069	
	4	5,0619	206,7712	207,6370	1,2063	
	5	5,1311	207,4807	208,3458	1,2006	
Насіння гіркокаштану звичайного	1	5,1244	205,1691	206,2399	1,2619	$\bar{x} = 1,26298$ $S^2 = 0,0000072$ $Sx = 0,00038$ $\Delta x = 0,0010$ $\varepsilon = 0,0835\%$
	2	5,0926	206,5317	207,6030	1,2641	
	3	5,1128	206,7956	207,8664	1,2626	
	4	5,1013	205,3618	206,4329	1,2635	
	5	5,1089	206,9243	207,9948	1,2628	
Пагони та листя омелі білої	1	5,2671	194,0231	195,3154	1,3219	$\bar{x} = 1,33214$ $S^2 = 0,000044$ $Sx = 0,00298$ $\Delta x = 0,0083$ $\varepsilon = 0,6211\%$
	2	5,0932	194,3702	195,6623	1,3375	
	3	5,1127	194,5637	195,8561	1,3359	
	4	5,1914	193,9853	195,2772	1,3289	
	5	5,1061	194,2827	195,5753	1,3365	

Основні технологічні параметри лікарської рослинної сировини, що входить до складу складної настійки “Равісол”, наведені в табл. 5.

Результати та їх обговорення

Оскільки рівномірного змішування складових сумішей розробленого препарату досягти важко у зв'язку з тим, що частини рослин мають різну форму,

величину, анатомічну будову, масу і питому щільність, нами були проведені дослідження по встановленню оптимального ступеня подрібнення для кожного виду лікарської рослинної сировини, яка входить до складу досліджуваної настійки, яке б дозволило одержати однорідні суміші і не впливало на вихід діючих і екстрактивних речовин.

Таблиця 5

Основні технологічні параметри лікарської рослинної сировини, що входить до складу настійки “Равісол” n=5

Сировина	Вологість, %	Питома маса, г/см ³	Об'ємна вага, г/см ³	Насипна маса, г/см ³	Пористість сировини	Порізність шару	Вільний об'єм шару
Квіти конюшини лучної	7,51±0,12	1,6344±0,0125	0,2768±0,0069	0,0316±0,0007	0,8407±0,0303	0,8858±0,3604	0,9806±0,0005
Трава хвоща польового	7,70±0,18	1,1844±0,0044	0,4276±0,0067	0,0595±0,0042	0,6389±0,0066	0,8562±0,0094	0,9481±0,0040
Трава барвінка малого	6,14±0,14	1,6210±0,0108	0,6549±0,0269	0,0884±0,0027	0,5960±0,0144	0,8664±0,0086	0,9461±0,0024
Плоди глоду	13,69±0,16	1,3431±0,0058	0,8275±0,0369	0,3633±0,0055	0,3838±0,0276	0,5606±0,0192	0,7295±0,0047
Насіння гіркокаштану звичайного	7,53±0,19	1,2630±0,0010	1,1194±0,0172	0,5665±0,0036	0,1137±0,0140	0,4949±0,0096	0,5524±0,0050
Плоди софори японської	5,70±0,15	1,2039±0,0039	1,1171±0,0103	0,4409±0,0047	0,0720±0,0087	0,6053±0,0069	0,6338±0,7622

В умовах промислового виробництва фітопрепаратів сировину з низькою насипною масою і високою порізністю прийнято при загрузці утрамбовувати в екстрактор. Цю операцію проводять з одноразовим замочуванням сировини, що дає змогу в значній мірі знизити порізність сировини.

Результати визначення втрати маси при висушуванні та вологості сировини (табл. 1) показали, що для квітів конюшини лучної, трави хвоща польового, трави барвінка малого, насіння гіркокаштану звичайного та плодів софори японської різниця між середніми значеннями свіжої та висушеної сировини знаходиться в межах 0,5%, вологість складає 5,7-7,5%. Для плодів глоду втрата маси при висушуванні складає 2%, вологість — 13,7%, а для пагонів та листя омели відповідно майже 3,5% та вологість 62%.

Експериментальні дані, наведені в табл. 2, 3 та 4, свідчать про залежність питомої і насипної маси та об'ємної ваги від гістологічної будови рослинної сировини та способу її подрібнення. Середні значення насипної маси плодів глоду і пагонів та листя омели близькі до показників порізності даної ЛРС (табл. 5). Дані табл. 5 також свідчать, що пористість квітів конюшини лучної, подрібнених на роторному млині, складає 0,8407±0,0303, а їх порізність — 0,8858±0,3604. Пористість і порізність трави хвоща польового відповідно складає 0,6389±0,0066 і 0,8562±0,0094, трави барвінка малого — 0,5960±0,0144 і 0,8664±0,0086, плодів глоду — 0,3838±0,0276 і 0,5606±0,0192, насіння гіркокаштану звичайного — 0,1137±0,0140 і 0,4949±0,0096, плодів софори японської — 0,0720±0,0087 і 0,6053±0,0069, а пагонів та листя омели — 0,2191±0,0458 і 0,6480±0,0200.

Вільний об'єм шару для квітів конюшини лучної, подрібнених на роторному млині, складає

0,9806±0,0005, для трави хвоща польового — 0,9481±0,0040, для трави барвінка малого — 0,9461±0,0024, для плодів глоду — 0,7295±0,0047, для насіння гіркокаштану звичайного — 0,5524±0,0050, для плодів софори японської — 0,6338±0,7622, а для пагонів та листя омели — 0,7256±0,0005.

Результати експериментальних досліджень, наведені в табл. 1, 2, 3, 4 та 5, дали можливість визначити необхідний ступінь подрібнення рослинної сировини при розробці оптимальних параметрів її змішування в процесі отримання розробленого препарату і були використані для обґрунтування та розробки промислової технології складної настійки “Равісол”.

Таким чином, аналізуючи вищеперелічені дані експериментальних досліджень, нами були встановлені основні технологічні параметри лікарської рослинної сировини для складної настійки “Равісол”, які сприятимуть її виготовленню у відповідності з вимогами ДФУ.

ВИСНОВКИ

1. Вивчено основні технологічні показники (питому та насипну масу, об'ємну вагу, вологість, пористість, порізність та вільний об'єм шару) плодів глоду, трави барвінку малого, насіння гіркокаштану звичайного, трави хвоща польового, плодів софори японської, квітів конюшини лучної, пагонів та листя омели білої, які входять до складу комплексного препарату “Равісол” у формі складної настійки.

2. Результати досліджень дозволили визначити оптимальні параметри процесу екстракції рослинної сировини та розробити оптимальну технологію складної настійки “Равісол” для промислового виробництва.

3. Результати досліджень були закладені в основу технологічного регламенту на розроблений лікарський препарат.

ЛІТЕРАТУРА

1. Базыкина Н.И., Николаевский А.Н., Филиппенко Т.А., Калоерова В.Г. // Хим.-фармац. журн. — 2002. — №2. — С. 46-49.
2. Государственная фармакопея СССР. — X изд. — М.: Медицина, 1968. — 1079 с.
3. Государственная фармакопея СССР: Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. — 11-е изд., доп. — М.: Медицина, 1989. — 400 с.
4. Державна фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
5. Пономарев В.Д. Экстрагирование лекарственного сырья. — М.: Медицина, 1976. — 202 с.
6. Bauer R. // Zeitschr. fuer Phytotherapie. — 1997. — Bd. 18. — S. 207-214.
7. Brinkenborn R.M., Shah D.V., Degenring F.M. // Phytomedicine. — 1999. — Vol. 6. — P. 1-5.
8. Calapsi G., Cupci A., Firenzuoli F. et al. // J. Pharm. and Pharmacol. — 1999. — Vol. 51, №6. — P. 723-728.
9. Grimm W., Muller H.H. // Am. J. Med. — 1999. — Vol. 106. — P. 138-143.
10. Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals. — Stuttgart: Medpharm Scientific Publishers, 1994. — 566 p.
11. Joseph M. Ault, Christopher M. Riley, Noel M. Meitzer, Craig E. Lunte // Pharm. Res. — 1994. — Vol. 11. — P. 1631-1639.
12. Matsujama K., Nakachima M., Nakaboh Y. et al. // Pharm. Res. — 1994. — Vol. 11. — P. 684-686.
13. Melcyart D., Linde K., Worku F., Bauer R. // Phytomedicine. — 1999. — №1. — P. 245-254.
14. Parnham M. // Phytomedicine. — 1996. — №3. — P. 95-102.
15. Schulz V., Hansel R. Rationale Phytotherapy. — Berlin: Springer, 1999. — P. 347-351.
16. Tytgat G.N.J. // Digestion. — 1998. — Vol. 59, №5. — P. 446-452.

УДК 615.451.16:615.322:66.022

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ
ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ, ВХО-
ДЯЩЕГО В СОСТАВ СЛОЖНОЙ НАСТОЙКИ “РАВИСОЛ”

С.И.Трутаев, А.И.Тихонов, А.С.Шпичак

Определены основные технологические параметры лекарст-
венного растительного сырья, входящего в состав сложной
настойки “Рависол”, для лечения атеросклероза. Результаты
исследований были заложены в основу технологического
регламента на разработанную настойку.

UDC 615.451.16:615.322:66.022

DETERMINATION OF TECHNOLOGICAL PARAMETERS
OF THE MEDICINAL PLANT RAW MATERIAL IN THE
COMPOSITION OF THE COMPLEX TINCTURE “RAVISOL”

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

The basic technological parameters of the medicinal plant raw
material in the composition of the complex tincture “Ravisol”
for treating atherosclerosis have been determine. The research
results are in the basis of the technological schedules on the
tincture developed.

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

УДК 615.322 : 615.451.16 : 547.56

ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОЦЕСУ ЕКСТРАКЦІЇ ФЕНОЛЬНИХ РЕЧОВИН ІЗ СУЦВІТЬ ТILIA CORDATA

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

Національний фармацевтичний університет

Досліджено вплив різних факторів на процес екстракції фенольних речовин зі шроту, одержаного після обробки суцвіть липи серцеподібної зрідженим хладоном-22. З використанням методу математичного планування експерименту обґрунтовані оптимальні технологічні параметри на стадії виділення фенольного комплексу. Встановлено, що вихід екстрактивних речовин значною мірою залежить від концентрації етанолу і кратності витяжок, а на повноту екстракції суми флавоноїдів найбільший вплив чинять концентрація етанолу і співвідношення сировини до екстрагенту. При виділенні основних БАР фенольного комплексу оптимальними параметрами є: екстрагент — 60% етанол, кратність екстракції 2-4 рази по 60-80 хв, співвідношення сировина / екстрагент 1:15 — 1:20.

У теперішній час лікарські препарати рослинного походження займають значне місце на вітчизняному і зарубіжному фармацевтичних ринках, складаючи в деяких фармакологічних групах до 50% від всієї номенклатури препаратів. При цьому спостерігається постійна тенденція до збільшення попиту і зростання виробництва фітопрепаратів, що пов'язано з їх низькою токсичністю, незначною частотою побічних ефектів і, відповідно, можливістю тривалого вживання при лікуванні хронічних захворювань. Отже, однією з пріоритетних задач сучасної фітохімії є впровадження у фармацевтичне виробництво нових видів рослинної сировини, які зараз використовуються в народній (нетрадиційній) медицині, та удосконалення існуючих технологій екстракції біологічно активних речовин (БАР) [2, 4].

Проведений нами аналіз літературних і патентних даних вказує на можливість застосування суцвіть липи як джерела різних лікарських субстанцій для промислового випуску препаратів із широким спектром фармакологічної активності. Це обумовлено, з одного боку, різноманітністю хімічного складу сировини, а з іншого боку, багатою сировинною базою на території України, країн СНД і Європи [1, 4, 10].

Як відомо, основною групою діючих речовин у суцвіттях липи є фенольні сполуки (флавоноїди, оксикоричні кислоти, кумарини). Дані БАР характеризуються досить високою і різноманітною активністю та в більшості випадків низькою токсичністю [1, 9, 10]. Так, у роботах [6, 10] було показано, що деякі флавоноїди липи мають здатність до взаємодії з бензодіазепіновими рецепторами. Таким чином, наявність цих субстанцій пояснює седативний ефект галенових препаратів липи. Крім того, вони стимулюють проліферацію лімфоцитів і тому можуть застосовуватися для виробництва імуностимулюючих засобів [6].

Автори [9] вказують на високу гепатопротекторну дію спиртових екстрактів з суцвіть липи на моделі гепатиту, індукованого галактозаміно-ліпополісахаридом. Фармакологічна активність виявлялася вже при дозі екстракту 25 мг/кг. Було встановлено, що відповідальним за даний ефект є флавоноїд тилірозид, специфічний для липи. У літературі є дані про значні антиоксидантні властивості екстрактів, які також пояснюються наявністю відносно великої кількості фенольних сполук [11].

Крім того, гідрофільні (переважно водно-спиртові) екстракти, одержані з суцвіть липи, мають також цукрознижуючу, знеболовальну, жарознижуючу, жовчогінну та противиразкову активність. Завдяки цьому ця рослинна сировина набула великої популярності в амбулаторних пацієнтів, які страждають на гастроenterологічні захворювання. Так, наприклад, дослідження [7], проведені в Іспанії, показали, що суцвіття липи посідають друге місце у рейтингу споживання лікарських рослин хворими цієї групи.

В Україні на теперішній час не освоєна промислова переробка зазначененої сировини з метою отримання субстанцій (сумарних або очищених) і препаратів на їх основі з різноспрямованою фармакологічною активністю.

Враховуючи вищевикладене, метою нашої роботи було дослідження процесу екстракції фенольних речовин із суцвіть липи серцеподібної та обґрунтування оптимальних технологічних параметрів на стадії одержання фенольного комплексу.

Таблиця 1

Змінні фактори, що досліджуються в експерименті

Рівень фактора	Фактори			
	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄
	A _i — час екстрагування, хв	B _y — тип екстрагенту	C _k — співвідношення сировини та екстрагенту	D _i — кратність витяжок, рази
1	20	20% етанол	1:5	1
2	40	40% етанол	1:10	2
3	60	60% етанол	1:15	3
4	80	80% етанол	1:20	4

Відомо, що ефективність процесу екстракції залежить від великої кількості факторів, обумовлених характеристиками екстрагенту, технологічними властивостями сировини і гідродинамічними умовами екстрагування [5]. Отже, оптимізація режиму екстракції вимагає постановки значної кількості дослідів. Для вирішення цих питань велику допомогу надають методи математичного планування експерименту [3].

Експериментальна частина

У запропонованих дослідженнях як вихідний матеріал для екстрагування фенольних речовин (далі — сировина) нами був застосований шрот, одержаний після екстракції суцвіття липи зрідженним дифторохлорметаном (хладоном-22).

Планування експерименту здійснювалося методом греко-латинського квадрату 4Ф4. Постійними факторами були: наважка сировини, завантаженої в екстрактор (20 г); температура екстракції

(+20°C); гідродинамічні умови (швидкість обертання мішалки 60 об/хв) та ступінь подрібненості сировини (фракція з розміром часток 1,0-2,0 мм).

Під час проведення оптимізації досліджували вплив наступних змінних факторів на вихід БАР: час екстрагування (20-80 хв), кратність витяжок (1-4 рази), концентрацію етанолу (20-80%), співвідношення сировини до екстрагенту (1:5 — 1:20) (табл. 1).

Двофакторний дисперсійний аналіз одержаних результатів проводили за допомогою відповідних модулів комп’ютерної програми Microsoft Excel.

Вміст екстрактивних речовин у сировині та в екстрактах визначали за методикою ДФ11, с. 295. Кількісне визначення флавоноїдів у сировині та в екстрактах проводили за методикою [8].

Результати та їх обговорення

Експериментальні дані по виходу екстрактивних речовин та фенольних сполук (у вигляді суми

Таблиця 2

Вихід екстрактивних речовин у залежності від умов екстракції

Фактори та їх рівні	Взято спирту, мл (всього)	Кількість злитого екстракту, мл	Кількість екстракту, взято для аналізу, мл	Кількість сухого залишку, г	Вихід екстрактивних речовин, %
A3B1C2Д2	240	92	20	0,3644	21,86
A1B1C4Д1	400	268	25	0,2285	18,28
A2B1C3Д3	472	210	25	0,2912	27,49
A4B1C1Д4	345	212	20	0,3741	32,27
A3B2C1Д1	100	22	10	0,3754	18,77
A1B2C3Д2	490	364	25	0,2413	23,65
A2B2C4Д4	1208	1022	30	0,1384	27,86
A4B2C2Д3	378	256	50	0,6992	26,43
A1B3C1Д3	146	62	20	0,3406	12,43
A2B3C2Д1	200	122	25	0,2852	11,41
A3B3C3Д4	882	754	50	0,3018	26,62
A4B3C4Д2	706	608	50	0,3280	23,16
A1B4C2Д4	538	516	30	0,1796	16,10
A2B4C1Д2	128	52	20	0,3011	9,64
A3B4C4Д3	1018	900	50	0,1858	18,91
A4B4C3Д1	300	212	25	0,1813	10,88

Таблиця 3

Повнота витяжки суми флавоноїдів у залежності від умов екстракції

Фактори та їх рівні	Наважка сухого залишку, взятого для аналізу, г	Оптична густина	Кількість флавоноїдів у сухому залишку, %	Вихід флавоноїдів відносно наважки сировини, %	Повнота витяжки суми флавоноїдів, %
A3B1C2Д2	0,3644	0,2451	0,519	0,1135	23,75
A1B1C4Д1	0,2285	0,2747	0,928	0,1697	35,49
A2B1C3Д3	0,2912	0,1724	0,457	0,1256	26,28
A4B1C1Д4	0,3741	0,1339	0,276	0,0892	18,65
A3B2C1Д1	0,3754	0,5147	1,058	0,1987	41,56
A1B2C3Д2	0,2413	0,3441	1,101	0,2603	54,46
A2B2C4Д4	0,1384	0,2016	1,125	0,3133	65,55
A4B2C2Д3	0,3004	0,492	1,264	0,3342	69,91
A1B3C1Д3	0,3406	0,6947	1,575	0,1958	40,95
A2B3C2Д1	0,2852	0,5788	1,567	0,1787	37,39
A3B3C3Д4	0,3018	0,6831	1,747	0,4651	97,31
A4B3C4Д2	0,3280	0,6897	1,623	0,3759	78,64
A1B4C2Д4	0,1796	0,3772	1,621	0,2611	54,63
A2B4C1Д2	0,1811	0,7994	3,408	0,3283	68,69
A3B4C4Д3	0,1858	0,3984	1,655	0,3131	65,50
A4B4C3Д1	0,181322	0,612	2,606	0,2835	59,31

флавоноїдів) в залежності від умов екстракції наведені в табл. 2 та 3 відповідно.

Як видно з табл. 2, найбільший вихід екстрактивних речовин досягається при 4-кратному екстрагуванні 20% спиртом протягом 80 хв кожний раз, навіть якщо співвідношення сировина / екстрагент було мінімальним (1:5). Однак достатньо високі виходи (26-27%) спостерігалися також при екстракції 40% і навіть 60% спиртом, але при високих співвідношеннях сировини до екстрагенту. Це можна пояснити доброю розчинністю екстрактивних речовин, які являють собою переважно гідрофільні сполуки, у розведених спиртах. При підвищенні міцності спирту їх розчинність значно погіршується, тому потрібна більша кількість екстрагенту.

На основі результатів, наведених у табл. 3, можна зробити висновок, що оптимальними умовами екстракції біологічно активних речовин із суцвіть липи серцеподібної слід вважати A4C4Д2В3 та A3C3Д4В3. Тобто екстрагування суми флавоноїдів доцільно проводити 60% етанолом 2 рази по 80 хв при співвідношенні сировина/екстрагент 1:20 або 4 рази по 60 хв при співвідношенні 1:15. Враховуючи дуже високу ефективність екстракції БАР в першому випадку, даному режиму слід віддати перевагу, незважаючи на додаткові витрати часу (загальна тривалість процесу складає 240 хв) і спирту (в 1,3 рази більше). Однак, на менш потужних виробництвах з економічної точки хору більш доцільно проводити процес за режимом A4B3C4Д2.

При проведенні дисперсійного аналізу одержаних даних було встановлено, що вихід екстрактивних речовин значно залежить від концентрації етанолу та кратності екстрагування. Це пояснюється розчинністю цих речовин переважно у воді та розведених спиртах, а також швидким насиченням ними екстракту, що потребує багатократної зміни розчинника.

Найбільший вплив на вихід суми флавоноїдів з *Tilia cordata* чинить концентрація етанолу та співвідношення сировини до екстрагенту. Тривалість та кратність екстрагування виявилися найменш значущими факторами. Все це можна пояснити тим, що флавоноїди, по-перше, розчинні переважно у спирті середньої міцності, а по-друге, їх розчинність взагалі є досить низькою, що викликає необхідність збільшувати кількість екстрагенту.

ВИСНОВКИ

1. За допомогою методу математичного планування експерименту було досліджено вплив різних факторів на ефективність екстракції. Встановлено, що вихід екстрактивних речовин значно залежить від концентрації етанолу та кратності екстрагування, а на ефективність екстрагування суми флавоноїдів найбільший вплив чинить концентрація етанолу та співвідношення сировини до екстрагенту.

2. Оптимальними параметрами при виділенні основних БАР фенольного комплексу з сировини слід вважати: екстрагент — 60% етанол, кратність екстракції 2-4 рази по 60-80 хв, співвідношення сировина / екстрагент 1:15 — 1:20.

ЛІТЕРАТУРА

1. Болотова В.Ц. Фитохимическое и фармакологическое изучение листьев липы сердцевидной и препаратов на их основе: Автoref. дис ... канд. фармац. наук. — С.Пб., 2002. — 27 с.
2. Ветров П.П., Носовская Т.Д., Гарная С.В. и др. // Фармаком. — 2001. — №1. — С. 15-17.
3. Лисенков А.Н. Математические методы планирования многофакторных медико-биологических экспериментов. — М.: Медицина, 1979. — 344 с.
4. Лушпа В.І. // Фітотерапія в Україні. — 2001. — №3. — С. 30-33.
5. Попова Т.П., Литвиненко В.І. // Фармац. журн. — 1995. — №5. — С. 98-100.
6. Anesini C., Werner S., Borda E. // Fitoterapia. — 1999. — Vol. 70, №4. — P. 361-367.
7. Devesa Jorda F., Pellicer Bataller J., Ferrando Ginestar J. et al. // Gastroenterol. Hepatol. — 2004. — Vol. 27, №4. — P. 244-249.
8. Jurisic Grubacic R., Vukovic J., Kremer D., Vladimir-Knezevic S. // Acta Chim. Slov. — 2007. — Vol. 54. — P. 397-406.
9. Matsuda H., Ninomiya K., Shimoda H., Yoshikawa M. // Bioorg. Med. Chem. — 2002. — Vol. 10. — P. 707-712.
10. Viola H., Wolfman C., Levi de Stein M. et al. // J. Ethnopharmacol. — 1994. — Vol. 44, №1. — P. 47-53.
11. Yildirim A., Mavi A., Oktay M. // J. Agric. Food. Chem. — 2000. — Vol. 48, №10. — P. 5030-5034.

УДК 615.322 : 615.451.16 : 547.56

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОЦЕССА ЭКСТРАКЦИИ ФЕНОЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ СОЦВЕТИЙ TILIA CORDATA
С.В.Бреусова, В.Г.Демьяненко, Д.В.Демьяненко

Исследовано влияние различных факторов на процесс экстракции фенольных веществ из шрота, полученного после обработки соцветий липы сердцевидной сжиженным хладоном-22. С использованием метода математического планирования эксперимента обоснованы оптимальные технологические параметры на стадии выделения фенольного комплекса. Установлено, что выход экстрактивных веществ значительно зависит от концентрации этанола и кратности извлечений, а на полноту извлечения суммы флавоноидов наибольшее влияние оказывает концентрация этанола и соотношение сырья к экстрагенту. При выделении основных БАВ фенольного комплекса оптимальными параметрами являются: экстрагент — 60% этанол, кратность экстракции 2-4 раза по 60-80 мин, соотношение сырье / экстрагент 1:15 — 1:20.

UDC 615.322 : 615.451.16 : 547.56

THE STUDY OF EXTRACTION PROCESS OF PHENOLIC COMPOUNDS FROM TILIA CORDATA INFLORESCENCES
S.V.Breusova, V.G.Demyanenko, D.V.Demyanenko

The influence of different factors on the process of extraction of phenolic compounds from linden inflorescences previously processed with condensed freon-22 has been studied. Using the mathematical method of the experimental planning, the optimal technological parameters on the stage of the phenolic complex extraction have been stipulated. It has been found that the yield of extractants depends considerably on the ethanol concentration and the number of extraction steps, and the recovery of the flavonoid sum is greatly influenced by the concentration of ethanol and raw material / extragent ratio. While isolating biologically active substances of the phenolic complex the optimal parameters are: extragent is 60% ethanol, the number of extraction steps — 2-4 per 60-80 minutes each, raw material / extragent ratio is 1:15 — 1:20.

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

УДК 615.453.64:615.014.21

РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ ТАБЛЕТОК СУКЦИФЕНАТУ З КИШКОВОРОЗЧИННОЮ ОБОЛОНКОЮ

М.О.Грищенко, П.Д.Пашнєв, Г.Д.Сліпченко, А.А.Січкар

Національний фармацевтичний університет

Вивчено вплив допоміжних речовин на технологічні властивості таблеток. Вивчено вплив МКЦ від 5-20% на стійкість до роздавлювання. Вивчено вплив натрію кроскармелози на розпадання таблеток. Проведені спроби отримання таблеток методом прямого пресування. Запропоновано склад і технологію таблеток сукцифенату методом вологої грануляції. Розроблено склад і технологію покриття плівкоутворюючою суспензією, що дозволяє розчинення таблеток у кишковому середовищі та поступове вивільнення діючої речовини.

Пошук оптимальних засобів і методів лікування кровотеч ведеться не одне десятиліття. Однак вважати питання вирішеним не дозволяє стабільно високий рівень летальності. Один з найважливіших напрямків у лікуванні кровотеч — удосконалення методів неопераційного гемостазу, профілактики повторної кровотечі та зменшення ризику його рецидиву. Серед існуючих кровоспинних засобів широковідомі: амінокапронова кислота, етамзилат, десмопресин та інші [4]. Нова гемостатична субстанція сукцифенат вигідно відрізняється від інших за ефективністю, відносною нетоксичністю та відсутністю побічних ефектів [1]. Значна гемостатична активність сукцифенату послужила стимулом для розробки гемостатично-го препарату у формі таблеток для лікування внутрішніх та зовнішніх кровотеч різної етіології.

Експериментальна частина

Склад таблеток і технологія їх одержання залежать від фізико-хімічних, технологічних та фармакологічних властивостей субстанції та її кількості у лікарській формі. Аналіз фармакотехнологічних властивостей досліджуваної субстанції показав, що субстанція сукцифенату має не зовсім задовільні значення плинності ($50,0 \pm 2,0$ с/100 г зразка), про що свідчить також кут природного відкосу та дрібнодисперсність часток порошку. Однак пресуємість субстанції сукцифенату досить задовільна, так як знаходиться у межах ($41,0 \pm 5,0$) Н [2]. Були досліджені показники вологопоглинання сукцифенату. Вологопоглинання порошку сукцифенату проводили при 100% відносній вологості повітря.

Результати та їх обговорення

Через 1 год вміст вологи збільшувався на 0,08%, а протягом 2, 3 та 4 год зростав на 0,4%. Максимальний приріст вологи спостерігався через 10 год і досягав при 100% відносній вологості 1,2%. При цьому загальний вміст вологи в субстанції в умовах вологопоглинання становить 3,2%. Отже, проведений комплекс досліджень властивостей діючої речовини — сукцифенату для розробки таблетованої лікарської форми свідчить про необхідність використання допоміжних речовин.

Однією з основних вимог до таблеткової маси при прямому пресуванні є висока плинність порошкової суміші та її здатність до пресування. Тому при розробці складу таблеток методом прямого пресування використовували такі допоміжні речовини як цукор молочний, крохмаль картопляний, кальцію стеарат, мікрокристалічна целюлоза (МКЦ) та натрію кроскармелоза. Кількість цукру молочного визначали експериментальним шляхом, досліджуючи склад таблеткових мас із вмістом цукру молочного від 5% до 30%. Визнано, що оптимальною кількістю у складі таблеткової маси є 30% цукру молочного, що забезпечує плинність таблеткової маси у межах 20 с (5 г/с). Були одержані таблетки наступного складу:

Субстанція	г	%
Сукцифенат	0,150	50,0
Цукор молочний	0,090	30,0
Крохмаль картопляний	0,057	19,0
Кальцію стеарат	0,003	1,0
Маса таблетки	0,300	100,0

Однак таблетки наведенного складу мали незадовільну міцність, а саме: показник стійкості таблеток до роздавлювання — (35-40)Н, а стираність таблеток знаходилась у межах 1,2%, що не задовільняє вимогам ДФУ, 1 вид. [3]. Подальші дослідження були спрямовані на підвищення міцності (стійкості таблеток до роздавлювання) із зменшенням показника їх стираності. Тому в наступному складі було використано суху зв'язуючу допоміжну речовину мікрокристалічну целюлозу.

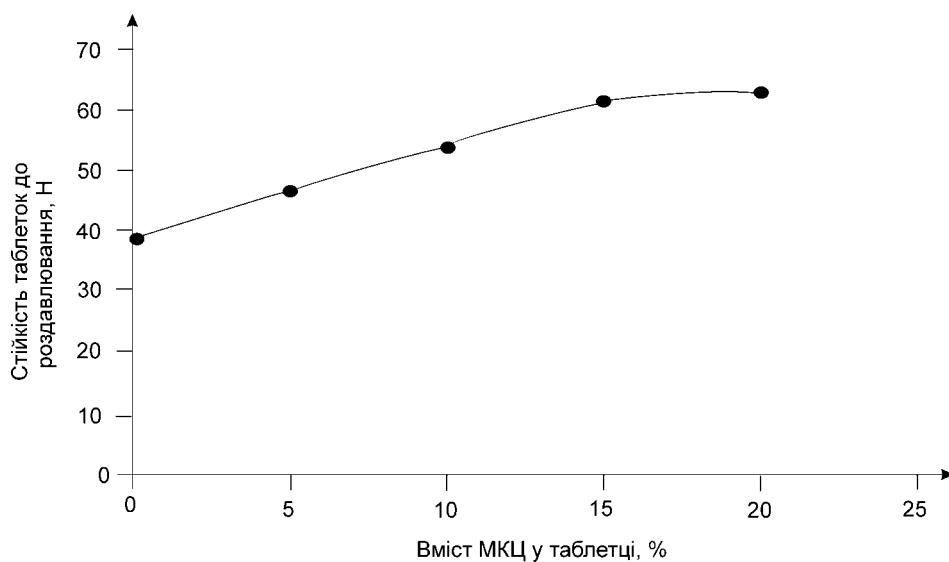


Рис. 1. Залежність стійкості таблеток до роздавлювання від вмісту МКЦ у таблетках.

Завдяки утворенню великої кількості водневих зв'язків вона збільшує міцність таблетованих лікарських форм. Крім того відомо, що МКЦ має незначну розпушуючу дію в таблетках за рахунок набухаючих властивостей [8].

Досліджували склад таблеткових мас із вмістом МКЦ від 5% до 20%. Результати дослідження наведені на рис. 1. З рис. 1. видно, що 15% МКЦ у складі таблетки забезпечують стійкість таблеток до роздавлювання у межах 60 Н. Подальше додавання МКЦ не призводить до збільшення міцності таблеток.

Час розпадання таблеток був також незадовільним і складав 15-16 хв, тому до складу таблеток замість крохмалю картопляного ввели сучасну допоміжну речовину із високими дезінтегруючи-

ми властивостями, а саме натрію кроскармелозу [5, 6]. Отже, на основі проведених досліджень можна зробити висновок, що при прямому пресуванні зчеплення часток досліджуваних компонентів таблеток недостатнє. Це й зумовило подальшу розробку технології одержання таблеток "Сукцифенат" із застосуванням методу вологого гранулювання. Для одержання таблеток методом вологої грануляції використовувались такі допоміжні речовини як цукрова пудра 32%, крохмаль картопляний 15%, тальк медичний 2%, кальцію стеарат 1%. Одержані таблетки мали досить високий показник стійкості до роздавлювання — (85±5) Н та стираність у межах (0,22-0,28%). При цьому час розпадання таблеток складав 16-17 хв або (960-1020) с. У зв'язку з цим виникла необ-

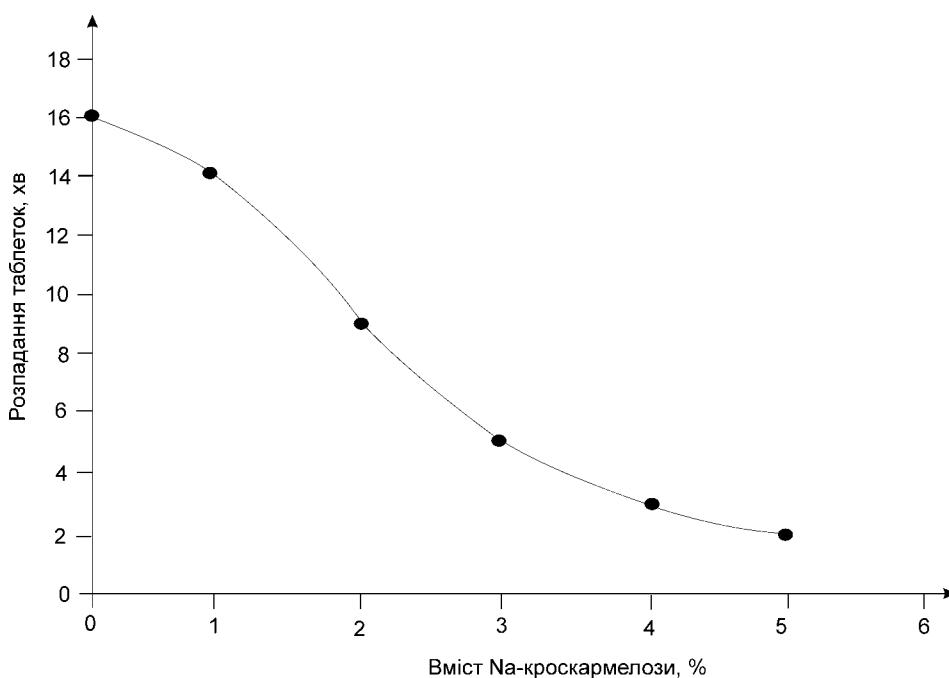


Рис. 2. Залежність розпадання таблеток "Сукцифенат" від вмісту натрію кроскармелози.

Таблиця
Склад таблеток-ядер “Сукцифенат”

Компоненти таблеток	г	%
Сукцифенат	0,1500	50,00
Цукрова пудра	0,0680	22,67
Натрію кроскармелоза	0,0090	3,00
Глюкоза	0,0610	20,33
Тальк медичний	0,0060	2,00
Аеросил	0,0015	0,50
Кальцію стеарат	0,0030	1,00
Крохмаль картопляний	0,0015	0,50
Усього	0,3000	100,00

хідність корегування складу таблеток шляхом введення сучасного дезінтегранта, досить ефективного навіть при низьких концентраціях, натрію кроскармелози у кількості від 1% до 5%. Експериментальні дані наведені на рис. 2.

Отже, на основі одержаних результатів був запропонований оптимальний склад таблеток-ядер “Сукцифенат”, представлений у таблиці.

Для процесу нанесення кишковорозчинного плівкового покриття, що містить 30% поліакрилатну дисперсію оїдрагіту L 100-55 (у перерахунку на суху речовину) 58,4%, тальк медичний 25,32%, макрогол типу 6000 10%, титану діоксид 5,8%, силіконову емульсію 0,4% та барвник кислотний червоний 2С 0,085; суттєво важливим є тиск, температура та швидкість обертання дражируваного котла [7, 9, 10].

ВИСНОВКИ

1. На основі вивчення кристалографічних, фармакотехнологічних та фізико-хімічних властивостей субстанції сукцифенату обґрунтований та експериментально підтверджений оптимальний склад і технологія одержання препарату — таблеток “Сукцифенат”.

2. Вивчено вплив допоміжних речовин на процес одержання таблеток. Визначені кількісні характеристики складу лікарської форми і оптимальні параметри технології одержання таблеток.

3. Запропоновано склад кишковорозчинного плівкового покриття на основі водної дисперсії, отриманої диспергуванням оїдрагіту L100-55 у воді. Проведений вибір компонентів плівкоутворюючої системи для покриття таблеток-ядер.

ЛІТЕРАТУРА

1. Грищенко М.О., Пашнєв П.Д., Березнякова А.І. та ін. // Вісник фармації. — 2006. — №3 (47). — С. 76-77.
2. Грищенко М.О., Пашнєв П.Д., Грищенко І.С. та ін. // Вісник фармації. — 2004. — №4 (40). — С. 40-44.
3. Державна фармакопея України: Доп. 1 / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”, 1-е вид. — Х.: РІПЕГ, 2004. — 520 с.
4. Brunton L., Lazo J., Parker K. Goodman and Gilman’s The Pharmacological Basis of Therapeutics. — N. Y.: McGraw-Hill Professional, 2005. — P. 1467-1471.
5. Ferrero C., Munoz N., Velasco M. et al. // Int. J. of Pharm. — 1997. — Vol. 147, №1. — P. 11-21.
6. Gordon M., Rudraraju V., Rhee J. et al. // Int. J. of Pharm. — 1993. — Vol. 97, №1/3. — P. 119-131.
7. Maejima T., McGinity J. // Pharmac. Development and Technol. — 2001. — Vol. 6, №2. — P. 211-221.
8. Ragnar E. Characterization of powder cellulose, microcrystalline cellulose and porous cellulose beads: Application of 13 CP/MAS and Spin Echo NMR techniques: PhD dissertation from the faculty of pharmacy. — Stockholm, 1999. — 56 p.
9. Sauer D., Zheng W., Coots L. et al. // Eur. J. of Pharm. and Biopharm. — 2007. — Vol. 67, №2. — P. 464-475.
10. Thoma K., Bechtold K. // Eur. J. of Pharm. and Biopharm. — 1999. — Vol. 47, №1. — P. 39-50.

УДК 615.453.64:615.014.21

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТОК СУКЦИФЕНАТА С КИШЕЧНОРАСТВОРІМОЙ ОБОЛОЧКОЮ

М.А.Грищенко, П.Д.Пашнєв, Г.Д.Слипченко, А.А.Сичкарь
Изучено влияние вспомогательных веществ на технологические свойства таблеток. Изучено влияние МКЦ от 5 до 20% на прочность на их раздавливание. Проведены опыты по разработке состава и технологии получения таблеток методом прямого прессования. Предложен состав и методика приготовления таблеток “Сукцифенат”. Разработан состав и технология покрытия пленкообразующей супензии, что позволяет растворение таблеток в кишечной среде, а также постепенное высвобождение действующего вещества.

UDC 615.453.64:615.014.21

THE DEVELOPMENT OF THE FORMULATION OF TABLETS OF SUCCIPHENATE WITH ENTERIC-DISSOLUBLE COATING

M.A.Gryshchenko, P.D.Pashnev, G.D.Slipchenko, A.A.Sichkar
The influence of excipients on the technological properties of tablets has been studied. The influence of MCC in ranges of 5-20% can improve tablet hardness. The experiments in developing the composition and formulation for obtaining tablets by direct compression and wet granulation methods have been carried out. The composition and the technology of coating of a film-forming suspension have been proposed and it allows dissolving the tablets in the intestinal medium with the gradual release of the active ingredient.

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

УДК 615.454.1:638.135:665.231

РЕОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ МАЗЕВОЇ ОСНОВИ З ВОСКОМ ПРОПОЛІСНИМ

Т.Г.Ярних, О.А.Горова

Національний фармацевтичний університет

Розроблено склад емульсійної основи I роду для створення мазі, що буде використовуватись у терапії атопічного дерматиту: масло вазелінове, віск прополісний, ОС-20, МГД 90, 1,2-пропіленгліколь, вода очищена. На підставі реологічних досліджень встановлено оптимальний вміст суміші емульгаторів (8%) та обрано масляну фазу. Вивчено вплив температури на реологічні властивості розробленої основи.

На теперішній день алергічні захворювання шкіри займають одне з перших місць серед інших патологічних станів. Серед цих захворювань особливе значення має атопічний дерматит (АД), який вперше був описаний А. Coca, R. Cooke у 1923 р. АД — це хронічне мультифакторне запальне захворювання шкіри із спадковою схильністю, яке виникає при співучасті різних органів та систем організму (імунної, нервової, ендокринної систем та органів травлення) [10, 11].

Місцева терапія АД включає використання м'яких лікарських форм (МЛФ) (мазей, кремів, паст), примочок, аерозолів, волого-висихаючих пов'язок, водних бовтанок, присипок та зігріваючих компресів у залежності від характеру запального процесу [9, 12].

При створенні МЛФ для лікування АД необхідно вирішувати основні завдання, такі як: вибір основи та інших допоміжних речовин, надання мазям необхідних реологічних властивостей, стабільності, а також досягнення того, щоб мазева основа сприяла більш повному вивільненню лікарських речовин, не заважала здійсненню природних функцій шкіри, зволожувала поверхню всмоктування завдяки високому вмісту гідрофільній фази. Тому нами було обрано емульсійну основу I роду, яка відповідає вищевказаним вимогам [2, 6, 7, 8].

Метою даної роботи стала розробка раціонального складу емульсійної основи I роду з воском прополісним на підставі реологічних досліджень для створення мазі, що буде використовуватись у терапії АД.

Експериментальна частина

Об'єктом дослідження були модельні композиції емульсійних основ I роду. В якості допоміжної речовини вивчали можливість використання воску прополісного, який є відходом (до 30%) у процесі виробництва апіпрепаратів.

Ідея його застосування в технології МЛФ належить проф. Тихонову О.І. [5]. Віск прополісний здатен утворювати стабільні емульсії у препаратах з різною консистенцією — від дуже рідкої до твердої, він добре всмоктується шкірою, надає їй гладкого та ніжного вигляду, нешкідливий. Фізико-хімічні показники даного продукту наведені у табл. 1. До складу модельних композицій основ додавали 1% воску прополісного, який відповідав вказаним показникам якості.

Для структуроутворення в емульсіях м/в використовуються суміші емульгаторів I та II роду [4]. Ми зупинилися на суміші емульгаторів, яка включає 15% ОС-20 та 85% МГД 90. Для приготування емульсій додавали 8%, 9% та 10% вказаної суміші емульгаторів (табл. 2).

Як масляну фазу в роботі використовували масло вазелінове, олію оливкову та олію кукурудзяну. Загальна концентрація олійної фази складала 20% (оптимальний вміст для приготування емульсій для зовнішнього застосування) і не варіювалася, проте змінювалось співвідношення олій при їх сумісному використанні (табл. 3).

Як гідрофільну фазу було обрано гідрофільний неводний розчинник (ГНР) — 1,2-пропіленгліколь (ПГ) у концентрації 30% та воду очищену. За даними літературних джерел введення ПГ у концентрації понад 30% призводить до порушення цілісності мембрани клітин внаслідок осмотичного шоку [3].

Приготування емульсійних основ здійснювали методом інверсії фаз.

Вимірювання реологічних параметрів приготованых зразків основ проводили на ротаційному віскозиметрі “Реотест-2” (Німеччина) з коаксіальними циліндрами за методикою Державної фармакопеї України (2.2.10).

Будували реограми, що відображають залежність дотичної напруги зсуву (τ_r) від градієнта

Таблиця 1

Фізико-хімічні показники воску прополісного

Показники якості	Значення показників
Колір	темно-жовтий, коричневий
Консистенція	щільна, на 1/3 злитку допускається більш пухка. При розминанні злегка липне до пальців
Запах	специфічний восковий
Масова частка води, %, не більше	1,25
Температура плавлення, °C	62-64
Щільність за температури 20°C, мг/л	0,955-0,967
Кислотне число, мг/г калію гідроксиду	17,0-22,0
Число омилення, мг/г калію гідроксиду	83,0-91,0

Таблиця 2

Склад досліджуваних зразків основ з різним вмістом емульгаторів

Склад основ, г	Склад №		
	1	2	3
Масло вазелінове	20,0	20,0	20,0
ОС-20 та МГД 90	8,0	9,0	10,0
Віск прополісний	1,0	1,0	1,0
1,2-пропіленгліколь	30,0	30,0	30,0
Вода очищена	до 100,0	до 100,0	до 100,0

швидкості зсуву (D_f), за якими робили висновки про тип течії та наявність тиксотропних властивостей у системі. Для оцінки консистентних властивостей зразків основи використовували межі реологічного оптимуму консистенції, які для гідрофільних мазей характеризуються статистичною

межею текучості 45-160 Па, ефективною в'язкістю 0,34-108 Па·с у діапазоні швидкостей зсуву 1,5-1312 с⁻¹ [1].

Результати та їх обговорення

На рис. 1 представлени повні реограми плину досліджуваних зразків основ з різною концентрацією суміші емульгаторів.

Як видно з даних рисунка, при концентраціях емульгуючих речовин 9% та 10% напруга зсуву зростає, реограми плину модельних зразків основи виходять за межі реологічного оптимуму. В концентрації 8% реограма вкладається в межі реологічного оптимуму, тому для подальших досліджень були обрані базові емульсії із вмістом емульгатора 8%.

Далі вивчали структуроутворення та структурну в'язкість емульсійних основ в залежності від природи масляної фази. На рис. 2 представлени дані плину модельних зразків основи з різною масляною фазою. При додаванні до емульсії олії кукурудзяної та олії оливкової структурна в'язкість різко підвищується. Так, олія кукурудзяна вже при досить малих концентраціях збільшує величини реопараметрів. Щодо олії оливкової, то вже на низьких швидкостях її вміст у складі основи сприяє виходу кривих за межі реологічного оптимуму.

Емульсійна основа з маслом вазеліновим підпадає під реологічний оптимум і має задовільні тиксотропні властивості.

Враховуючи те, що масло вазелінове хімічно індиферентне, сумісне з багатьма діючими та допоміжними речовинами, стійке при зберіганні, а також для отримання необхідної структурної в'язкості вимагає меншого вмісту емульгаторів, ніж рослинні олії, нами для подальшого вивчення була обрана основа наступного складу: масло вазелінове, віск прополісний, ОС-20, МГД 90, 1,2-пропіленгліколь, вода очищена.

На консистентні властивості мазевої основи також впливають температурний режим, при якому вона була отримана, та умови її зберігання.

Таблиця 3

Склад модельних композицій основ з різною масляною фазою

Склад основ, г	Склад №				
	1	2	3	4	5
Масло вазелінове	20,0	18,0	16,0	12,0	16,0
Олія кукурудзяна	—	2,0	4,0	8,0	—
Олія оливкова	—	—	—	—	4,0
ОС-20	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2
МГД 90	6,8	6,8	6,8	6,8	6,8
Віск прополісний	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
1,2-пропіленгліколь	30,0	30,0	30,0	30,0	30,0
Вода очищена	до 100,0				

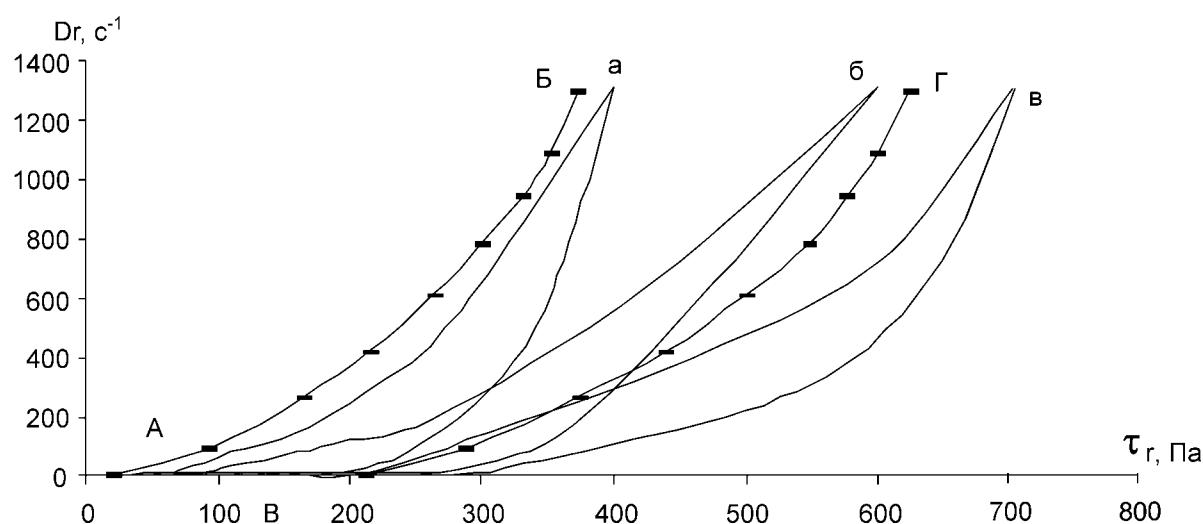


Рис. 1. Повні реограми плину зразків основ з різною концентрацією суміші емульгаторів: а — 8%; б — 9%; в — 10%. АБ, ВГ — межі реологічного оптимуму.

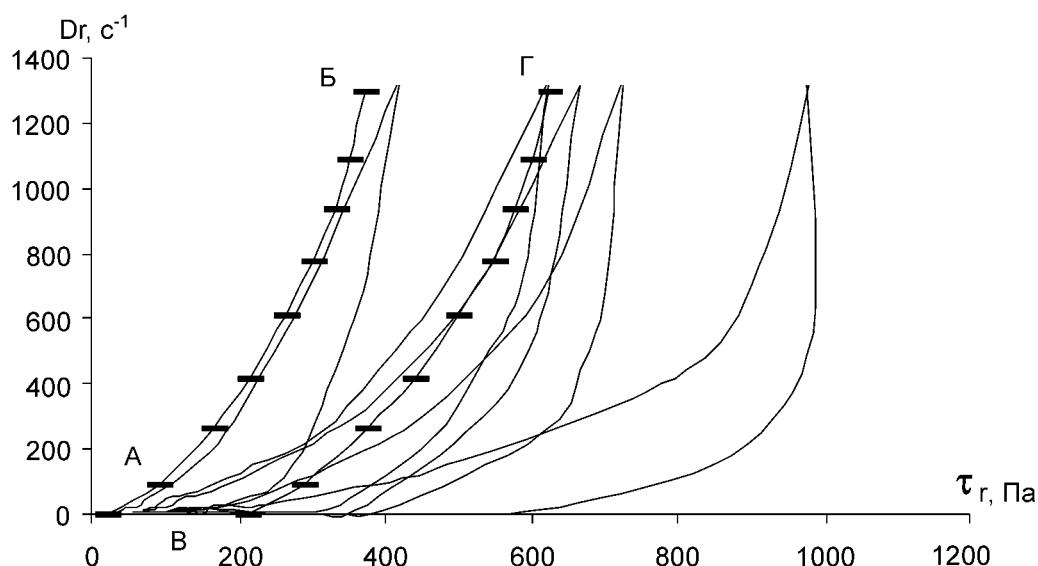


Рис. 2. Реограми плину основи з різною масляникою фазою: 1 — масло вазелінове; 2 — масло вазелінове та олія кукурудзяна 18:2; 3 — масло вазелінове та олія кукурудзяна 16:4; 4 — масло вазелінове та олія кукурудзяна 12:8; 5 — масло вазелінове та олія оливкова 16:4. АБ, ВГ — межі реологічного оптимуму.

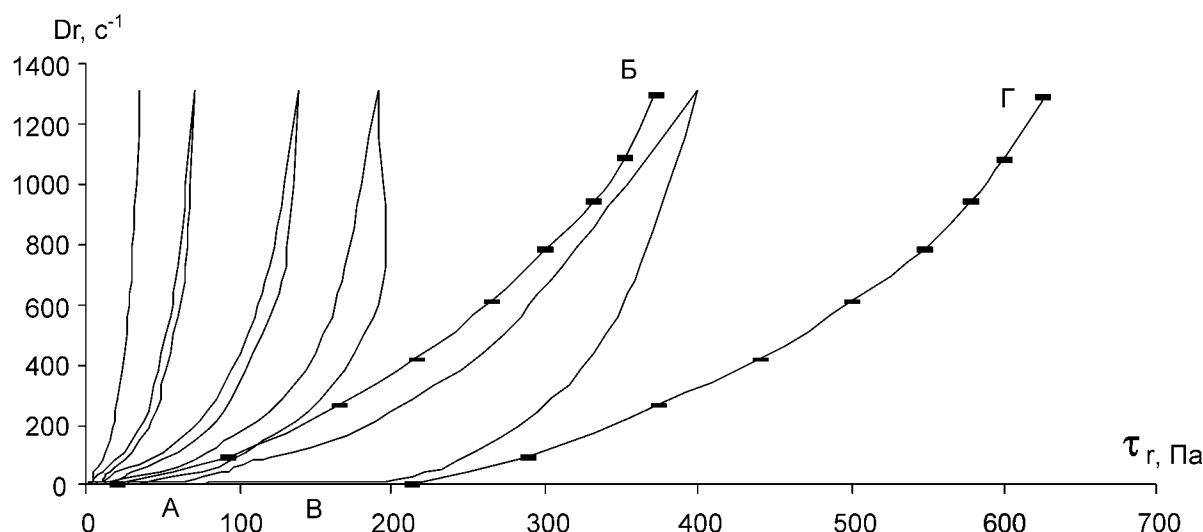


Рис. 3. Реограми плину основи при температурах: 1 — 40°C; 2 — 35°C; 3 — 30°C; 4 — 25°C. АБ, ВГ — межі реологічного оптимуму.

Тому для вивчення впливу температури на реологічні властивості проводили виміри напруги зсуву при температурах від 20°C до 40°C. Про ступінь температурного впливу судили за побудованими реограмами плину, представленими на рис. 3.

Як видно з рис. 3, з підвищенням температури зменшується ефективна в'язкість основи, що призводить до зсуву кривих плину вліво, тобто в'язкість емульсійної системи обернено залежна від температури. Чим нижча температура, тим глибші процеси структуроутворення. При температурі 40°C система набуває ньютонівського типу плину, що свідчить про руйнування структури. Крім зниження ефективної в'язкості, підвищення температури призводить до зменшення відстані між висхідними та низхідними кривими плину, тобто до зменшення площини "петлі гістерезису". Порівняльний аналіз площини "петель гістерезису" свідчить про те, що температурний вплив сприяє незначному руйнуванню структури при температурах 20–25°C. Таким чином, при температурі 20°C та 25°C пластич-

но-вязкіні та тиксотропні властивості основи зберігаються, що зумовлює її здатність добре намазуватись та легко екструзіюватися із труб.

Далі нами буде проведено вивчення розробленого носія та створення на його основі мазі для лікування АД.

ВИСНОВКИ

1. Розроблено склад емульсійної основи I роду для створення мазі, що буде використовуватись у терапії АД: масло вазелінове, віск прополісний, ОС-20, МГД 90, 1,2-пропіленгліколь, вода очищена.

2. На підставі реологічних досліджень встановлено оптимальний вміст суміші емульгаторів (8%) та обрано масляну фазу — масло вазелінове.

3. Вивчено вплив температури на реологічні властивості розробленої основи. Показано, що при температурі 20°C та 25°C пластично-вязкіні та тиксотропні властивості основи зберігаються, що зумовлює її добру намазуваність та екструзію з труб. При температурі 40°C система набуває ньютонівського типу плину, що свідчить про руйнування структури.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аркуша А.А., Перцев И.М. Оценка и контроль консистенции мазей с использованием реограмм: Информ. письмо. — К.: РЦНМИ МЗ УССР. — Вып. 10 по проблеме "Фармация", 1983. — 2 с.
2. Горова О.А., Ярных Т.Г. // Тези доп. науково-практич. конф. студ. та молодих вчених "Актуальні питання створення нових лікарських засобів" (17-18 травня 2007р.). — Х.: Вид-во НФаУ, 2007. — С. 111.
3. Иванов Л.В. // Фармаком. — 1999. — №2. — С. 14-17.
4. Лысокобылка А.А., Безуглая Е.П., Ляпунов Н.А. // Фармаком. — 2001. — №4. — С. 23-29.
5. Тихонов А.И., Явтушенко С.В., Ачилов И., Ярных Т.Г. // Пчеловодство. — 1985. — №4. — С. 30-31.
6. British Pharmacopoeia. — London: HMSO, 1993. — Vol. 1, 2. — 1281 р.
7. European Pharmacopoeia. — 3-rd Ed. — Consil of Europe: Strasbourg, 2001. — 1080 р.
8. Handbook of Pharmaceutical Excipients. — 2-nd Ed. / Ed. by Anley Wade and Paul J. Weller. — Washington / London: Amer. Pharm. Association. The Pharm. Press, 1994. — 651 р.
9. Rackal J.M., Vender R.B. // Skin Therapy Letter. — 2004. — Vol. 9, №2. — P. 15-21.
10. Rudikoff Donald // US Dermatology review. — 2006. — №1. — P. 26-29.
11. Sharma A.D. // Ind. J. Dermatol. Venereol. Leprol. — 2005. — Vol. 71, №2. — P. 96-98.
12. Wanitphakdeedecha R., Tuchinda P., Sivayathorn A. // Ind. J. Dermatol. — 2007. — №52. — P. 83-88.

УДК 615.454.1:638.135:665.231

РЕОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ МАЗЕВОЙ ОСНОВЫ С ВОСКОМ ПРОПОЛИСНЫМ

Т.Г.Ярных, О.А.Горовая

Разработан состав эмульсионной основы I рода для создания мази, которая будет использоваться в терапии атопического дерматита: масло вазелиновое, воск прополисный, ОС-20, МГД 90, 1,2-пропиленгликоль, вода очищенная. На основании реологических исследований установлено оптимальное содержание смеси эмульгаторов (8%) и выбрано масляную фазу. Изучено влияние температуры на реологические свойства разработанной основы.

UDC 615.454.1:638.135:665.231

THE RHEOLOGICAL RESEARCH OF THE OINTMENT BASE WITH PROPOLIS BEESWAX

T.G.Yarnykh, O.A.Gorovaya

The composition of the emulsion base of the I type has been developed for creating the ointment, which will be used in the therapy of atopic dermatitis: vaseline oil, propolis beeswax, OS-20, MGD 90, 1,2-propylene glycol and purified water. On the basis of the rheological research the optimal composition of the mixture of the emulsifiers (8%) has been determined and the oil phase has been chosen. The influence of the temperature on the rheological properties of the base developed has been studied.

ОРГАНІЗАЦІЯ ТА ЕКОНОМІКА ФАРМАЦІЇ

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

УДК 338.5.:336.2.027:368.06

СИСТЕМАТИЗАЦІЯ ДОСВІДУ ФОРМУВАННЯ ЗАКОНОДАВЧОГО ПРОСТОРУ ВПРОВАДЖЕННЯ МЕДИЧНОГО СТРАХУВАННЯ В УКРАЇНІ

А.С. Немченко, Г.Л. Панфілова, О.А. Немченко

Національний фармацевтичний університет

Визначена сучасна роль різних форм медичного страхування (МС). Автори зробили історографічний аналіз процесу формування законодавчої бази МС. Проаналізований зміст державотворчих і нормативно-правових документів, що регулюють страхову діяльність та процес надання населенню медичної і фармацевтичної допомоги. Визначені основні позитивні та негативні характеристики етапів розвитку процесу, що розглядається.

Медичне страхування (МС) у суспільстві постає як форма соціального захисту інтересів населення в охороні здоров'я та має на меті гарантування громадянам при настанні страхового випадку одержання медичної та фармацевтичної допомоги за рахунок накопичених коштів. У 1917 р., як відомо, були ліквідовані ринкові принципи в економіці, внаслідок чого була створена державна монополія в страхуванні у вигляді Держстраху СРСР. Радянська система охорони здоров'я була побудована за принципом бюджетної медицини (модель М. Семашко). Всі гарантії з надання медичної і пільгової фармацевтичної допомоги для окремих верств населення були покладені на державні органи. Політична та соціально-економічна криза середини 90-х років минулого століття продемонстрували недієздатність функціонування даної моделі в сучасних умовах. Тому питання впровадження нових форм соціального захисту населення на випадок хвороби, а саме МС стало пріоритетним напрямком державотворення. Одним із важливих етапів впровадження МС у практику суспільних відносин є побудова відповідної законодавчо-нормативної бази. Цей складний процес продовжується і зараз за умов політичної нестабільності, невизначеності в питаннях національних пріоритетів розвитку суспільства, скоординованості у діях гілок влади тощо. Тому метою наших до-

сліджень була систематизація досвіду побудови законодавчо-правової бази з впровадження МС в Україні. Для досягнення даної мети були розроблені наступні завдання: визначити сучасну роль різних форм МС, провести історографічний аналіз процесу формування законодавчої бази МС в Україні; проаналізувати зміст державотворчих актів та нормативно-правових документів, що регулюють страхову діяльність, організацію надання населенню медичної й фармацевтичної допомоги; дати оцінку етапам розвитку вищезгаданого процесу.

Як відомо, МС функціонує у двох формах — обов'язкового медичного страхування (ОМС) та добровільного медичного страхування (ДМС). Вони є взаємодоповнюючими формами страхової діяльності у суспільстві і мають єдину мету функціонування. В багатьох країнах ОМС формує основу систем соціального захисту громадян і в класичному вигляді визначає стратегічні напрямки соціальної політики держави [8, 9, 10]. ОМС у суспільстві повинно гарантувати два важливих рівні страхового захисту населення — житєвозабезпечуючий та здоров'яберігаючий [6]. ДМС орієнтоване, перш за все, на задоволення потреб споживачів у сервісному обслуговуванні при наданні медичної та фармацевтичної допомоги, що знаходиться за межами державних програм з МС. Площа та глибина збігу інтересів держави, суспільства та окремих особистостей можуть бути різними та залежати, перш за все, від політичного і соціально-економічного устрою у країні, досвіду функціонування МС, рівня соціальних стандартів у суспільстві. Все вищезгадане відображається в основних державних актах (Конституції та Законах України) та інших нормативних актах, які регулюють медичну і фармацевтичну діяльність та формують напрямки соціальної політики в суспільстві. Як вказувалось раніше, ДМС функціонує у суспільстві як переважно ринкова структура, тому

Таблиця 1

Аналіз першого етапу розвитку законодавчої бази з МС в Україні

Назва, номер законодавчого акту (проекту), дата його затвердження	Результати аналізу змісту документа по відношенню до організації МС в Україні
Конституція України: Прийнята на п'ятій сесії Верховної Ради України 28.06.1996 р.	Відповідно до Конституції Україна визначається як соціально спрямована держава. Право на охорону здоров'я є основним правом людини, закріпленим статею 49 Конституції України
Закон України “Про страхування” (введений в дію Постановою ВР №86/96 від 07.03.96 р., ВВР)	Дія даного Закону не поширюється на державне соціальне страхування. У ст.7 серед видів обов'язкового страхування МС займає першу позицію. Згідно з цим Законом вводиться в дію особисте страхування медичних і фармацевтичних працівників* на випадок інфікування вірусом імунодефіциту при виконанні ними службових обов'язків; страхування працівників*, які беруть участь у наданні психіатричної допомоги, в тому числі здійснюють догляд за особами, які страждають на психічні розлади; страхування медичних та інших працівників* на випадок інфекційної хвороби, пов'язаної з виконаннями професійних обов'язків. Нормами Закону вводиться два види ДМС: медичне страхування здоров'я та страхування здоров'я на випадок хвороби (* — крім тих, які працюють в установах і організаціях, що фінансуються з Державного бюджету України). Нормами Закону вводиться два види ДМС: медичне страхування здоров'я та страхування здоров'я на випадок хвороби
Закон України “Основи законодавства України про загальнообов'язкове державне страхування”	Ст. 4 вказаного Закону регламентує наявність ОМС у структурі системи загальнообов'язкового державного страхування
Постанова Кабінету Міністрів України “Про створення мережі закладів з організації надання медичної допомоги” “Асистанс-Україна”	Закладені організаційно-економічні принципи та порядок здійснення асистансу для іноземних громадян, що перебувають на території України. Співвітчизники також можуть користуватись системою асистансу під час їх перебування за кордоном. При цьому українські страховики повинні укладати договори з іноземними організаціями-асистентами.

її законодавчо-нормативна база формується також і в площині державного регулювання підприємницької діяльності. У країнах з розвиненою та соціально орієнтованою економікою ОМС і ДМС діють як системи з чітко визначеними принципами побудови, правовим регулюванням, організаційною структурою [6]. Формування законодавчої бази з організації та впровадження МС в Україні є складним і багатовекторним процесом.

Умовно можна визначити два етапи його розвитку: **державотворчий** (1996-2000 рр.) та **галузевий** (2000-2007 рр.). На першому етапі були прийняті акти, що задекларували основні принципи соціального захисту населення (табл. 1) [1-4]. Крім цього, були закладені законодавчі основи здійснення страхової діяльності та сформульовані основні положення функціонування національної системи охорони здоров'я і фармації.

Вказаний період мав велике державотворче значення, але йому були притаманні такі негативні явища як неузгодженість пріоритетів, поєднань, принципів, що були проголошені в різних документах; невідповідність змісту законодавчих документів існуючим економічним реаліям, наприклад, гарантування Законом України “Про

страхування” 34 видів обов'язкового страхування; відсутність чітко визначені державної політики в організації страхової справи, яка повинна закріплюватись законодавчо на підставі міжнародних норм і вимог з урахуванням національних особливостей; непослідовність у прийнятті законодавчих документів; відсутність наукового обґрунтування фінансових механізмів реалізації та контролю завдань і норм, які були задекларовані в законодавчих актах.

Другий етап процесу, що розглядається, бере свій початок з прийняття в першому (07.07.2001 р.) та в другому (17.01.2002 р.) читанні проекту Закону України “Про обов'язкове державне соціальне медичне страхування”, а також низки законодавчих актів щодо реформування національної системи охорони здоров'я і фармації. До важливих подій, які відбулись у цей період, слід віднести прийняття “Концепції розвитку страхового ринку” та розробку Проекту Закону України “Про фінансування охорони здоров'я та медичне страхування” №2192 від 19.09.2006 р. Цей законопроект був поданий до розгляду у Верховну Раду (ВР) Комітетом ВР України з питань охорони здоров'я. Головним експертним управлінням ВР України

Таблиця 2

Характеристика законодавчих актів з МС, прийнятих на другому етапі

Назва, номер законодавчого акту (проекту), дата його затвердження	Результати аналізу змісту документа по відношенню до організації МС в Україні
Проект Закону України “Про обов’язкове державне соціальне медичне страхування”. Прийнятий Верховною Радою в першому (07.07.2001 р.) та в другому читанні (17.01.2002 р.)	Спроба створення нових організаційно-економічних форм і механізмів реалізації конституційних гарантій громадян України в наданні якісної медичної і фармацевтичної допомоги. Запропонована концепція трирівневої моделі надання медичної допомоги: життєвозберігаючий (кошти держбюджету), здоров’яберігаючий (кошти ОМС), сервісний рівень (фонди ДМС). Пропонувались впровадження державних соціальних нормативів у сферу охорони здоров’я та розробка державних і територіальних програм з ОМС. Для працюючих громадян страхувальником повинен бути роботодавець, а для непрацюючих — державний бюджет.
Державна програма забезпечення населення лікарськими засобами на 2004-2010 роки. Затверджена Постановою Кабінету Міністрів України від 25.06.2003 р. №1162	У меті та основних завданнях програми зазначається (п.1), що доступ населення до ефективних, безпечних і якісних ЛЗ забезпечується (в тому числі) закупівлею ЛЗ за рахунок фондів МС.
Концепція розвитку страхового ринку України до 2010 року. Схвалена розпорядженням КМУ від 23.08.2005 р. №369-р	В розділі III “Мета, принципи та основні напрямки розвитку страхового ринку” серед основних принципів розвитку страхового ринку наведено, що треба врегулювати діяльність страховиків у сфері ОМС. Державна політика розвитку страхового ринку (розділ IV) повинна бути націлена на реалізацію одного із пріоритетних напрямків, а саме запровадження ОМС, що сприятиме підвищенню ролі приватного сектора у виконанні соціальних програм та зменшенню видатків державного бюджету. У розділі V “Основні заходи реалізації Концепції” наведено, що необхідно (в т.ч.): — розробити концептуальні підходи та сприяти прийняттю відповідних законів щодо участі страховиків в ОМС; — запровадити стимулюючу податкову політику для розвитку ОМС (в т.ч.) шляхом віднесення внесків з цього виду страхування на валові витрати юридичних осіб та уドсконалення оподаткування доходів фізичних осіб
Проект Концепції розвитку фармацевтичної галузі	Розділ II “Національна лікарська політика — фінансування забезпечення населення лікарськими засобами” (передбачає розробку механізмів фінансування за умов впровадження ОМС)
Проект Закону України “Про фінансування охорони здоров’я та медичне страхування” №2192 від 19.09.2006 р.	Поданий Комітетом ВР України з питань охорони здоров’я. Запропонована реалізація двох глобальних стратегій в суспільстві: державного соціального солідарного медичного забезпечення та державного цивільно-правового солідарного страхування. Збереження ідеї трирівневої моделі надання медичної допомоги (див. п. 2 вище). Формування більш сприятливих умов розвитку ДМС. Впровадження економічних механізмів регулювання якості допомоги, що надається населенню в системі охорони здоров’я. Запровадження гонорарного методу оплати медичних працівників у моделях ОМС та ДМС. Гарантування якісної екстреної медичної допомоги всім верствам населення. Сформовані законодавчі умови для розробки та впровадження стандартів надання медичної допомоги.

після його опрацювання, в якому брали також участь і співробітники кафедри ОЕФ НФаУ, рекомендовано його прийняття за основу майбутнього законодавчого акту. З нашої точки зору, до основних недоліків вищезгаданого законопроекту слід віднести відсутність фармацевтичних термінів “фармацевтична допомога та послуга”; “суб’єкти господарювання, які надають фармацевтичну допомогу та послуги”; “фармацевтична профілактика” та механізмів контролю за ефективністю використання фінансових коштів з боку соціально-суспільних інституцій. У ВР 09.02.2007 р. був поданий другий законопроект №3155 “Про обов’язкове загальнодержавне медичне страхування”, який розробили члени Комітету ВР України з питань

соціальної політики і праці, але його розгляд було призупинено.

Вказаний етап розвитку законодавчої бази МС характеризується різномайдттям прийнятих актів та масштабністю розгляду проблем. До основних позитивних характеристик цього етапу слід віднести: формування більш чітких з нормативної точки зору сфер функціонування ДМС і ОМС; визначення та впровадження ОМС як важливого напрямку реалізації принципів Національної лікарської (фармацевтичної) політики, які закладені в Концепції розвитку фармацевтичного сектора галузі охорони здоров’я України; взаємопов’язаність до стратегії впровадження ОМС законів, що регулюють медичну та фармацевтичну діяльність;

наявність альтернативних законопроектів щодо впровадження ОМС, що дає змогу розробки консолідованих закону; розшарування організаційних та фінансово-економічних механізмів функціонування ОМС; розробка та впровадження більш сприятливих умов для діяльності страховиків з ДМС [5]. На жаль, внаслідок політичної нестабільності, що склалась за останні роки в Україні, більшість прийнятих на другому етапі законів носила декларативний характер, а основні законопроекти так і не були розглянуті і прийняті ВР. Крім цього порівняльний аналіз законодавчих актів, прийнятих на другому етапі, показав відсутність узгодженості як між ними, так і між іншими нормативними документами. Наприклад, задекларована в “Концепції розвитку страхового ринку” реалізація стимулюючої політики для ОМС неможлива без прийняття нового Податкового кодексу. Впровадження гонорарної форми оплати праці лікарів і фармацевтів (Проект Закону “Про обов’язкове соціальне медичне страхування”) за надану медичну і фармацевтичну допомогу знаходиться в протиріччі зі Ст. 49 Конституції України. В цьому напрямку можна наводити багато прикладів, але незважаючи на що другий етап можна оцінити як важливий крок до побудови соціально орієнтованої та галузево адаптованої законодавчої бази МС. Наприкінці можна зроби-

ти наступні висновки: встановлено, що на сучасному етапі розвитку суспільства ОМС і ДМС існують як взаємодоповнюючі форми страхової діяльності та мають єдину мету функціонування; крім цього ОМС у класичному вигляді визначає стратегічні напрямки соціальної політики держави; аналіз процесу формування законодавчої бази МС в Україні показав, що він складався з двох етапів: державотворчого (1996-2000 рр.) та галузевого (2000-2007 рр.); до основних недоліків функціонування першого етапу згаданого процесу слід віднести: неузгодженість пріоритетів, понять, принципів, що були проголошенні у різних документах, невідповідність змісту актів існуючим економічним реаліям; відсутність чітко визначеній державної політики в організації страхової справи; не-послідовність у прийнятті законів; законодавчі акти, що були розроблені або прийняті на другому етапі процесу, що розглядається, характеризуються декларативним характером, відсутністю узгодженості між собою та з іншими документами. Крім цього існують протиріччя з нормами, задекларованими у державотворчих актах (Конституції України, Податковому кодексі та ін.); для вирішення існуючих законодавчих протиріч в умовах впровадження ОМС в Україні необхідна організація робочої групи спеціалістів з різних галузей знань.

ЛІТЕРАТУРА

1. Закон України “Основи законодавства України про загальнообов’язкове державне страхування” // Відомості Верховної Ради. — 1998. — №23. — С. 121-130.
2. Закон України “Основи законодавства України про охорону здоров’я” / Законодавство України про охорону здоров’я. — К.: Парламентське видавництво, 1999. — С. 3-30.
3. Закон України “Про страхування” // Урядовий кур’єр. — 1996. — 18 квітня.
4. Конституція України. — К.: Просвіта, 1996. — 80 с.
5. Концепція розвитку фармацевтичного сектора галузі охорони здоров’я України (проект) // Аптечний аудит. — 2007. — №9. — С. 3-8.
6. Auditor’s conclusion regarding the reliability of financial statements of Joint-Stock “Inter Trans Policy” Insurance Company for the 2006 year // www.itp.org.ua.
7. Yrenwald L., Levy J., Ingber M.J. et al. // Health Care Financing Review. — 2000. — Vol. 21, №3. — P. 75-78.
8. Klavus J. // Finnish Papers. — 1998. — Vol. 11, №2. — P. 18-24.
9. Newhouse J.P. // J. of Economic Perspective. — 1992. — Vol. 6, №3. — P. 19-24.
10. Stone R. Health and Medical Care in the Social Accounts, Demography and Economic: Preprint. — Cambridge, 1991. — 130 p.

УДК 338.5.:336.2.027:368.06

СИСТЕМАТИЗАЦИЯ ОПЫТА ФОРМИРОВАНИЯ ЗАКОНОДАТЕЛЬНОГО ПРОСТРАНСТВА ВНЕДРЕНИЯ МЕДИЦИНСКОГО СТРАХОВАНИЯ В УКРАИНЕ

А.С.Немченко, А.Л.Панфилова, О.А.Немченко

Определена современная роль различных форм медицинского страхования (МС). Авторы провели историографический анализ процесса формирования законодательной базы МС. Проанализировано содержание государственно формирующих и нормативно-правовых документов, которые регулируют страховую деятельность и процесс оказания населению медицинской и фармацевтической помощи. Определены основные позитивные и негативные характеристики этапов развития процесса, который рассматривается.

UDC 338.5.:336.2.027:368.06

SYSTEMATIZATION OF EXPERIENCE OF THE LEGISLATIVE SPACE FORMING FOR INTRODUCTION MEDICAL INSURANCE IN UKRAINE

A.S.Nemchenko, A.L.Panfilova, O.A.Nemchenko

The modern role of different forms of medical insurance (MI) has been determined in the article. The authors conducted the historiographic analysis of the process of the MI legislative base formation. The content of state forming and normative and legal documents, which regulate the insurance activity and the process of providing the medical and pharmaceutical help for population has been analysed. The main positive and negative characteristics of the process development stages, being considered have been determined.

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

УДК 615.2:616.65 — 008.6:614.27:339.13

ДОСЛІДЖЕННЯ ОБІГУ ПРОСТАТОПРОТЕКТОРІВ НА ВІТЧИЗНЯНОМУ ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ

Т.Г.Ярних, К.В.Толочко

Національний фармацевтичний університет

Проведено дослідження обігу простатопротекторів на вітчизняному фармацевтичному ринку. Встановлено, що переважають лікарські препарати від закордонних виробників. Наступний порівняльний аналіз цін на пропозиції від вітчизняних і закордонних виробників показав, що ціни на закордонні лікарські препарати значно вищі. З метою покращення доступності простатопротекторів за цінами для лікувально-профілактичних установ і окремих хворих із захворюваннями передстатової залози доцільно створювати нові простатопротектори комбінованої дії з наступним налагодженням їх виробництва на вітчизняних фармацевтичних підприємствах.

Лікування хвороб передстатової залози становить велику медичну і суспільну проблему, так як захворюваність на них серед населення чоловічої статті зростає. В Україні на 100 тис. населення спостерігається біля 750 випадків захворювань передстатової залози. В основі лікування таких хвороб знаходиться фармакотерапія з використанням лікарських препаратів (ЛП) різного походження, яка упереджує хірургічні втручання.

До ЛП з простатопротекторною дією запропоновано вживати термін "простатопротектори". Це ЛП, що комплексно впливають на передстатеву залозу, здійснюючи протизапальну, антиоксидантну, антиішемічну, капіляро-протекторну, антимікробну, відновлюючу дію, і сприяють нормалізації функцій передстатової залози [3, 7].

На вітчизняному фармацевтичному ринку в обігу знаходиться більше 130 простатопротекторів, які за клініко-експериментальною характеристикою класифікуються як препарати з гормональною і антигормональною активністю, інгібтори тестостерон — 5 α-редуктази, антагоністи α₁-адренорецепторів, фітопрепарати, інші ЛП [7]. У свою чергу, за міжнародною класифікацією системою (ATC) [5], вони поділяються на засоби, які впливають на сечостатеву систему і статеві гормони (розділ G), на серцево-судинну систему (розділ C), антineопластичні та імуномодулюючі (розділ L), різні (розділ V).

Встановлено, що в обігу простатопротекторів доцільно виділити 94 найменування найбільш вживаних ЛП, в тому числі 55 (58,5%) базових і 39 (41,5%) препаратів-синонімів. За міжнародною класифікацією системою ATC серед базових ЛП значне місце (58,2%) посідають препарати розділу G, відповідно, 23,6% — розділу C, 14,5% — розділу L і 3,6% — розділу V, а серед препаратів-синонімів — 69,2% препарати розділу G, 20,5% — розділу C і 10,3% — розділу L. Вони й стали об'єктом наших подальших досліджень.

Дослідження показали, що у виділеній номенклатурі ЛП значну долю складають препарати імпортного виробництва — 71,9%. Значна частка простатопротекторів надходить від виробників з 20 країн світу, в тому числі найбільша з Німеччини — 25,9%, Росії та Індії — по 8,6%, Польщі — 6,9%.

Пропозиції на вітчизняні і закордонні ЛП надходять, як правило, від кількох виробників чи дистрибуторів за цінами, що різняться. Це викликає певний інтерес, бо ціна тієї чи іншої пропозиції на простатопротектори суттєво впливає на наступну доступність ЛП як для лікувально-профілактичних установ в цілому, так і для окремого хвого.

У зв'язку з цим нами проведений порівняльний аналіз [2, 6] ціноутворення на ЛП за окремими пропозиціями на прикладі тих, що відносяться до розділу С — засоби, які впливають на серцево-судинну систему. Результати наведені у таблиці, у тому числі у залежності від дозування ЛП.

З таблиці видно, що на базові ЛП у 69,23% випадків надходить по декілька пропозицій, а на їх препарати-синоніми — у 62,50% випадків. А тому з'ясовані мінімальні і максимальні ціни на них, тобто існуюча між ними вартісна різниця. Встановлено, що коливання цін на пропозиції базових ЛП у середньому сягають 52,78%, а на препарати-синоніми — відповідно 50,46%. Найбільша варіабельність ціни встановлена серед пропозицій на ЛП кардура (149,18%), камірен (102,76%), празозин (87,57%), гарбеол (78,36%), кардуктан (77,35%). Отримані результати порівняльного аналізу підтвердили можливий вплив ціни пропо-

Таблиця

Результати порівняльного аналізу цін пропозицій на простатопротектори розділу С за міжнародною класифікаційною системою (ATC)

Назва ЛП	Ціна пропозицій (у.о.)					
	мін.	макс.	середня (\bar{x})	варіабельність (%)	різниця ($\bar{x} - \bar{x}_c$)	коливання різниці (%)
Базові						
Кардурा	14,42	24,65	18,04	70,94	+10,80	149,18
Камірен	10,29	19,06	14,68	85,23	+7,44	102,76
Дженокард	5,89	15,65	9,96	166,38	+2,72	37,57
Доксазозин-Ратіофарм	9,38	9,45	9,42	0,75	+2,18	30,11
Зоксон-4	8,31	9,51	8,91	14,44	+1,67	23,07
Уромакс	5,24	7,53	6,39	43,70	-0,85	11,74
Зоксон-2	6,16	6,69	6,43	8,60	-0,81	11,19
Пепонен	—	—	5,28	0	-1,96	27,07
Доксазозин-Нортон	3,90	5,33	4,62	36,67	-2,62	36,19
Зоксон-1	4,24	4,53	4,43	6,84	-2,81	38,81
Доксазозин-ГНЦЛЗ	—	—	3,41	0	-3,83	52,90
Празозин-Ратіофарм	—	—	1,60	0	-5,64	77,90
Празозин	—	—	0,90	0	-6,34	87,57
$\bar{x}_c = 7,24 \pm 52,78$						
Синоніми						
Магурол	8,56	9,85	9,21	15,07	+3,25	54,53
Джепокард	4,13	13,89	8,88	236,32	+2,92	48,99
Доксазозин-Апо	6,67	9,59	8,23	43,78	+2,27	38,09
Доксапрес	7,05	9,33	8,15	32,34	+2,19	36,74
Доксазозин-Авант	6,54	8,17	7,36	24,92	+1,40	23,49
Тикверол	—	—	3,21	0	-2,75	46,14
Кардуктан	—	—	1,35	0	-4,61	77,35
Гарбейол	—	—	1,29	0	-4,67	78,36
$\bar{x}_c = 5,96 \pm 50,46$						

* Примітка: В — ЛП вітчизняного виробництва.

зицій на витрати придбання ЛП для лікування хворих із захворюваннями передстатевої залози. Такі ж результати порівняльного аналізу отримані стосовно базових ЛП і препаратів-синонімів інших розділів за класифікаційною системою ATC (рис. 1 і 2).

З рис. 1 видно, що найбільші коливання різниці у цінах пропозицій на базові ЛП спостерігаються у розділі L (від 70,09 до 338,80%). Серед ЛП розділу С ці коливання знаходяться в межах від 11,19 до 149,18%, а серед ЛП розділу G — в межах від 1,29 до 269,01%.

З рис. 2 видно, що найбільші коливання різниці цін пропозицій на препарати-синоніми з'ясовані серед тих, що відносяться до розділу G (від 2,42 до 500,08%), хоча вони значні і серед препаратів-синонімів інших розділів, відповідно, роз-

ділу С — від 54,53 до 78,36%; розділу L — від 21,82 до 67,45%.

За таких умов ціна пропозицій від закордонних виробників значно перевищує таку для вітчизняних виробників. Встановлено, що пропозиції на ЛП розділу G від закордонних виробників по цінах вищі в 2,6 рази порівняно з такими від вітчизняних виробників, розділу С — у 3,5 рази і розділу L — в 1,2 рази. Тобто вкотре маємо підстави стверджувати, що з метою заощадження коштів необхідно розширювати номенклатуру вітчизняних простатопротекторів за рахунок створення нових ЛП. Бажано, щоб вони були рослинного і природного походження з полівалентною дією за вказаними раніше напрямками.

Для цього нами проводиться пошук можливих рослинних субстратів по створенню вітчизняних

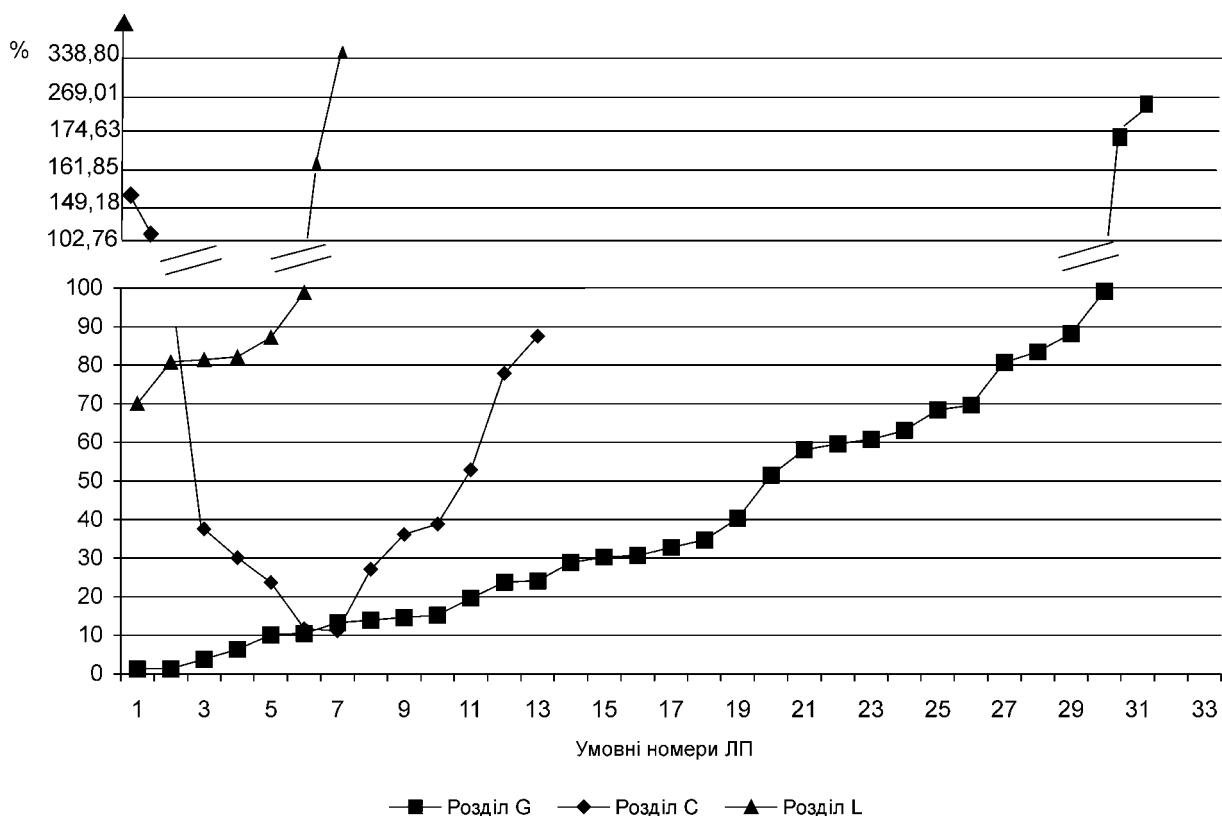


Рис. 1. Порівняльні коливання різниці цін пропозицій (%) на базові ЛП для лікування захворювань передстатової залози.

простатопротекторів комплексної дії. Встановлено, що у якості таких можуть розглядатись субстрати з вегетативних і генеративних органів осики (тополі тремтячої). На кафедрі фармакогнозії Національного фармацевтичного університету була встановлена наявність і проведено кількісне визначення основних груп діючих речовин настоїки кори осики: флаваноїдів, фенологліко-зидів, кумаринів, дубильних речовин і оксикоричних кислот, які проявляли протизапальну, аналгетичну, діуретичну, протиоксидантну і противаб-

рякову активність при досить низькій токсичності. окремо були отримані і досліджені ліпофільні екстракти листків і кори осики. Встановлена наявність насичених і ненасичених жирних кислот, токоферолів, хлорофілів, каротиноїдів [1, 4]. Серед субстратів для створення вітчизняних простатопротекторів комбінованої дії можуть розглядатись продукти бджільництва та інші рослинні. Наприклад, рідкий екстракт вівса посівного, до складу якого входить широкий спектр біологічно активних речовин, серед яких є специ-

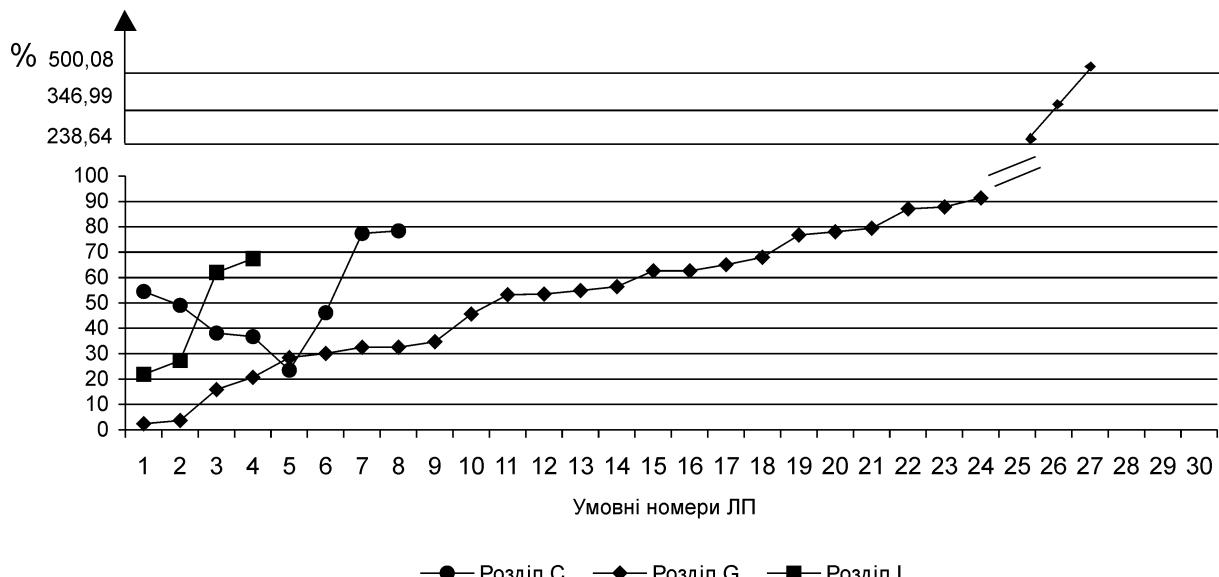


Рис. 2. Порівняльні коливання різниці цін пропозицій (%) на препарати-синоніми для лікування захворювань передстатової залози.

фічні поліфенольні сполуки авенантраміди А і В. Як перспективні лікарські форми розглядаються капсули і супозиторії.

Таким чином, дослідження обігу простатопротекторів на фармацевтичному ринку свідчать про недостатню кількість серед них ЛП вітчизняного виробництва. Проблему доцільно вирішувати шляхом створення нових простатопротекторів і налагодження їх виробництва на вітчизняних фармацевтичних підприємствах, що є предметом наших подальших досліджень.

ВИСНОВКИ

1. Дослідений обіг простатопротекторів на вітчизняному фармацевтичному ринку. Встановлено, що переважають лікарські препарати закор-

донного виробництва, ціни на які за пропозиціями виробників і дистрибуторів вищі у порівнянні з вітчизняними. Вказане зменшує доступність лікарських препаратів простатопротекторної дії для лікувально-профілактичних установ і окремих хворих із захворюваннями передстатової залози.

2. Для вирішення проблеми необхідно створювати нові простатопротектори з наступним налагодженням їх виробництва на вітчизняних фармацевтичних підприємствах. Перевагу доцільно надавати ЛП рослинного і природного походження, наприклад, із субстратів вегетативних і генеративних органів осики тремтякої, продуктів бджільництва, з якими працюють учені Національного фармацевтичного університету.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бородіна Н.В., Ковальов В.М. // *Фармаком.* — 2004. — №1. — С. 75-78.
2. Герасименко С.С., Головач А.В., Єріна А.М. та ін. *Статистика: Підруч.* / За ред. С.С.Герасименка. — 2-е вид., перероб. і доп. — К.: КНЕУ, 2000. — 467 с.
3. Дроговоз С.М., Бухтіарова Т.А., Ростишин В.В. та ін. *Простатопротектори.* — Х.: ООО Виробниче підприємство "Плеяда", 2005. — 184 с.
4. Ковальов В.М., Бородіна Н.В. // *Вісник фармації.* — 2003. — №4. — С. 55-59.
5. Компендіум 2000/2001 — лікарські препарати / За ред. В.М.Коваленко, О.П.Вікторова. — К.: МОРІОН, 2000. — С. 6-48.
6. Мостовий Г.І., Дігтяр А.О., Гаркавий В.К. та ін. *Теорія статистики: Навч. посіб.* — Х.: Вид-во Хар РІ УА ДУ "Магістр", 2002. — 300 с.
7. Россихин В.В., Чистяков А.Г., Зайченко А.В. // *Провізор.* — 2007. — №2. — С. 32-36.
8. Donnell R.F. // *Curr. Urol. Rep.* — 2003. — Vol. 4, №1. — P. 310.
9. Krieger J.N. // *Minerva Urol. Nefrol.* — 2004. — Vol. 56, №2. — P. 99-107.
10. Lowe F.C., Fagelman E. // *Current Urol. Reports.* — 2000. — Vol. 46, №1. — P. 164-166.
11. Moormann O.B., Planz B., Caspers H.P. et al. // *Schmerz.* — 2004. — Vol. 18, №2. — P. 125-129.

УДК 615.2:616.65 — 008.6:614.27:339.13

ИССЛЕДОВАНИЕ ОБОРОТА ПРОСТАТОПРОТЕКТОРОВ НА ОТЕЧЕСТВЕННОМ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ
Т.Г.Ярных, Е.В.Толочко

Проведены исследования оборота простатопротекторов на отечественном фармацевтическом рынке. Установлено, что преобладают лекарственные препараты зарубежных производителей. Последующий сравнительный анализ цен на предложения отечественных и зарубежных производителей показал, что цены на зарубежные лекарственные препараты значительно выше. С целью улучшения доступности простатопротекторов за ценами для лечебно-профилактических учреждений и отдельных больных с заболеванием предстательной железы целесообразно создавать новые простатопротекторы комбинированного действия с последующим их производством на отечественных фармацевтических предприятиях.

UDC 615.2:616.65 — 008.6:614.27:339.13

THE INVESTIGATION OF PROSTATE PROTECTORS' TURNOVER AT THE DOMESTIC PHARMACEUTICAL MARKET
T.G.Yarnykh, Ye.V.Tolochko

The investigation of prostate protectors' turnover at the domestic pharmaceutical market has been carried out. It has been found that medicines from foreign producers prevail. The further comparative analysis of prices offers from domestic and foreign producers has shown that the prices for foreign medicines are considerably higher. With the purpose of improving the availability of prostate protectors in price for medicoprophylactic institutions and individual patients with prostate disease it is expedient to create new prostate protectors of the combined action with their futher production at the domestic pharmaceutical enterprises.

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

УДК 615.1:338.45:65.018

ВИЗНАЧЕННЯ ЕТАПІВ РОЗРОБКИ ТА ВПРОВАДЖЕННЯ СИСТЕМИ ЯКОСТІ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ ПІДПРИЄМСТВІ ВІДПОВІДНО ДО ВИМОГ ISO ТА GMP

А.В.Кайдалова, С.М.Коваленко, Ю.В.Підпружников, О.Г.Чистяков

Національний фармацевтичний університет

Розроблені етапи впровадження системи управління якістю ISO 9001:2000 та системи якості відповідно до вимог GMP на фармацевтичному підприємстві. Запропоновано алгоритм впровадження системи якості відповідно до вимог ISO 9001:2000 та GMP одночасно, який надасть можливість ефективно організувати діяльність щодо забезпечення якості ЛЗ та усунути технічні бар'єри, які заважають виходу на європейський ринок продукції вітчизняних фармацевтичних підприємств.

Урядом України законодавчо затверджена стратегія інтеграції України до Європейського Союзу (ЄС), яка передбачає, зокрема, здійснення заходів з гармонізації систем стандартизації та сертифікації зі стандартами та директивами ЄС.

Система управління якістю (СУЯ) — це система управління, яка направляє та контролює діяльність підприємства з якості [10]. Діяльність з управління якістю складається з наступних елементів: планування якості, забезпечення якості, контроль якості та поліпшення якості [9].

Впровадження СУЯ виступає як процес змін на підприємстві. Для подальшого якісного функціонування систем нами визначені основні етапи розробки та впровадження систем якості, які дозволяють чітко та організовано здійснювати роботи з впровадження системи якості на фармацевтичному підприємстві [3, 4].

Одним із основних завдань наших досліджень стало вивчення систем якості відповідно до вимог ISO та GMP. На їх основі було визначено та сформовано етапи впровадження СУЯ відповідно до вимог міжнародного стандарту ISO 9001:2000. Дослідження було проведено на фармацевтичному підприємстві ТОВ НФВК “ЕЙМ”.

Першим є етап, який передбачає організаційні роботи щодо розробки СУЯ на підприємстві. Для цього, перш за все, керівництву фармацевтичного підприємства необхідно прийняти рішення про розробку та впровадження СУЯ, потім визначити стратегію впровадження стандартів на підприєм-

стві та створити робочу групу, підготувати програму необхідних робіт та організувати вивчення стандарту ISO 9001:2000, під час якого проходить навчання керівництво та робоча група. Після ознайомлення зі стандартом першою дією є визначення політики та цілей якості підприємства [6].

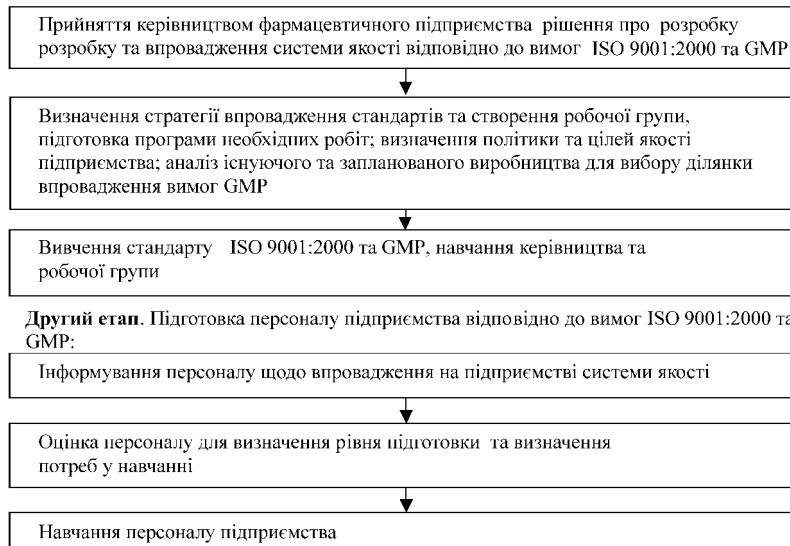
Другим етапом розробки СУЯ є підготовка персоналу, що здійснюється у такій послідовності: інформування персоналу щодо впровадження на підприємстві СУЯ, оцінка персоналу для визначення рівня підготовки та визначення потреб у навчанні і, безпосередньо, навчання персоналу.

На третьому етапі розробки СУЯ необхідно визначити усі виробничі та невиробничі процеси на підприємстві. Для цього встановлюються основні види діяльності в проектованій системі. Після визначення всіх процесів на підприємстві доцільно провести їх оцінку з огляду ефективності, послідовності виконання. На основі діючих процесів формується оптимальна процесна модель відповідно впроваджуваній системі якості. При розробці процесів і операцій визначаються відповідальні за кожен процес і процедуру.

При впровадженні СУЯ особлива увага приділяється документуванню системи управління якістю. Вхідними даними для документування є вимоги міжнародного стандарту ISO 9001:2000, ISO/TR 10013:2001, а також національних законодавчих нормативних і методичних документів з якості. Вихідними даними документування є розроблені і затверджені повноважними посадовцями організації внутрішні документи СУЯ: Настанова з якості, процедури, інструкції, програми тощо. До складу документації СУЯ входять внутрішня та зовнішня документація, вимоги до яких встановлює стандарт ISO 9001. Документи на продукцію можуть бути як зовнішнього, так і внутрішнього походження.

П'ятим етапом є етап безпосереднього впровадження СУЯ, що передбачає такі дії: створення в організації служби внутрішнього аудиту; розробка процедури внутрішнього аудиту; проведення внутрішнього аудиту; виявлення невідповідностей

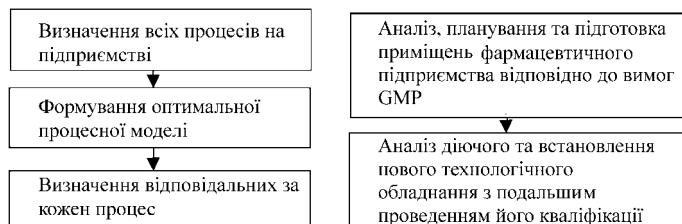
Перший етап. Організаційні роботи щодо розробки та впровадження системи якості відповідно до вимог ISO 9001:2000 та GMP на фармацевтичному підприємстві:



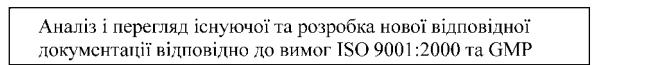
Другий етап. Підготовка персоналу підприємства відповідно до вимог ISO 9001:2000 та GMP:



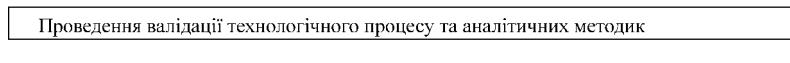
Третій етап. Розробка процесної моделі, підготовка приміщень та установка обладнання:



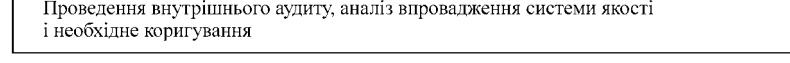
Четвертий етап. Оптимізація документації відповідно до вимог ISO 9001:2000 та GMP:



П'ятий етап. Приведення технологічного процесу відповідно до вимог GMP:



Шостий етап. Впровадження системи якості відповідно до вимог ISO 9001:2000 та GMP:



Сьомий етап. Сертифікація системи якості відповідно до вимог ISO 9001:2000 та GMP:

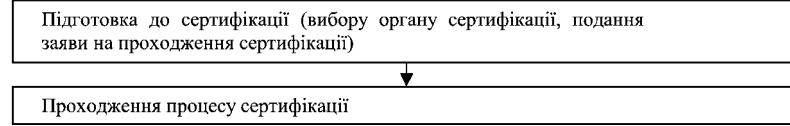


Схема. Етапи впровадження системи якості відповідно до вимог ISO 9001:2000 та GMP.

та проведення корегуючих дій; складання акту про впровадження СУЯ.

Заключним етапом стає сертифікація, яка включає в себе підготовку до сертифікації (вибір органу сертифікації, подання заяви) і процес сертифікації [7, 8].

Наступним кроком наших досліджень стало формування етапів впровадження системи якості, що відповідає вимогам GMP.

На першому етапі необхідно провести організаційні роботи щодо впровадження системи якості відповідно до вимог GMP, а саме, потрібно, щоб вище керівництво прийняло рішення про

впровадження системи якості. Після цього проводиться аналіз існуючого та запланованого виробництва для вибору ділянки впровадження вимог GMP. Після вибору ділянки створюється робоча група для подальшої роботи з розробки та впровадження системи якості відповідно до вимог GMP [1].

Другий етап передбачає підготовку персоналу, який спочатку інформується стосовно змін на підприємстві. Вище керівництво та робоча група проходить підготовку і навчання. Потім проводиться оцінка персоналу і визначається необхідність у подальшому навчанні співробітників підприємства, які матимуть необхідну кваліфікацію.

Підготовка персоналу передбачає первинне навчання та подальше навчання, яке містить теорію та застосування концепції забезпечення якості і належної виробничої практики.

На третьому етапі проходить аналіз, планування та підготовка приміщень фармацевтичного підприємства відповідно до вимог GMP, оскільки чисті виробничі підприємства є одним із важливих елементів правильної побудови технологічного процесу виробництва лікарських засобів (ЛЗ). На цьому ж етапі оцінюються та за необхідності коригуються напрями матеріальних, технологічних потоків та потоків персоналу для унеможливлення перехресної контамінації, плутанини та забезпечення відповідності вимогам GMP.

Четвертий етап передбачає аналіз діючого та встановлення нового технологічного обладнання з подальшим проведенням його кваліфікації. Технологічне обладнання для виробництва лікарських засобів є одним із головних факторів, що визначає якість та конкурентоспроможність ЛЗ [6].

Далі на п'ятому етапі впровадження системи якості необхідно оптимізувати документацію, тобто провести аналіз і перегляд існуючої та розробити нову відповідну документацію.

Шостим етапом є приведення технологічного процесу відповідно до вимог GMP, в т.ч. стосовно вихідної сировини, всіх стадій виробництва ЛЗ і постадійного контролю якості ЛЗ. Необхідно також провести валідацію технологічного процесу та аналітичних методик.

Після цього можна переходити до сьомого етапу — впровадження системи якості відповідно до вимог GMP на обраній ділянці.

Заключним етапом стає сертифікація обраної ділянки фармацевтичного підприємства відповідно до вимог GMP [2, 5].

Після проведення аналізу етапів нами було запропоновано алгоритм розробки та впровадження системи якості відповідно до вимог ISO 9001:2000 та GMP (схема).

Впровадження системи якості на фармацевтичному підприємстві ТОВ “ЕЙМ” надасть можливість не тільки ефективно організувати діяльність щодо забезпечення якості ЛЗ, але й виконати стратегічні завдання зі сертифікації СУЯ відповідно до вимог стандарту ISO 9001:2000 та якісного виробництва ЛЗ згідно з вимогами Належної виробничої практики, що, в свою чергу, усуває технічні бар’єри, які заважають виходу на європейський ринок продукції вітчизняних фармацевтичних підприємств.

ВИСНОВКИ

1. На підставі проведеного аналізу міжнародного стандарту ISO 9001:2000 та принципів правил GMP розроблено алгоритм одночасного впровадження систем якості на фармацевтичному підприємстві відповідно до вимог ISO 9001:2000 та GMP.

2. Запропонований алгоритм розробки та впровадження системи якості відповідно до вимог ISO 9001:2000 та GMP використано на фармацевтичному підприємстві ТОВ НВФК “Ейм” і може бути використаний на інших фармацевтичних підприємствах.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гетьман М.А., Лопатухин Э.Ю., Малин А.А. // *Фармац. промышленность*. — 2005. — №2. — С. 2-4.
2. Доровской А.В., Гладух Е.В., Тихонов А.И. и др. *Принципы и правила надлежащей производственной практики (GMP): Учеб. пособ. для слуш. и студ. фармац. высш. учеб. заведений*. — Х.: Изд-во НФаУ, 2006. — 215 с.
3. Щадрин А.П. // *Стандарты и качество*. — 2008. — №2. — С. 38-41.
4. Яремчук А.А., Александров А.В. // *Ремедіум*. — 2007. — №7. — С. 20-24.
5. *Good manufacturing practices. WHO Technical Report Series*, 1996. — №863. — Р. 97-108.
6. Gotzamani K., Tsiotras G. // *Intern. J. of Operations and Productions Management*. — 2001. — Vol. 21, №10. — Р. 26-42.
7. Hortensius D., Bergenhenegouwen L. // *Management systems*. — 2004. — January, February. — Р. 21-28.
8. Hradsky John L. *Total quality management handbook USA*. — McGraw-Hill, Inc., 1995. — 712 p.
9. Kaplan R., Norton D. // *Harvard Business Review*. — 1996. — Vol. 74, №1. — Р. 75-85.
10. *The Memory Jogger 9000/2000* / Пер. с англ. Р.Пич, Б.Пич, Д.Риттер. — К.: МЦК “ПРИРОСТ”, 2004. — 192 с.

УДК 615.1:338.45:65.018

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЭТАПОВ РАЗРАБОТКИ И ВНЕДРЕНИЯ СИСТЕМЫ КАЧЕСТВА НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ПРЕДПРИЯТИИ В СООТВЕТСТВИИ С ТРЕБОВАНИЯМИ

А.В.Кайдалова, С.Н.Коваленко, Ю.В.Подпружников, А.Г.Чистяков

Разработаны этапы внедрения системы управления качеством ISO 9001:2000 и системы качества соответствующей требованиям GMP на фармацевтическом предприятии. Предложен алгоритм внедрения системы качества одновременно, который дает возможность эффективно организовать деятельность обеспечения качества лекарственных средств и исключить технические барьеры, которые мешают выходу на европейский рынок продукции отечественных фармацевтических предприятий.

UDC 615.1:338.45:65.018

DETERMINATION OF DESIGN AND INTRODUCTION OF SYSTEM OF QUALITY TIMES IS ON PHARMACEUTICAL ENTERPRISE ACCORDINGLY TO REQUIREMENTS OF ISO AND GMP

A.V.Kaydalova, S.N.Kovalenko, Yu.V.Podpruzhnikov, A.G.Chistyakov

Stages of introduction of a control system by quality ISO 9001:2000 and systems of quality corresponding requirements GMP at the pharmaceutical enterprise are developed. It is offered to organize simultaneously which will enable effectively algorithm of introduction of system of quality activity of maintenance of quality of medical products and to exclude technical barriers which stirto an outputon the European market of production of the domestic pharmaceutical enterprises.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ФАРМАКОЛОГІЯ

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

УДК 615.9:616-021:615.451.16:615.32:615.218.3:547.587.51:547.853.3

ДОСЛІДЖЕННЯ НЕШКІДЛИВОСТІ ПОХІДНОГО 3-(ТЕТРАГІДРОБЕНЗО[*b*]ТІЄНО[2,3-*d*]ПІРІМІДИН-2-ІЛ) КУМАРИНІВ, ЯКИЙ ВИЯВЛЯЄ ВИРАЗНУ АНТИАЛЕРГІЧНУ АКТИВНІСТЬ

Л.В.Яковлєва, О.Б.Леницька

Національний фармацевтичний університет

Стаття присвячена дослідженню гострої токсичності та вивченню впливу на функціональний стан центральної нервової системи (ЦНС) речовини під шифром “R-10”, яка є похідним 3-(тетрагідробензо[*b*]тієно[2,3-*d*]пірімідин-2-іл)кумаринів та за результатами скринінгового дослідження виявляє виразну антиалергічну активність. Гостру токсичність досліджуваної речовини під шифром “R-10” проводили за умов однократного внутрішньошлункового введення відповідно до рекомендацій ДФЦ МОЗ України за допомогою експрес-методу Т.В.Пастушенко і співавт. Дослідження впливу речовини під шифром “R-10” на функціональний стан ЦНС щурів проводили за допомогою інтегрального тесту “відкрите поле”. За результатами отриманих даних встановлено, що досліджувана речовина під шифром “R-10”, яка є похідним 3-(тетрагідробензо[*b*]тієно[2,3-*d*]пірімідин-2-іл)кумаринів, при внутрішньошлунковому введенні відноситься до класу практично нетоксичних речовин (V клас токсичності 5000 < LD₅₀ < 15000 мг/кг) та при внутрішньошлунковому введенні в дозі 1 мг/кг не чинить негативного впливу на функціональний стан ЦНС.

Спалах алергічних захворювань, який досяг наприкінці ХХ століття масштабу епідемії, сформував серйозну соціальну, економічну та медичну проблему в усьому світі. За даними епідеміологічних досліджень на алергічні захворювання страждає кожен 5-й мешканець нашої планети: кожен шостий американець, кожен четвертий німець, від 5 до 40% населення України. Розповсюдженість алергічних захворювань кожні 10 років подвоюється. Якщо така тенденція збережеться, то до 2015 року, за даними ВООЗ, половина населення європейського континенту буде мати

прояви алергії в тій чи іншій формі [8-10]. Актуальність даної проблеми зростає з кожним роком, що потребує розвинутої спеціалізованої медичної допомоги.

Фармацевтичний ринок України представлений цілим рядом антигістамінних препаратів (H₁-блокаторів). За впливом на ЦНС, тривалістю дії H₁-блокатори поділяють на препарати першого покоління — “класичні” та нові “селективні”, які відносяться до 2-го та 3-го поколінь. Антиалергічні препарати розрізняються між собою за фармакокінетичними та фармакодинамічними параметрами. Серед відмінностей — швидкість початку дії та тривалість клінічного ефекту, вплив на ЦНС, вплив на холінергічні рецептори. До недоліків засобів 1-го покоління належать, перш за все, седативний ефект та короткотривала дія, можливість потенціювання впливу алкоголю і препаратів, які пригнічують центральну нервову систему. У той же час препарати 2-го покоління теж не позбавлені недоліків. Вони виявляють кардіотоксичний вплив [7-10]. Все це обумовлює актуальність пошуку та створення нових високоефективних безпечних лікарських засобів для профілактики та лікування алергічних захворювань.

При проведенні в даному напрямку пошукових робіт у НФаУ було виділено перспективну речовину, яка є похідним 3-(тетрагідробензо[*b*]тієно[2,3-*d*]пірімідин-2-іл)кумаринів, синтезованих на кафедрі органічної хімії С.В.Власовим під керівництвом чл.-кор. НАН України, проф. В.П.Черних, та проявляє виразну антигістамінну та антиалергічну дію [5].

Зважаючи на те, що дана речовина є перспективною для створення на її основі нового вітчизняного антиалергічного препарату згідно з вимогами Державного фармакологічного центру МОЗ

Таблиця 1

Дослідження гострої токсичності похідного 3-тетрагідробензо[*b*]тіено[2,3-d]піримідин-2-іл) кумаринів під шифром “R-10” на миших при внутрішньошлунковому введенні

Група, № п/п	Доза, мг/кг	Кількість тварин у групі	Отриманий ефект: загибель тварин/кількість тварин
1	15000	3	3/3
2	10000	3	3/3
3	6300	3	2/3
4	5620	3	1/3
5	5000	3	1/3
6	2500	3	0/3

України необхідною умовою комплексу доклінічних досліджень нових речовин є вивчення нешкідливості при одноразовому введенні та дослідження впливу на функціональний стан ЦНС [2].

Матеріали та методи

З метою визначення безпечності досліджуваної речовини в умовах короткотривалої дії та основного параметра токсичності, а саме, середньолетальної дози (LD_{50}) гостру токсичність похідного 3-тетрагідробензо[*b*]тіено[2,3-d]піримідин-2-іл) кумаринів під шифром “R-10” проводили за умов його однократного внутрішньошлункового введення відповідно до рекомендацій ДФЦ МОЗ України [2]. Вибір досліджуваних доз проводили за допомогою експрес-методу Пастушенко Т.В. і співавт. [4]. Дослідження проведені на білих безпородних миших масою 15-25 г. Спостереження за тваринами проводили протягом 14 днів. Ступінь токсичності препарату оцінювали за зміною загального стану тварин та летальністю.

З метою виявлення можливого седативного ефекту похідного 3-(тетрагідробензо[*b*]тіено[2,3-d]піримідин-2-іл)кумаринів проведено дослідження впливу речовини під шифром “R-10” на функціональний стан ЦНС щурів. У роботі використо-

вували загальноприйнятий в експериментальній токсикології інтегральний тест “відкрите поле”, який дозволяє визначити ступінь впливу досліджуваної речовини на рухову, орієнтовно-дослідницьку та емоційну активність дослідних тварин [2]. Ступінь впливу речовини під шифром “R-10” в дозі 1 мг/кг на функціональний стан ЦНС оцінювали порівняно з препаратом “Лоратадин” виробництва корпорації “Артеріум”, ВАТ “Київмедпрепарат”, серія №60907. Експеримент проведено на статевозрілих білих безпородних щурах-самицях масою 150-200 г. Поведінкові реакції щурів вивчали після введення досліджуваної речовини під шифром “R-10” та препарату порівняння “Лоратадин” протягом 21-го дня.

Проводили експериментальні дослідження гострої токсичності на лабораторних тваринах — безпородних миших обох статей, вирощених у СПДФО “Шаповалов О.Ю.” (м. Харків), та впливу на функціональний стан ЦНС — на білих безпородних щурах-самицях, вирощених у віварії ЦНДЛ НФаУ. Усіх дослідних тварин після періоду акліматизації утримували у стандартних санітарних умовах віварію у ЦНДЛ НФаУ. Під час експерименту тварини знаходились у віварії при $t = 20\text{--}24^{\circ}\text{C}$, вологості 50-55%, природному світловому режимі “день-ніч” у пластикових клітках на збалансованому харчовому раціоні відповідно до діючих норм [1].

Усі дослідження проводили з дотриманням правил “Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та наукових цілей” [6].

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою спеціальної програми Statistica 6.0 for Windows ПК Pentium 200 [3].

Результати та їх обговорення

Результати, наведені в табл. 1, свідчать про те, що загибель тварин спостерігали при введенні дози 5000 мг/кг. Згідно з отриманими даними LD_{50} досліджуваної речовини під шифром “R-10” для мишей при внутрішньошлунковому введенні

Таблиця 2

Показники функціонального стану ЦНС білих безпородних щурів під впливом речовини під шифром “R-10” та препарату порівняння “Лоратадин” у дозі 1 мг/кг (Мe (Q₂₅-Q₇₅))

Показники	Групи тварин		
	ін tactний контроль	речовина під шифром “R-10”	таблетки “Лоратадин”
Кількість перетинань	12,00 (12÷16)	15,00 (14,5÷21,5)	22,5 (15÷29,5)
Кількість вертикальних стійок	1,00 (1÷2)	0,5 (0÷2,5)	3,50 (2,5÷4,5)
Кількість зазирань у нірки	5,00 (5÷6)	6,00 (6÷9)	10,00 (7,5÷13,5)
Кількість дефекацій	3,00 (3÷5)	0,00 (0÷0,5)	1,50 (0÷3,5)
Кількість уринацій	1,00 (0÷1)	0,00 (0÷0,5)	0,00 (0÷0)
Кількість умивань	0,00 (0÷0)	1,00 (0÷2,5)	0,00 (0÷0)
Сума видів активності	24,00 (23÷26)	23,00 (23÷35)	36,00 (27÷47,5)

знаходиться в інтервалі доз 5000-6300 мг/кг. Згідно з методикою за найменшою дозою встановленого інтервалу знаходимо в таблиці, запропонованій авторами [5], значення LD₅₀ з довірчим інтервалом, яке дорівнює 5860 (4840-6880) мг/кг. Таким чином, згідно з експрес-методом Пастушенко Т.В. і співавт. при вивчені гострої токсичності встановлено, що досліджувана речовина під шифром "R-10" за класифікацією Сидорова К.К. [3] відноситься до класу практично нетоксичних речовин (V клас токсичності 5000₅₀Ш мг/кг).

За результатами проведеного дослідження (табл. 2) загальна сума видів активності в групах тварин, яким вводили досліджувану речовину під шифром

"R-10" та препарат порівняння "Лоратадин", не відрізнялася від показника групи інтактного контролю. Аналіз отриманих результатів свідчить про відсутність будь-якого впливу на функціональний стан ЦНС щурів досліденої речовини під шифром "R-10" та препарату "Лоратадин".

ВИСНОВКИ

Досліджувана речовина під шифром "R-10" відноситься до класу практично нетоксичних речовин (V клас токсичності 5000₅₀Ш мг/кг).

Досліджувана речовина під шифром "R-10", як і препарат порівняння "Лоратадин", у дозі 1 мг/кг не чинить пригнічуючої або збуджуючої дії на функціональний стан ЦНС.

ЛІТЕРАТУРА

1. Западнюк М.П., Западнюк В.И., Захария Е.А. Лабораторные животные. Использование в эксперименте. — К.: Высш. шк., 1983. — 382 с.
2. Коваленко В.М., Стефанов О.В., Максимов Ю.М., Трахтенберг И.М. Експериментальное вивчення токсичної дії потенційних лікарських засобів. У кн.: Доклінічні дослідження лікарських засобів. Метод. рекоменд. / За ред. чл.-кор. АМН України О.В. Стефанова. — К., 2001. — С. 74-97.
3. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. — 2001. — 320 с.
4. Пастушенко Т.В., Марущий Л.Б., Жуков А.А., Пилипенко Ю.А. // Гигиена и санитария. — 1985. — №6. — С. 45-48.
5. Яковлева Л.В., Леницька О.Б., Власов С.В. // Ліки. — 2007. — №1-2. — С. 63-67.
6. Commission of the European Communities: Council Directive of 18 December 1986 on the Lows, regulating the Application of Principles of Good Laboratory Practice and the Verification of Their Applications for Tests on Chemical Substances (87/18/EEC). The Rules Governing Medicinal Products in the European Community. — 1991. — Vol. 1. — P. 145-146.
7. Conboy-Ellis K., Braker-Shaver S. // Nurse Pract. — 2007. — Vol. 32, №4. — P 44-49.
8. Dahinden C.A., Bisehoff S.C. // Allergy Today. — 1990. — Vol. 3, №8. — P. 1-4.
9. Muether P.S., Gwaltney J.M. // Clinical Infectious Dis. — 2001. — Vol. 33. — P. 1483-1488.
10. Stull D.E., Roberts L., Frank L. // Curr. Med. Res. Opin. — 2007. — Vol. 23, №4. — P. 811-819.

УДК 615.9:616-021:615.451.16:615.32:615.218.3:547.587.51:547.853.3
ИССЛЕДОВАНИЕ БЕЗВРЕДНОСТИ ПРОИЗВОДНОГО
3-(ТЕТРАГИДРОБЕНЗО[*b*]ТИЕНО[2,3-*d*]ПИРИМИДИН-
2-ИЛ)КУМАРИНОВ, ПРОЯВЛЯЮЩЕГО ВЫРАЖЕННУЮ
АНТИАЛЛЕРГИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ

Л.В.Яковлева, Е.Б.Леницкая

Статья посвящена исследованию острой токсичности и изучению влияния на функциональное состояние центральной нервной системы (ЦНС) нового производного 3-(тетрагидробензо[*b*]тиено[2,3-*d*]пиримидин-2-ил)кумаринов, который за результатами скринингового исследования проявил выраженную антиаллергическую активность. За результатами полученных данных установлено, что исследуемое вещество под шифром "R-10" относится к классу практически нетоксичных веществ (V класс токсичности 5000<LD₅₀<15000 мг/кг) и в дозе 1 мг/кг не оказывает негативного влияния на функциональное состояние ЦНС.

UDC 615.9:616-021:615.451.16:615.32:615.218.3:547.587.51:547.853.3
THE RESEARCH OF HARMLESSNESS OF 3-(TETRAHYDROBENZO[*b*]THIENO[2,3-*d*]PYRIMIDIN-2-YL)COUMARINS DERIVATIVE REVEALING THE MARKED ANTIALLERGIC ACTIVITY

L.V.Yakovleva, Ye.B.Lenitskaya

This article is devoted to the research of the acute toxicity and the study of the influence of a new derivative of 3-(tetrahydronbenzo[*b*]thieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)coumarins on the functional state of the central nervous system (CNS), according to the results of screening it revealed the marked anti-allergic activity. As the result of the data obtained it has found that the substance studied having the code "R-10" belongs to the class of practically non-toxic substances (V class of toxicity 5000 < LD₅₀<15000 mg/kg) and in the dose of 1 mg/kg does not have a negative effect on the functional state of the CNS.

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

УДК 615.012:542.9+615.272+615.276

ВПЛИВ ПОЄДНАНОГО ВВЕДЕННЯ ГЛЮКОЗАМИНУ ГІДРОХЛОРИДУ З ПАРАЦЕТАМОЛОМ НА МЕТАБОЛІЗМ НЕКОЛАГЕНОВИХ БІЛКІВ ТА ЗАПАЛЬНІ ПОКАЗНИКИ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

В.О.Туляков

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

Комплексний аналіз біохімічних показників, які характеризують хондропротекторні і протизапальні властивості композицій глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом у масовому співвідношенні 2:1; 4:1 і 8:1 в дозі 50 мг/кг, показав, що композиції глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом у різних масових співвідношеннях діють на суглобний хрящ різним чином. Найбільш сприятливий вплив на хрящову тканину, яка знаходитьться в стані кортикостероїдної дистрофії, було зафіксовано при співвідношенні зазначених компонентів 4:1, що становило для глюкозаміну гідрохлориду 40 мг/кг, а для парацетамолу — 10 мг/кг. Така композиція характеризується збалансованим сполученням хондропротекторних і протизапальних властивостей, що є оптимальним для створення протиартрозного препарату на основі глюкозаміну і парацетамолу.

У сучасному світі значна частина сукупного виробленого продукту витрачається на медикаментозну та оперативну корекцію дегенеративно-дистрофічних захворювань опорно-рухового апарату. За останній час значно збільшилася кількість пацієнтів із остеоартрозом, причому перебіг захворювання в більшості з них характеризується розвитком запальних ускладнень [11]. Сучасні методи терапії для зазначененої групи хворих передбачають використання хондропротекторних препаратів помірної сили дії, а також нестериоїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) [5-8]. Часто розвиток остеоартрозу супроводжується сильним болем. Ситуація ускладнюється тим, що НПЗЗ при самостійному використанні прискорюють руйнації сполучної тканини взагалі і, особливо, суглобного хряща [9]. Тому самостійне використання НПЗЗ на протязі тривалого часу є дуже шкідливим для хворих на остеоартроз, у яких суглоби вже скомпроментовані. Відомі ж хондропротекторні препарати не мають достатньо виражених протизапальних та протиболючих властивостей, щоб запобігти загостренню запальних процесів та ви-

никненню бальових відчуттів [12]. Таким чином, доцільне поєднання в одній лікарській формі хондропротекторного препарату хондропротекторної речовини та представника НПЗЗ. Важливу інформацію про стан сполучної тканини дозволяє одержати біохімічне дослідження її метаболітів, причому не тільки у самих елементах опорно-рухового апарату, але також і у сироватці крові [13, 14]. Для досягнення найкращого сукупного ефекту зазначеного комбінованого препарату було проведено експериментальне дослідження зміни біохімічних показників обміну сполучної тканини у піддослідних тварин, які знаходилися у стані дистрофії, під впливом лікування їх відповідними композиціями глюкозаміну гідрохлориду як хондропротекторної субстанції та парацетамолу, що має виражений протиболючий ефект.

Матеріали та методи

Кортикостероїдну дистрофію в експериментальних білих щурів лінії Вістар 3-місячного віку самців з масою тіла 180-200 г моделювали за методом R.G.Gray, N.L.Gottlieb [7] з нашими модифікаціями, що полягали в зменшенні добової дози гідрокортизону ацетату до 200 мг/кг і збільшенні тривалості введення до 14 діб. Досліджувані композиції вводили перорально один раз на добу у водному розчині або у вигляді суспензії без стабілізатора протягом 21 доби. Після закінчення експерименту піддослідних тварин забивали декапітацією під ефірним наркозом. При забої в них проводили забір крові і хрящового покриття та зостегнових, плечових і колінних суглобів.

У наших дослідженнях було вивчено три композиції глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом з масовим співвідношенням 2:1; 4:1 і 8:1 у сумарній дозі 50 мг/кг у порівнянні з глюкозаміну гідрохлоридом у дозі також 50 мг/кг. При цьому в композиції зі співвідношенням 2:1 доза глюкозаміну складала 35 мг/кг, парацетамолу — 15 мг/кг, із співвідношенням 4:1 — 40 мг/кг і 10 мг/кг відповідно, із співвідношенням 8:1 — 45 мг/кг і 5 мг/кг відповідно.

Таблиця

Біохімічні показники сироватки крові експериментальних щурів із кортикостероїдною дистрофією після лікування композиціями глюкозаміну з парацетамолом у різних співвідношеннях ($M \pm m$)

Субстанція, доза мг/кг, n=6	У сироватці крові			У хрящі суглобів	
	вміст глікопротеїнів, ммоль/л	вміст сіалових кислот, ммоль/л	активність лужної фосфатази, ммоль/л год	вміст тирозину, г/100 г	вміст гексозамінів, г/100 г
Інтактна група	2,914 \pm 0,161	4,001 \pm 0,190	2,871 \pm 0,129	0,55 \pm 0,09	1,09 \pm 0,09
Контрольна група	4,071 \pm 0,039 +39,70%*	5,194 \pm 0,297 +22,97%*	5,911 \pm 0,267 +105,89%*	0,43 \pm 0,05 -21,82%*	0,39 \pm 0,06 -64,22%*
Глюкозаміну гідро-хлорид, 50 мг/кг	3,595 \pm 0,201 +23,37%* -11,69%**	5,034 \pm 0,207 +33,47%* -3,08%**	4,701 \pm 0,215 +64,05%* -20,47%**	0,59 \pm 0,06 +7,27%* +14,64%**	1,09 \pm 0,12 +0,00%* +179,49%**
Глюкозаміну гідро-хлорид+парацетамол 2:1, 50 мг/кг	3,830 \pm 0,190 +31,43%* -5,92%**	4,900 \pm 0,227 +22,47%* -5,66%**	3,574 \pm 0,172 +24,48%* -39,54%**	0,43 \pm 0,05 -21,82%* +0,00%**	0,49 \pm 0,10 -55,05%* +25,64%**
Глюкозаміну гідро-хлорид+парацетамол 4:1, 50 мг/кг	3,115 \pm 0,160 +6,90%* -23,48%**	4,452 \pm 0,217 +11,27%* -14,29%**	3,276 \pm 0,173 +14,11 -44,58%**	0,46 \pm 0,07 -16,36%* +6,52%**	0,51 \pm 0,13 -53,21%* +30,77%**
Глюкозаміну гідро-хлорид+парацетамол 8:1, 50 мг/кг	3,943 \pm 0,291 +35,31%* -3,14%**	4,307 \pm 0,290 +7,65%* -22,40%**	3,574 \pm 0,197 +24,49%* -39,54%**	0,41 \pm 0,06 -25,45%* -4,65%**	0,55 \pm 0,010 -49,54%* +41,03%**

* — у порівнянні з даними групи інтактних тварин;

** — у порівнянні з даними контрольної групи тварин.

Ефективність досліджуваних композицій вивчали з використанням комплексу біохімічних методів оцінки стану сполучної тканини, у тому числі показників, які характеризують метаболізм неколагенових білків, а також показників, що характеризують розвиток запальних процесів. Вміст у суглобному хрящі неколагенових білків оцінювали за рівнем тирозину, визначенням за Л.І.Слуцьким [4]. Обмін вуглеводно-білкових сполук суглобного хряща оцінювали за кількістю гексозамінів, визначених за N.F.Boas [6].

У сироватці крові експериментальних тварин визначали вміст сіалових кислот та глікопротеїнів [1]. Зазначені метаболіти служать маркерами перебігу запальних процесів. Для оцінки інтенсивності запалення також використовували визначення активності лужної фосфатази за методом Боданського [1].

Результати біохімічних досліджень статистично обробляли за методом Фішера-Стьюдента з визначенням для кожної групи по усіх вивчених показниках середніх арифметичних, стандартного відхилення і вірогідності ряду [2]. Після цього результати рядів експериментальних груп порівнювали з даними контрольної групи, а також між собою. Статистично достовірним вважали розходження при $P < 0,05$ і менше.

Результати та їх обговорення

У цій роботі представлені результати дослідження хондропротекторної і протизапальної активності композицій глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом у різних масових співвідношеннях. Передбачалося, що крім простого додавання ефек-

тів зазначених діючих речовин така комбінація може привести до потенціювання первинно слабкої протизапальної дії парацетамолу, що позитивно позначиться на ефективності розробленого комбінованого препарату в цілому.

Лікування експериментальних тварин з кортикостероїдною дистрофією композицією глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом у співвідношенні 2:1 не призводило до зміни вмісту в їх хрящовій тканині неколагенових білків, що знайшло відображення в рівні тирозину в хрящовій тканині, аналогічному контролюному показнику (табл.). У інтактних щурів виразність даного параметра була на 21,82% вище (табл.).

Лікування зазначеною композицією також не змогло належною мірою стимулювати біосинтез і надходження вуглеводно-білкових сполук у цілому, тому рівень гексозамінів у хрящовій тканині щурів, які її одержували, був близьче до такого у контрольних тварин і залишався при цьому більш ніж удвічі нижчим стосовно інтактних тварин (табл.).

Композиція глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом у співвідношенні 2:1 показала практично повну відсутність протизапальних властивостей. Це положення підтверджується високим рівнем сіалових кислот і глікопротеїнів у тварин з кортикостероїдною дистрофією, лікованих нею, що перевершує рівень зазначених показників у інтактних тварин на 24,47% і 31,43% відповідно (табл.). На досить високому рівні залишалася й активність лужної фосфатази, що хоч і знизилася після застосування розглянутої композиції на

39,54% у порівнянні з контрольними показниками, але залишалася вище за таку в інтактних (здорових) тварин на 24,48% (табл.).

Значно більшу виражену хондропротекторну активність продемонструвала композиція глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом у співвідношенні 4:1, що ще більшим чином впливало на біосинтез і нагромадження макромолекул матриксу в суглобному хрящі.

У той же час показники, що характеризують інтенсивність і розповсюдженість запального процесу, після лікування розглянутою композицією були значно знижені в порівнянні з такими показниками у нелікованих тварин. По глікопротеїнах таке зниження становило 23,48%, а по сіалових кислотах — 14,29%. На підставі зазначених даних можна зробити висновок про виражену протизапальну дію композиції глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом у співвідношенні 4:1.

Вплив на активність лужної фосфатази у цій композиції був ще більш значним. Так, лікування нею щурів викликало зниження наполовину зазначеного показника, що у даному випадку варто розглядати, головним чином, як тест на запалення суглобів і кісток. Цей параметр відбиває процес перебудови кісткової тканини, однак при відсутності переломів і інших масивних ушкоджень кісток його підвищення, скоріше, корелює з активацією запальних процесів у суглобах. Таким чином, композиція глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом у співвідношенні 4:1 по масі продемонструвала вигідне сполучення хондропротекторних і протизапальних властивостей, виражених і збалансованих по інтенсивності.

Композиція глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом у співвідношенні 8:1 за своїм впливом на стан системи макромолекул матриксу сполученої тканини мало відрізнялася від попередньої і настільки ж активно стимулювала біосинтез і накопичення макромолекул у суглобному хрящі.

Стимулювання розглянутою композицією біосинтезу і нагромадження неколагенових білків не були зафіковані і рівень тирозину в суглобному хрящі не відрізнявся від контрольної групи (табл.). Проте розглянута композиція характеризувалася здатністю відновлювати вміст у суглобному хрящі вуглеводно-білкових сполук, зареєстрованою по збільшенню вмісту гексозамінів на 41,03% (табл.). Проте повна нормалізація даного показника також не була досягнута і щури аналізованої групи в середньому уступали по ньому аналогічним інтактним тваринам на 49,54% (табл.).

При аналізі рівня маркерів запалення виявлено, що введення досліджуваної композиції приводило до значного (на 22,49%) зниження вмісту сіалових кислот у порівнянні з такими у контрольних тварин, що свідчить про наявність у неї протизапальних властивостей. У той же час рівень глікопротеїнів не відрізнявся від такого в інтактних тварин, яких утримували за аналогічних умов.

Така розбіжність зазначених показників може бути пояснена тим фактом, що глікопротеїни є менш специфічним маркером, ніж сіалові кислоти і відбивають, у цілому, не тільки інтенсивність і поширеність запальних процесів, а скоріше слугувати відображенням загальної реакції організму на появу в крові токсичних продуктів розпаду лейкоцитів і дегенерованих тканин. Отже, можна стверджувати, що композиція глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом у співвідношенні 8:1 по масі характеризується достатньою протизапальною активністю, але недостатніми хондропротекторними властивостями, тобто наявністю розбалансування основних видів активності, необхідних для протиартрозного препарату, призначеноого для застосування в умовах наявності розвитого остеоартрозу, що супроводжується вторинними запальними ускладненнями або артриту з вторинним дегенеративно-дистрофічним процесом.

Вплив розглянутої композиції на активність лужної фосфатази був менш сильним, ніж у передньої розглянутої композиції та у цифровому представленні знайшов відображення в зниженні даного показника на 39,54%, залишаючись на 24,49% вище за такий в інтактних щурів (табл.).

ВИСНОВКИ

Таким чином, комплексний аналіз біохімічних показників, що характеризують хондропротекторні і протизапальні властивості композицій глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом у масовому співвідношенні 2:1; 4:1 і 8:1 в дозі 50 мг/кг, показав, що композиції глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом у різних масових співвідношеннях діють на суглоби хряща неоднаково. Найбільш сприятливий вплив на хрящову тканину, що знаходиться в стані кортикостероїдної дистрофії, було зафіковано при співвідношенні зазначених компонентів 4:1, що становило для глюкозаміну гідрохлориду 40 мг/кг, а для парацетамолу — 10 мг/кг. Дані композиції характеризується збалансованим сполученням хондропротекторної і протизапальної властивості, що є оптимальним для створення протиартрозного препарату на основі глюкозаміну і парацетамолу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Камышников В.С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика. Справочник в 2-х т. — Т. 1. — Мн: Интерсервис, 2003. — 495 с.
2. Лапач С.Н., Губенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. — К.: Морион, 2000. — 320 с.

3. Слуцкий Л.И. Биохимия нормальной и патологически измененной соединительной ткани. — Л.: Медицина, 1969. — 375 с.
4. Boas N.F. // J. Biol. Chem. — 1953. — Vol. 204, №2. — P. 553-562.
5. Brady S.J., Brooks P., Conaghan P., Kenyon L.M. // Baillieres Clin. Rheumatol. — 1997. — Vol. 11, №4. — P. 749-768.
6. Brandt K.D. // Rev. Prat. — 1996. — Vol. 15, №46 (6 Spec No). — P. 41-47.
7. Brandt K.D. // Rheum. Dis. Clin. North. Am. — 1993. — Vol. 19, №3. — P. 697-712.
8. Brandt K.D. // Am. J. Ther. — 2000. — Vol. 7, №2. — P. 75-90.
9. Gay R.E., Neidhart M., Pataky F. // J. Rheumatol. — 2001. — Vol. 28, №9. — P. 2060-2065.
10. Gray R.G., Gottlieb N.L. // Clin. Orthop. and Rel. Res. — 1983. — №177. — P. 235-263.
11. Hammerschmidt D.E. // J. Lab. Clin. Med. — 1997. — Vol. 130, №2. — P. 232.
12. Hoffer L.J., Kaplan L.N., Hamadeh M.J. et al. // Metabolism. — 2001. — Vol. 50, №7. — P. 767-770.
13. Petersson J.F., Borgard T., Svensson B., Saxne T. // Br. J. Rheumatol. — 1998. — Vol. 37. — P. 46-50.
14. Poole A.R. Early changes in cartilage matrix turnover in osteoarthritis / XIV European League Against Rheumatism Congress. Speackers Theses. — Glasgow, 1999. — P. 9.

УДК 615.012:542.9+615.272+615.276

ВЛИЯНИЕ СОЧЕТАННОГО ВВЕДЕНИЯ ГЛЮКОЗАМИНА ГИДРОХЛОРИДА И ПАРАЦЕТАМОЛА НА МЕТАБОЛИЗМ НЕКОЛЛАГЕНОВЫХ БЕЛКОВ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

В.А.Туляков

Комплексный анализ биохимических показателей, характеризующих хондропротекторные и противовоспалительные свойства композиций глюкозамина гидрохлорида с парацетамолом в массовом соотношении 2:1; 4:1 и 8:1 в дозе 50 мг/кг, показал, что композиции глюкозамина гидрохлорида с парацетамолом в разных массовых соотношениях действуют на суставной хрящ различным образом. Наиболее благоприятное воздействие на хрящевую ткань, находящуюся в состоянии кортикостероидной дистрофии, было зафиксировано при соотношении указанных компонентов 4:1, что составило для глюкозамина гидрохлорида 40 мг/кг, а для парацетамола — 10 мг/кг. Данная композиция характеризуется сбалансированным сочетанием хондропротекторных и противовоспалительных свойств, что является оптимальным для создания противоартрозного препарата на основе глюкозамина и парацетамола.

UDC 615.012:542.9+615.272+615.276

THE INFLUENCE OF CONCOMITANT ADMINISTRATION OF GLUCOSAMINE HYDROCHLORIDE AND PARACETAMOL ON NON-COLLAGENOUS PROTEINS METABOLISM AND THE INFLAMMATION PARAMETERS IN THE EXPERIMENT

V.A.Tulyakov

The complex analysis of the biochemical parameters characterizing the chondroprotective and anti-inflammatory properties of the compositions of glucosamine with paracetamol in the mass ratio of 2:1; 4:1 and 8:1 in dose of 50 mg/kg has shown that the compositions of glucosamine hydrochloride with paracetamol in the different mass ratios act on the articular cartilage in different way. The most favourable effect on the cartilage tissue in the corticosteroidal dystrophy condition was found in the ratio of 4:1 of these components, for glucosamine hydrochloride 40 mg/kg and for paracetamol 10 mg/kg. This composition is characterized by the balanced combination of chondroprotective and anti-inflammatory properties. It is optimal for creating an antiarthrotic medicine on the basis of glucosamine and paracetamol.

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

УДК 547.756:615.214.31

НООТРОПНІ ВЛАСТИВОСТІ НОВИХ ПОХІДНИХ 2-ОКСОІНДОЛІН-3-ГЛІОКСИЛОВОЇ КИСЛОТИ

С.Ю.Штриголь, О.О.Стіхарний, С.В.Колісник, В.В.Болотов, О.В.Шатілов

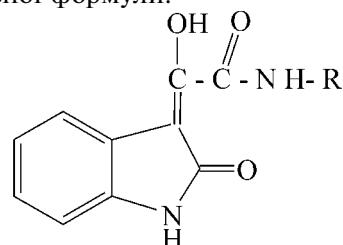
Національний фармацевтичний університет

У мишей з моделлю скополамінової антероградної амнезії три похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти в дозі 12 мг/кг покращують пам'ять за тестом умовної реакції пасивного уникнення. За вираженістю антиамнестичної дії дві з досліджуваних сполук перевершують пірацетам у дозі 200 мг/кг. Вперше виявлений у даному ряду сполук ноотропний ефект може бути зумовлений холінопозитивними, антигіпоксичними та антиоксидантними властивостями.

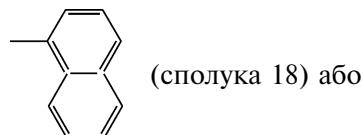
Профілактика та лікування когнітивних порушень — одна з актуальних та пріоритетних медичних та соціальних проблем. Спектр станів, що супроводжуються порушеннями когнітивних функцій (увага, пам'ять, здатність аналізувати ситуацію та приймати рішення, орієнтація у просторі), є широким: інсульти та хронічна цереброваскулярна недостатність; постгіпоксичні енцефалопатії, нейротравми та інтоксикації, в т.ч. алкогольні; хронічні нейродегенеративні ураження мозку, зокрема хвороба Альцгеймера; шизофренія; затримка розумового розвитку дітей та ін. [1, 9-11]. Розповсюдженість когнітивного дефіциту та різноманітність його проявів диктують необхідність розширення арсеналу ноотропних препаратів [12].

Проте відомим ноотрапам притаманні певні недоліки [3, 12-15]. Наприклад, пірацетам часто недостатньо ефективний, має побічні ефекти [3]. Інгібтори холінестерази відносно токсичні, блокатори NMDA-рецепторів викликають психічні порушення. Мнестичний дефіцит при нейротравмі, інсультах, сенільних порушеннях судинного та нейродегенеративного генезу перебігає на тлі значних структурних змін мозкової тканини. Тому бажано поєднання ноотропної і нейропротекторної дії [4], але більшість нейропротекторів (антиоксиданти, блокатори кальцієвих каналів) позбавлена прямого позитивного впливу на мнестичні функції, а церебральні вазодилататори здатні погіршувати когнітивну активність у літніх пацієнтів за рахунок змін системної гемодинаміки та “обкрадання” головного мозку [9].

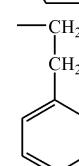
Під керівництвом проф. В.В.Болотова отримані нові похідні 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти загальної формули:



де: R — радикал формули



(сполука 18) або



(сполука 27), або



H₂ H₂ H₂ —C—C—COOH (сполука ГАК).

Зазначені похідні являють собою (1-нафтіл)амід-2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти, N-(2-фенілєтил)амід-2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти, N-(2-оксоіндолін-3-гліоксил)т-масляну кислоту, відповідно. Сполуки цього ряду мають антигіпоксичні, антиоксидантні, стреспротективні, церебропротективні властивості [2, 6-8], що дозволяє очікувати ноотропну дію. Мета дослідження — з'ясувати її наявність.

Матеріали та методи

Досліди виконували на 39 білих миших самцях масою близько 20 г. Похідні 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти вводили у шлунок протягом 3 днів у вигляді суспензії в персиковій олії, стабілізованій твіном-80, у дозі 12 мг/кг, що забезпечує вищезазначені види активності [2, 6-8]. Препарат порівняння “Пірацетам” (Дарница) вводили у тій же дозі 200 мг/кг, яка чинить ноотропну дію [12],

Таблиця

Вплив похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти у порівнянні з пірацетамом на пам'ять за тестом УРПУ в мишей

Група, кількість тварин	Латентний період входу до темної камери, с		Антиамнестична активність, %	Кількість мишей, що досягли критерію навченості	
	вихідний	через 24 год		абс.	%
Інтактний контроль, n=7	17,2±5,0	148±21,1***		5	71,4
Скополамін, 1,5 мг/кг (контрольна патологія), n=7	7,3±2,7	7,0±0,7		0	0
Сполука 18, 12 мг/кг + скополамін, n=6	7,0±0,7	111±40,5*	73,8	2	33,3
Сполука 27, 12 мг/кг + скополамін, n=6	9,3±5,4	114±30,5**	75,9	3	50,0
Сполука ГАК, 12 мг/кг + скополамін, n=7	7,1±1,7	35,7±24,4*	20,4	1	14,3
Пірацетам, 200 мг/кг + скополамін, n=6	15,8±5,5	89,0±30,0*	58,2	1	16,7
Достовірні відмінності між групами	немає	p ₁₋₂ <0,001 p ₃₋₂ <0,05 p ₄₋₂ <0,05 p ₅₋₂ <0,01 p ₆₋₂ <0,02			p ₁₋₂ <0,001 p ₃₋₂ <0,05 p ₅₋₂ <0,01 p ₄₋₁ <0,01 p ₅₋₁ <0,05 p ₆₋₁ <0,05

Примітка. Показники латентного періоду представлені як середня ± стандартна помилка середньої. Достовірні відмінності між вихідним станом та через 24 год після формування УРПУ: * — p<0,05; ** — p<0,01; *** — p<0,001.

13]. Контрольні тварини отримували відповідний об'єм (0,1 мл/10 г) персикової олії з твіном-80.

Ноотропну дію вивчали за тестом умовної реакції пасивного уникнення (УРПУ) на моделі антероградної амнезії, викликаної скополаміном (1,5 мг/кг внутрішньоочеревинно [5]). Тварин розподілили на 6 груп відповідно до препарату, що вони одержували, та його дози: 1) інтактний контроль, n=7; 2) контрольна патологія — скополамін, n=7; 3) сполука 18 + скополамін, n=6; 4) сполука 27 + скополамін, n=6; 5) сполука ГАК + скополамін, n=7; 6) пірацетам (200 мг/кг внутрішньошлунково) + скополамін, n=6.

Інтактних мишей навчали УРПУ без впливу холінблокатора. Порушення пам'яті моделювали за допомогою скополаміну через 30 хв після останнього введення досліджуваних субстанцій або пірацетаму. Тварин розміщували на освітленій платформі приладу та реєстрували латентний період безумовного рефлексу — входу до темної камери, де миші піддавали впливу електричного струму. Через 24 год вдруге визначали латентний період входу до темної камери. Миші, які не відвідували її протягом 3 хв (латентний період 180 с), вважали такими, що досягли критерію навченості. Антиамнестичну активність сполук оцінювали за модифікованою формулою Butler:

$$\text{АА} = (\text{ЛПд} - \text{ЛПск} / \text{ЛПік} - \text{ЛПск}) \times 100\%,$$

де: АА — антиамнестична активність; ЛПск і ЛПд — середній латентний період тварин, яким уводили відповідно тільки скополамін і скопо-

ламін на тлі досліджуваної сполуки; ЛПік — латентний період інтактного контролю.

Міжгрупові відмінності оцінювали за критеріями t Стьюдента, W Уайта та кутовим перетворенням Фішера.

Результати та їх обговорення

Аналіз даних таблиці свідчить, що в групі інтактного контролю за 24 год латентний період входу до темної камери збільшився у 8,6 рази, тобто сформувалась УРПУ. Кількість мишей, які не входили до темної камери протягом 3 хв, становила 71,4%. У 100% мишей, яких піддавали впливу скополаміну (група контрольної патології), спостерігали повну амнезію: вони не зберігали інформацію про небезпеку, яка очікує на них в темній камері, та в середньому за 7 с входили до неї. Пірацетам чинив антиамнестичну дію — достовірно збільшував латентний період входу до темної камери в середньому в 5,6 рази відносно вихідного стану та у 12,7 рази відносно відповідного показника групи контрольної патології, причому 1 тварина досягла критерію навченості. Сполука 18 демонструвала більш виражений ефект — достовірно збільшувала латентний період у середньому в 15,8 рази відносно вихідного стану та показника групи контрольної патології. Сполука ГАК проявляла значно слабші антиамнестичні властивості, за якими дещо поступалася пірацетаму: лише 1 тварина з 7 (14,3%) досягла критерію навченості, а латентний період входу до темної камери збільшився у 5,1 рази відносно вихідного стану та

показника групи контрольної патології. Сполука 27 чинила потужний ноотропний вплив: латентний період входу до темної камери зрос у 12,3 рази порівняно з вихідним станом та у 16,3 рази відносно показника групи контрольної патології, а 50% мішій досягли критерію навченості. Цей показник був у 3 рази вище, ніж на тлі пірацетаму. За антиамнестичною активністю сполуки 18 і 27 значно перевершують пірацетам, про що свідчить також більш виражений ефект у майже в 17 разів меншій дозі.

Ноотропну дію похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти виявлено вперше. Найбільш активними є (1-нафтіл)амід-2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти та N-(2-фенілєтил)амід-2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти. Даний вид фармакологічної активності може бути пов'язаний як із впливом на нейромедіаторні, зокрема холінергічні, та метаболічні процеси в головному мозку,

так і з покращенням його кровопостачання. Подальші дослідження дозволять з'ясувати особливості впливу на фази пам'яті, залежність антиамнестичного ефекту від дози, можливу специфічність відносно етіології амнезії.

ВИСНОВКИ

1. На моделі скополамінової амнезії похідні 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти здатні чинити ноотропний ефект, а саме значно покращувати пам'ять.

2. (1-Нафтіл)амід-2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти та N-(2-фенілєтил)амід-2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти проявляють виражену антиамнестичну активність, за якою значно перевершують пірацетам. N-(2-оксоіндолін-3-гліоксил-йл)-масляна кислота за вираженістю активності поступається двом іншим похідним 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти.

ЛІТЕРАТУРА

1. Воронина Т.А., Середенин С.Б. // Эксперим. и клин. фармакол. — 1998. — Т. 61, №4. — С. 3-9.
2. Луценко Р.В., Дев'яткіна Т.О., Важнича О.М. та ін. // Вісник фармації. — 2007. — №3(51). — С. 67-69.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства: в 2-х т. — Т. 1. — 14-е изд., перераб., испр. и доп. — М.: ООО "Изд-во Новая Волна", 2000. — С. 111-113.
4. Островская Р.У. // Эксперим. и клин. фармакол. — 2003. — Т. 66, №2. — С. 32-37.
5. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. — М.: Ремедиум, 2000. — С. 153-158.
6. Шевцов И.И., Торяник Е.Л., Березняков В.И., Колісник С.В. // Клін. та експерим. патол. — 2005. — Т. IV, №4. — С. 83-85.
7. Шевцов И.И., Березняков В.И., Торяник Е.Л., Колісник С.В. // Медична хімія. — 2006. — Т. 8, №1. — С. 67-71.
8. Штриголь В.С., Стихарний О.О., Цапко Д.Д. та ін. // Актуальні питання створення нових лікарських засобів: Матер. Всеукр. наук.-практ. конф. студ. та молодих учених 16-17 квітня 2008 року. — Х., 2008. — С. 231.
9. Allain H., Benture-Ferrer D., Tribut O., Pinel J.F. // Dement. Geriatr. Cogn. Disord. — 2003. — Vol. 196. — P. 63-69.
10. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. — 4-th Ed. — Washington: DC, American Psychiatric Association, 1994. — P. 140-142.
11. Barba R., Martinez-Espinosa S., Rodriguez-Garcia E. et al. // Stroke. — 2000. — Vol. 31. — P. 1494-1501.
12. Gudasheva T.A., Voronina T.A., Ostrovskaya R.U. et al. // Eur. J. Med. Chem. — 1996. — Vol. 31, №2. — P. 151-157.
13. Gudasheva T., Voronina T., Ostrovskaya R., Seredenin S. // J. Peptide Sci. — 2002. — Vol. 8. Suppl. — P. 149.
14. Ostrovskaya R., Busciglio J., Gritshenko T. et al. // Fundamental and Clin. Pharmacol. — 1999. — Vol. 13, Suppl. I. — P. 143.
15. Vysotsky A.L., Vysotsky T.A., Gudasheva T.A. et al. // Society for Neurosci. — 1999. — Vol. 25. — P. 630.

УДК 547.756:615.214.31

НООТРОПНЫЕ СВОЙСТВА НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 2-ОКСОИНДОЛИН-3-ГЛИОКСИЛОВОЙ КИСЛОТЫ
С.Ю.Штриголь, О.О.Стихарный, С.В.Колесник, В.В.Болотов, А.В.Шатилов

У мишей с моделлю скополамінової антероградної амнезии три производных 2-оксоиндолин-3-глиоксиловой кислоты в дозе 12 мг/кг улучшают память по тесту условной реакции пассивного избегания. По выраженности антиамнестического действия два из исследуемых соединений превосходят пирацетам в дозе 200 мг/кг. Впервые выявленный в данном ряду соединений ноотропный эффект может быть обусловлен холинопозитивными, антигипоксическими и антиоксидантными свойствами.

UDC 547.756:615.214.31

THE NOOTROPIC PROPERTIES OF NEW 2-OXOINDOLIN-3-GLYOXYLIC ACID DERIVATES
S.Yu.Shtrygol', O.O.Stikharny, S.V.Kolesnik, V.V.Bolotov, A.V.Shatilov

Three derivatives of 2-oxoindolin-3-glyoxylic acid in the dose of 12 mg/kg improve memory in mice having scopolamine anterograde amnesia by the conditional reaction of passive avoiding test. Two of the compounds investigated surpass pyracetam by their antiamnesic effect in the dose of 200 mg/kg. The nootropic effect found for the first time in this range of compounds can be stipulated by choline-positive antihypoxic and anti-oxidant properties.

Рекомендована д.м.н., професором Н.І.Філімоновою

УДК 615.322:615.225.3

ВПЛИВ ЕКСТРАКТІВ З НАДЗЕМНОЇ ЧАСТИНИ БУРЯКА ЗВИЧАЙНОГО НА АРТЕРІАЛЬНИЙ ТИСК В УМОВАХ ГОСТРОГО ДОСЛІДУ

Г.Б.Кравченко, І.В.Сенюк, О.В.Файзуллін

Національний фармацевтичний університет

Вперше проведено експериментальне дослідження гіпотензивної активності ряду екстрактів, одержаних з надземної частини буряка звичайного (*Beta vulgaris*). Аналіз експериментальних даних показав, що деякі екстракти гички буряка звичайного виявляють помірний гіпотензивний ефект, який, імовірно, пов'язаний з вмістом флавонoidних сполук у складі БАР.

Терапевтична дія лікарських рослин на організм людини пояснюється присутністю в них різноманітних біологічно активних речовин (БАР).

Комплекс БАР, що міститься в такій відомій рослині як буряк звичайний, зацікавив нас як об'єкт експериментальних досліджень з виявлення спектра його фармакологічної дії [8, 9, 11].

Тисячолітній досвід свідчить, що буряк смачна та цілюща рослина, яка покращує травлення, функцію шлунково-кишкового тракту, печінки, нирок. Вона проявляє сечогінну, легку проносну, антисклеротичну, протицинготну, протизапальну та знеболючу дію [5, 6, 7, 10, 12].

Попередні дослідження з вивчення діуретичної активності показали, що деякі екстракти з гички буряка звичайного володіють помірною сечогінною активністю [2], яка, імовірно, пов'язана з впливом на рівень артеріального тиску, тому метою нашої роботи було вивчення гіпотензивної активності екстрактів з гички буряка звичайного, одержаних на кафедрі фармакогнозії НФаУ під керівництвом проф. В.М.Ковальова.

Матеріали та методи

В якості об'єктів дослідження використовували сухі та рідкі екстракти з гички буряка звичайного, які умовно позначили шифрами 1, 2, 3, 4, 5, 7 та 8.

Екстракт буряка звичайного №1 одержаний з висушеної надземної частини рослини шляхом водного екстрагування. Проведений фіто-хімічний аналіз екстракту надав можливість встановити діючі речовини: кумарини (умбеліферон, ізоскопалетин, скопалетин, дафноретин); флавоноїди (похідні флавону та флавонолу); оксикоричні кислоти (хлорогенова та неохлорогенова кислоти);

углеводи: фруктоза, глукоза, сахароза, а також полісахаридний комплекс нерегулярної будови, який складається з залишків глукози, галактози, арабінози, рамнози, галактуронової кислоти та арабіногалактину; органічні кислоти (щавлева, яблучна, лимонна); вільні амінокислоти (аланін, валін, гліцин, тирозин, аспарагін, глутамін, лейцин, ізолейцин, аспарагінова кислота, α -аміномасляна кислота); бетаїн та бетанін, а також вітаміни (віт. С та віт. групи В). Екстракт №2 був одержаний з сухої сировини шляхом екстракції 85% етанолом. Основною діючою речовиною є полісахаридний комплекс, що являє собою гетерополісахарид нерегулярної будови. Екстракт №3 одержаний з сухої сировини шляхом екстракції 85% етанолом з подальшою очисткою алюмінієм оксидом (Al_2O_3). Така технологія дала можливість значно знизити вміст поліфенольних сполук, пігментів та виділити очищений полісахаридний комплекс (80% по відношенню до інших складових рослинного екстракту). Екстракт №4 виділений з висушеної гички буряка, оброблений 30% спиртом. Це дозволило зменшити вміст полісахаридів та підвищити вміст поліфенольних сполук (кумаринів, флавоноїдів та оксикоричних кислот). Екстракт №5 одержаний з віджатого соку, діючі речовини якого осаджувались додаванням 85% спирту з подальшим випарюванням до повного видалення рідкої фази. Дані витяжка містить полісахаридний комплекс з домішками поліфенольних сполук. Екстракт №7 (рідкий екстракт) одержаний екстрагуванням 85% спиртом сухих листків з подальшим випарюванням. З діючих речовин переважають поліфенольні сполуки. З гички буряка звичайного також виділена індивідуальна речовина — бетаїн (екстракт №8).

Вивчення дій досліджуваних екстрактів на системний артеріальний тиск проведено в гострих дослідах на кішках в умовах етамінал-натрієвого (50 мг/кг) наркозу [1]. Для попередження зсдання крові внутрішньовенно вводили гепарин з розрахунком 1000 ЕД/кг маси тварин. Артеріальний тиск реєстрували в загальній сонній артерії за

Таблиця

Вплив екстрактів, виділених з буряка звичайного, та папаверину гідрохлориду на системний артеріальний тиск у кішок

№ екстракту	Доза, мг/кг	Артеріальний тиск (M+m) мм рт.ст., через ... хв						Тривалість дії, хв
		виходний рівень	3	5	15	30	45	
№1	30	120,1±4,5	90,5*±3,9	110,0±4,4	120,0±3,6	120,0±4,5	120,0±4,5	12
№2	30	128,0±6,2	115,4±4,9	129,0±5,9	128,0±4,8	128,0±4,9	120,0±5,2	5
№3	30	132,8±5,3	10,1±3,9	133,0±4,4	133,0±4,5	133,0±5,2	133,0±3,8	3
№4	20	126,8±5,1	86,9±4,7*	98,7±4,3*	120,4±4,7	126,9±4,8	126,9±4,3	20
№5	30	134,5±6,4	128,5±4,4	130,8±4,9	135,0±5,2	135,0±5,4	135,0±3,9	10
№7	20	130,2±5,7	105,6±5,2*	114,8±5,1	129,5±4,8	130,4±3,9	130,3±4,2	15
Папаверину гідрохлорид	20	138,0±5,1	102,0±4,2*	110,0±3,9*	120,0±4,9	136,0±3,5	138,0±4,6	40

Примітка: * — розбіжність достовірна по відношенню до контролю ($P \leq 0,05$).

допомогою ртутного манометра Людвига на ру-
хомій смузі електричного кінографа. Одночасно
за допомогою капсули Марея реєстрували амп-
літуду та частоту дихальних рухів. Реєстрацію елект-
рокардіограми проводили на другому стандартно-
му відведенні 4-канального електроенцефалографа
ЕЕГП-4-2 з пір'євим фіксуванням електро-
кардіограми на теплочутливому діаграмному лан-
цюгу. Досліджувані екстракти розчиняли в сте-
рильному фізіологічному розчині та вводили в
кульшову вену. Гіпотензивну активність досліджув-
аних екстрактів порівнювали з папаверину гід-
рохлоридом.

Результати та їх обговорення

У гострих дослідах на кішках в умовах ета-
мінал-натрієвого наркозу вивчено вплив екстрак-
тів з буряка звичайного на артеріальний тиск.
Результати проведених експериментів предста-
лені у таблиці.

Аналіз наведених даних вказує на те, що після
введення сумарного водного екстракту з буряка
звичайного (екстракт №1) спостерігалося знижен-
ня артеріального тиску на 29,6 мм рт.ст. з одно-
часним підвищеннем амплітуди дихальних ек-
струзій на 33,3%. Через 5 хв артеріальний тиск був
нижчим за виходний на 10,1 мм рт.ст., а дихання
відновлювалось до виходного рівня. Гіпотензив-
ний ефект спостерігали протягом 12 хв.

Після внутрішньовенного введення полісахар-
идного комплексу з домішкою фенольних сполук
(екстракт №2) спостерігали зниження артеріаль-
ного тиску на 12,6 мм рт.ст., після чого він швид-
ко відновлювався до виходного значення. Гіпотен-
зивний ефект спостерігався протягом 5 хв.

Очищений полісахаридний комплекс (екстракт №3) не чинить впливу на артеріальний тиск у кішок.

Серед усіх вивчених рослинних препаратів з
буряка звичайного найбільш виразний гіпотен-
зивний ефект спостерігали під впливом екстракту №4 (поліфенольний комплекс). Так, після вве-
дення екстракту №4 в дозі 20 мг/кг спостерігали зниження артеріального тиску на 39,9 мм рт.ст.,
при цьому амплітуда дихальних екструзій не змі-
нювалась. Через 5 хв після введення екстракту №4
артеріальний тиск знижувався на 28,1 мм рт.ст., а
амплітуда дихальних рухів була підвищеною на
33%. Гіпотензивний ефект спостерігали протягом
20 хв.

Гіпотензивну активність досліджуваних ек-
страктів співставлювали з ефектом препарату по-
рівняння — папаверину гідрохлориду. Гіпотензив-
ний ефект папаверину гідрохлориду спостерігався
впродовж 40 хв.

Таким чином, проведені дослідження показали,
що найвиразніший гіпотензивний ефект чи-
нить екстракт №4, хоча і поступається за ви-
разністю дії папаверину гідрохлориду.

ВИСНОВКИ

Експериментальні дані показали короткоспеціфічне
зниження артеріального тиску (33%) при внутрішньовеному введенні екстрактів №1 та №4, що
поступаються гіпотензивні активності препарату
порівняння — папаверину гідрохлориду.

ЛІТЕРАТУРА

1. Афонін Н.В., Афанасьев В.В., Дьячук Г.И. Артериальные гипертензии / Гіпотензивна активність некоторых соединений кумаринового ряда. — Ленинград, 1988. — С. 97-101.
2. Сенюк І.В. // Вісник фармації. — 2007. — №3 (51). — С. 61-63.
3. Энциклопедия лекарств / Под ред. Ю.Ф.Крылова. — М.: "РЛС-2001", 2000. — 1504 с.
4. Danielle Pyevich, Michael P. // Am. J. Psychiatry. — 2001. — Vol. 158. — 1329 p.

5. Gulati N., Laudet B., Zohrabian V.M. et al. // *Anticancer Res.* — 2006. — Var-Apr; (2A). — P. 1177-1181.
6. Hughes J.M., Ceay C. // *Proc. Nutr. Soc.* — 2001.
7. Kishorachandra Gohil, Lester Packer // *N.Y. Acad. Sci.* — 2002. — Vol. 957. — P. 70-77.
8. Kanner J., Harel, Ceranit R. // *J. of Agricultural Food Chemistry.* — 2001. — Vol. 49 (11). — P. 5178-5185.
9. Middleton E.Jr. // *Adv. Exp. Med. Biol.* — 1998. — Vol. 439. — P. 175-182.
10. Xin Tong, Rukiyah T. Van Dross, Adnan Abu-Yousif, Aubrey R. Morrison, Jill C. Pelling Apigenin Prevents UVB-Induced Cyclooxygenase 2 Expression: Coupled mRNA Stabilization and Translational Inhibition Mol. — *Cell. Biol.* — 2007. — Vol. 27. — P. 283-296.
11. Yamamoto Y., Oue E. // *Biosci. Biotechnol. Biochem.* — 2006. — Vol. 70 (4). — P.933-938.

УДК 615.322:615.225.3

ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТОВ ИЗ НАДЗЕМНОЙ ЧАСТИ СВЕКЛЫ ОБЫКНОВЕННОЙ НА АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ В УСЛОВИЯХ ОСТРОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

А.Б.Кравченко, И.В.Сенюк, А.В.Файзуллин

Впервые проведено экспериментальное исследование гипотензивной активности ряда экстрактов, полученных из надземной части свеклы обыкновенной (*Beta vulgaris*). Анализ экспериментальных данных показал, что некоторые экстракти ботвы свеклы обыкновенной проявляют умеренный гипотензивный эффект, который, вероятно, связан с содержанием флавоноидных соединений в составе БАВ.

UDC 615.322:615.225.3

THE EFFECT OF RED BEET OVERGROUND PART EXTRACTS ON THE BLOOD PRESSURE IN THE CONDITIONS OF THE ACUTE RESEARCH

A.B.Kravchenko, I.V.Senyuk, A.V.Fayzullin

For the first time the experimental research of the hypotensive activity of a number of extracts obtained from red beet (*Beta vulgaris*) overground part has been conducted. The analysis of the experimental data has demonstrated that some extracts of red beet leaves reveal a moderate hypotensive effect, which is probably connected with the content of flavonoid compounds in the composition of biologically active substances (BAS).



*До 85-річчя з дня народження
ректора Харківського фармацевтичного
інституту (1971-1980 рр.),
доктора фармацевтичних наук,
професора Дмитра Павловича Сала*

26 листопада 2008 року виповнюється 85 років з дня народження видатного педагога, науковця, ректора Харківського фармацевтичного інституту (1971-1980 рр.), завідувача кафедри аптечної технології ліків (1971-1980 рр.), доктора фармацевтичних наук, професора Дмитра Павловича Сала

У зв'язку з цією подією на базі Національного фармацевтичного університету (м. Харків) 26 листопада була проведена науково-практична конференція за міжнародною участю “Фармацевтична технологія. Історія розвитку та погляд у майбутнє”

Сало Дмитро Павлович народився 26 листопада 1923 р. на хуторі Помелуйка Борівського району Харківської області. У 1941 р. він закінчив Ізюмську фельдшерську школу. У 1951 р. Дмитро Павлович закінчив Харківський фармацевтичний інститут і вступив до аспірантури на кафедрі фізколоїдної хімії.

У 1954 р. Дмитро Павлович Сало захистив кандидатську дисертацію на тему: “Рефрактометричний аналіз дво- і трикомпонентних систем”. У цьому ж році почав працювати на кафедрі технології лікарських форм та галунових препаратів спочатку асистентом, а з 1963 р. доцентом кафедри. У 1968 р. він захистив докторську дисертацію на тему: “Застосування глинистих мінералів для приготування ліків”. У 1970 р. Дмитро Павлович отримав звання професора. У 1970-1971 рр. працював проректором з навчальної та наукової роботи. У 1971 р. Д.П.Сала було призначено ректором Харківського фармацевтичного інституту. Одночасно з 1971 р. по 1980 р. він очолював кафедру аптечної технології ліків.

Основними напрямками його наукових досліджень стали фізико-хімічна механіка та використання високодисперсних мінералів України в технології лікарських препаратів для лікування виразково-некротичних уражень шкіри і променевих дерматитів.

Сало Д.П. є автором близько 150 наукових і навчально-методичних робіт і монографій, зокрема 5 авторських свідоцтв. Він є автором трьох лікарських препаратів. Його роботи відзначені премією СРСР, атестатом I ступеня, дипломом I ступеня, 1 медаллю ВДНГ СРСР. За бойові і трудові заслуги Президією Верховної Ради СРСР його було нагороджено 7 медалями. Дмитро Павлович Сало підготував 3 докторів та 11 кандидатів наук.

Основними його працями вважають монографії “Високодисперсні мінерали у фармації та медицині” (1969), “Захисні засоби для шкіри” (1975), “Гидрофильно-липофільний баланс и методы его определения” (1977), “Лечебные свойства прополиса” (1977), “Биологически активные субстанции прополиса” (1985) тощо. Наукові розробки Д.П.Сала продовжені в роботах його учнів, в їх наукових працях.

Науково-практична конференція за міжнародною участю зібрала широке коло висококваліфікованих спеціалістів в галузі фармації, науковців та практиків. В програмі конференції представлені новітні розробки з фармацевтичної технології ліків.



*До ювілею головного редактора
“Фармацевтичного журналу”
доктора фармацевтичних наук,
професора
Олександра Олександровича Щуркана*

14 липня 2008 р. виповнилося 70 років від дня народження завідувача Державної лабораторії з контролю якості лікарських засобів Інституту фармакології та токсикології АМН України, головного редактора “Фармацевтичного журналу”, доктора фармацевтичних наук, професора Олександра Олександровича Щуркана.

Олександр Олександрович народився у Луганській області. Навчався на військово-фармацевтичному факультеті Харківського фармацевтичного інституту та закінчив останній курс у Запорізькому фармацевтичному інституті.

З 1964 по 1967 рік О.О.Щуркан — аспірант кафедри фармацевтичної хімії Ленінградського хіміко-фармацевтичного інституту. Після захисту кандидатської дисертації протягом тривалого часу працював у Рязанському медичному інституті ім. академіка І.П.Павлова, де створив кафедру фармацевтичної хімії на новому фармацевтичному факультеті, яку й очолював до 1996 року. Докторську дисертацію Олександр Олександрович захистив у 1981 році. Як і кандидатська, вона була присвячена пошуку нових біологічно активних речовин у ряду азолів.

З 1996 року О.О.Щуркан як начальник Управління науки та техніки Держкоммідбіопрому брав активну участь у створенні та реалізації Комплексної семирічної програми розвитку медичної промисловості, яка передбачала впровадження в Україні міжнародної системи якості GMP. Значні зусилля докладено ним до створення Державної фармакопеї України.

З 1999 року Олександр Олександрович очолив Державну лабораторію з контролю якості лікарських засобів Інституту фармакології та токсикології АМН України, яка була за період його діяльності радикально оновлена.

О.О.Щуркан є автором понад трьохсот наукових праць та винаходів. Під його керівництвом підготовлено 20 кандидатів та докторів наук.

Як головний редактор “Фармацевтичного журналу” професор О.О.Щуркан протягом 11 років докладає чимало енергії та зусиль, спрямованих на виховання нового покоління фахівців фармації та підтримку становлення фармацевтичної науки в новій Україні.

Численні співробітники та друзі знають Олександра Олександровича Щуркана не лише як відомого вченого та організатора, але і як чуйну, доброзичливу, гідну поваги людину.

Фармацевтична громадськість України щиро вітає ювіляра і зичить йому здоров'я, щастя, творчої наснаги, довгих років життя та подальших успіхів на фармацевтичній ниві.

*Колеги та друзі, редакційна колегія та редакційна рада
журналу “Вісник фармації”*

ЗМІСТ

СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН	3
СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ N-[2-R-3-(R'-ФЕНІЛ)АЛІЛІДЕН]-N'-(ЗН-ХІАЗОЛІН-4-ІЛДЕН)ГІДРАЗОНІВ. ПОВІДОМЛЕННЯ 1. СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ N-[2-R-3-(RБ-ФЕНІЛ)АЛІЛІДЕН]-NB-(ЗН-ХІАЗОЛІН-4-ІЛДЕН)ГІДРАЗОНІВ С.І.Коваленко, Н.О.Нестерова, О.В.Карпенко	3
ВИЯВЛЕННЯ ДЕКСТРОПРОПОКСИФЕНУ ТА ЙОГО МЕТАБОЛІТІВ МЕТОДОМ ХРОМАТОГРАФІЇ В ТОНКИХ ШАРАХ СОРБЕНТУ Г.П.Петюнін, О.В.Хижніченко	9
СИНТЕЗ ТА АНТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ АНІЛІДІВ 4-ГІДРОКСИ-2-ОКСО-1-ФЕНІЛ-2,5-ДІГІДРО-1Н-ПІРОЛО-3-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ В.О.Зубков, С.Г.Таран, О.В.Кізь, Н.І.Філімонова	13
ВИВЧЕННЯ АМІНОКИСЛОТНОГО СКЛАДУ ТА АНАТОМІЧНОЇ БУДОВИ КОРЕНІВ І ТРАВИ РОЗТОРОПШІ ПЛЯМИСТОЇ Г.С.Болоховець, І.І.Тернінко, В.С.Кисличенко, В.П.Руденко	17
ХІМІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІПОФІЛЬНОЇ ФРАКЦІЇ ТРАВИ ЛЮЦЕРНИ ПОСІВНОЇ С.В.Ковальов	21
ТЕРПЕНОЇДИ КВІТОК GALIUM VERUM L. Т.В.Лійна, О.В.Горяча, А.М.Ковальова, А.М.Комісаренко	25
ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ	28
РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ ОРИГІНАЛЬНОГО КОМПЛЕКСНОГО ГОМЕОПАТИЧНОГО ПРЕПАРАТУ ПРОТИАЛЕРГІЙНОЇ ДІЇ О.Ю.Сергєєва, С.О.Тихонова, О.І.Тихонов	28
ТЕХНОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІКАРСЬКОЇ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ ТА ЇЇ КОМПОЗИЦІЙ У СТВОРЕННІ НОВИХ ПРЕПАРАТІВ Л.І.Вишневська	33
ВИЗНАЧЕННЯ ТЕХНОЛОГІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ ЛІКАРСЬКОЇ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ, ЩО ВХОДИТЬ ДО СКЛАДУ СКЛАДНОЇ НАСТОЙКИ "РАВІСОЛ" С.І.Трутаєв, О.І.Тихонов, О.С.Шпичак	39
ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОЦЕСУ ЕКСТРАКЦІЇ ФЕНОЛЬНИХ РЕЧОВИН ІЗ СУЦВІТЬ TILIA CORDATA С.В.Бреусова, В.Г.Дем'яненко, Д.В.Дем'яненко	46
РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ ТАБЛЕТОК СУКЦИФЕНАТУ З КИШКОВОРОЗЧИННОЮ ОБОЛОНКОЮ М.О.Грищенко, П.Д.Пашнєв, Г.Д.Сліпченко, А.А.Січкар	50
РЕОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ МАЗЕВОЇ ОСНОВИ З ВОСКОМ ПРОПОЛІСНИМ Т.Г.Ярних, О.А.Горова	53
ОРГАНІЗАЦІЯ ТА ЕКОНОМІКА ФАРМАЦІЇ	57
СИСТЕМАТИЗАЦІЯ ДОСВІДУ ФОРМУВАННЯ ЗАКОНОДАВЧОГО ПРОСТОРУ ВПРОВАДЖЕННЯ МЕДИЧНОГО СТРАХУВАННЯ В УКРАЇНІ А.С.Немченко, Г.Л.Панфілова, О.А.Немченко	57
ДОСЛІДЖЕННЯ ОБІГУ ПРОСТАТОПРОТЕКТОРІВ НА ВІТЧИЗНЯНОМУ ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ Т.Г.Ярних, К.В.Толочко	61
ВИЗНАЧЕННЯ ЕТАПІВ РОЗРОБКИ ТА ВПРОВАДЖЕННЯ СИСТЕМИ ЯКОСТІ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ ПІДПРИЄМСТВІ ВІДПОВІДНО ДО ВИМОГ ISO ТА GMP А.В.Кайдалова, С.М.Коваленко, Ю.В.Підпружников, О.Г.Чистяков	65
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ФАРМАКОЛОГІЯ	68
ДОСЛІДЖЕННЯ НЕШКІДЛИВОСТІ ПОХІДНОГО 3-(ТЕТРАГІДРОБЕНЗО[б]тіено[2,3-д]ПІРИМІДИН-2-ІЛ)КУМАРИНІВ, ЯКІЙ ВИЯВЛЯЄ ВИРАЗНУ АНТИАЛЕРГІЧНУ АКТИВНІСТЬ Л.В.Яковлєва, О.Б.Лєніцька	68
ВПЛИВ ПОЄДНАНОГО ВВЕДЕННЯ ГЛЮКОЗАМИНУ ГІДРОХЛОРИДУ З ПАРАЦЕТАМОЛОМ НА МЕТАБОЛІЗМ НЕКОЛАГЕНОВИХ БІЛКІВ ТА ЗАПАЛЬНІ ПОКАЗНИКИ В ЕКСПЕРИМЕНТІ В.О.Туляков	71
НООТРОПНІ ВЛАСТИВОСТІ НОВИХ ПОХІДНИХ 2-ОКСОІНДОЛІН-3-ГЛОКСИЛОВОЇ КИСЛОТИ С.Ю.Штриголь, О.О.Стіхарний, С.В.Колісник, В.В.Болотов, О.В.Шатілов	75
ВПЛИВ ЕКСТРАКТИВ З НАДЗЕМНОЇ ЧАСТИНИ БУРЯКА ЗВИЧАЙНОГО НА АРТЕРІАЛЬНИЙ ТИСК В УМОВАХ ГОСТРОГО ДОСЛІДУ Г.Б.Кравченко, І.В.Сенюк, О.В.Файзуллін	77
ЮВІЛЕЙ Д.П.САЛА	81
ЮВІЛЕЙ О.О.ЦУРКАНА	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 28.11.2008 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, ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА N-[2-R-3-(R'-ФЕНИЛ)АЛЛИЛДЕН]-N'-(3Н-ХИНАЗОЛИН-4-ИЛИДЕН)ГИДРАЗОНОВ.	
СООБЩЕНИЕ 1. СИНТЕЗ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА N-[2-R-3-(RB-ФЕНИЛ)АЛЛИЛДЕН]-NB-(3Н-ХИНАЗОЛИН-4-ИЛИДЕН)ГИДРАЗОНОВ	
С.И.Коваленко, Н.А.Нестерова, А.В.Карпенко	3
ОБНАРУЖЕНИЕ ДЕКСТРОПРОПОКСИФЕНА И ЕГО МЕТАБОЛИТОВ МЕТОДОМ ХРОМАТОГРАФИИ В ТОНКИХ СЛОЯХ СОРБЕНТА	
Г.П.Петюнин, О.В.Хижниченко	9
СИНТЕЗ И ПРОТИВОМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ АНИЛИДОВ 4-ГИДРОКСИ-2-ОКСО-1-ФЕНИЛ-2,5-ДИГИДРО-1Н-ПИРРОЛО-3-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ	
В.А.Зубков, С.Г.Таран, О.В.Кизь, Н.И.Филимонова	13
ИЗУЧЕНИЕ АМИНОКИСЛОТНОГО СОСТАВА И АНАТОМИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ КОРНЕЙ И ТРАВЫ РАСТОРОПШИ ПЯТНИСТОЙ	
А.С.Болоховец, И.И.Терникко, В.С.Кисличенко, В.П.Руденко	17
ХИМИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ЛИПОФИЛЬНОЙ ФРАКЦИИ ТРАВЫ ЛЮЦЕРНЫ ПОСЕВНОЙ	
С.В.Ковалев	21
ТЕРПЕНОИДЫ ЦВЕТКОВ GALIUM VERUM L.	
Т.В.Ильина, О.В.Горячая, А.М.Ковалева, А.Н.Комисаренко	25
РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ОРИГИНАЛЬНОГО КОМПЛЕКСНОГО ГОМЕОПАТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ	
О.Ю.Сергеева, С.А.Тихонова, А.И.Тихонов	28
ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ И ЕГО КОМПОЗИЦИЙ В СОЗДАНИИ НОВЫХ ПРЕПАРАТОВ	
Л.И.Вишневская	33
ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ, ВХОДЯЩЕГО В СОСТАВ СЛОЖНОЙ НАСТОЙКИ "РАВИСОЛ"	
С.И.Трутаев, А.И.Тихонов, А.С.Шпичак	39
ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОЦЕССА ЭКСТРАКЦИИ ФЕНОЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ СОЦВЕТИЙ TILIACORDATA	
С.В.Бреусова, В.Г.Демьяненко, Д.В.Демьяненко	46
РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТОК СУКЦИФЕНАТА С КИШЕЧНОРАСТВОРИМОЙ ОБОЛОЧКОЙ	
М.А.Грищенко, П.Д.Пашнев, Г.Д.Слипченко, А.А.Сичкарь	50
РЕОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ МАЗЕВОЙ ОСНОВЫ С ВОСКОМ ПРОПОЛИСНЫМ	
Т.Г.Ярных, О.А.Горовая	53
СИСТЕМАТИЗАЦИЯ ОПЫТА ФОРМИРОВАНИЯ ЗАКОНОДАТЕЛЬНОГО ПРОСТРАНСТВА ВНЕДРЕНИЯ МЕДИЦИНСКОГО СТРАХОВАНИЯ В УКРАИНЕ	
А.С.Немченко, А.Л.Панфилова, О.А.Немченко	57
ИССЛЕДОВАНИЕ ОБРОТА ПРОСТАТОПРОТЕКТОРОВ НА ОТЕЧЕСТВЕННОМ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ	
Т.Г.Ярных, Е.В.Толочко	61
ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЭТАПОВ РАЗРАБОТКИ И ВНЕДРЕНИЯ СИСТЕМЫ КАЧЕСТВА НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ПРЕДПРИЯТИИ В СООТВЕТСТВИИ С ТРЕБОВАНИЯМИ А.В.Кайдалова, С.Н.Коваленко, Ю.В.Подружников, А.Г.Чистяков	
А.В.Кайдалова, С.Н.Коваленко, Ю.В.Подружников, А.Г.Чистяков	65
ИССЛЕДОВАНИЕ БЕЗВРЕДНОСТИ ПРОИЗВОДНОГО 3-(ТЕТРАГИДРОБЕНЗО[б]ТИЕНО[2,3-д]ПИРИМИДИН-2-ИЛ)КУМАРИНОВ, ПРОВЯЛЯЮЩЕГО ВЫРАЖЕННУЮ АНТИАЛЛЕРГИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ	
Л.В.Яковлева, Е.Б.Леницкая	68
ВЛИЯНИЕ СОЧЕТАННОГО ВВЕДЕНИЯ ГЛЮКОЗАМИНА ГИДРОХЛОРИДА И ПАРАЦЕТАМОЛА НА МЕТАБОЛИЗМ НЕКОЛАГЕНОВЫХ БЕЛКОВ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ	
В.А.Туляков	71
НООТРОПНЫЕ СВОЙСТВА НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 2-ОКСОИНДОЛИН-3-ГЛИКОСИЛОВОЙ КИСЛОТЫ	
С.Ю.Штырголь, О.О.Стихарный, С.В.Колесник, В.В.Болотов, А.В.Шатилов	75
ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТОВ ИЗ НАДЗЕМНОЙ ЧАСТИ СВЕКЛЫ ОБЫКНОВЕННОЙ НА АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ В УСЛОВИЯХ ОСТРОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	
А.Б.Кравченко, И.В.Сенюк, А.В.Файзуллин	77

CONTENTS

SYNTHESIS, PHYSICAL AND CHEMICAL AND BIOLOGICAL PROPERTIES OF N-[2-R-3-(R'-PHENYL)ALLILYDEN]-N'-(3H-QUINAZOLINE-4-YLYDENE)HYDRAZONES.	
REPORT 1. SYNTHESIS AND PHYSICAL AND CHEMICAL PROPERTIES OF N-[2-R-3-(RB-PHENYL)ALLILYDEN]-NB-(3H-QUINAZOLINE-4-YLYDENE)HYDRAZONES	
S.I.Kovalenko, N.A.Nesterova, A.V.Karpenko	3
DETECTION OF DEXTROPROPOXYPHENE AND ITS METABOLITES BY THE THIN LAYER CHROMATOGRAPHY METHOD	
G.P.Petyunin, O.V.Khizhnichenko	9
THE SYNTHESIS AND THE ANTBACTERIAL ACTIVITY OF ANILIDES OF 4-HYDROXY-2-OXO-1-PHENYL-2,5-DIHYDRO-1H-PYRROL-3-CARBOXYLIC ACID	
V.A.Zubkov, S.G.Taran, O.V.Kiz, N.I.Filimonova	13
THE STUDY OF AMINO ACIDIC COMPOSITION AND ANATOMIC STRUCTURE OF MILK THISTLE ROOTS AND HERB	
A.S.Bolokhovets, I.I.Terninko, V.S.Kyslychenko, V.P.Rudenko	17
THE CHEMICAL ANALYSIS OF LIPOPHILIC FRACTION FROM MEDICAGO SATIVA HERB	
S.V.Kovalyov	21
TERPENOID COMPOSITION OF GALIUM VERUM L. FLOWERS	
T.V.Ilyina, O.V.Goryachaya, A.M.Kovalyova, A.N.Komissarenko	25
DEVELOPMENT OF THE FORMULATION FOR AN ORIGINAL COMPLEX HOMEOPATHIC MEDICINE WITH THE ANTI-ALLERGIES ACTION	
O.Yu.Sergeeva, S.A.Tikhonova, A.I.Tikhonov	28
TECHNOLOGICAL INVESTIGATION OF THE MEDICINAL PLANT RAW MATERIAL AND ITS COMPOSITIONS IN CREATING NEW MEDICINES	
L.I.Vishnevskaya	33
DETERMINATION OF TECHNOLOGICAL PARAMETERS OF THE MEDICINAL PLANT RAW MATERIAL IN THE COMPOSITION OF THE COMPLEX TINCTURE "RAVISOL"	
S.I.Trutaev, A.I.Tikhonov, A.S.Shpichak	39
THE STUDY OF EXTRACTION PROCESS OF PHENOLIC COMPOUNDS FROM TILIACORDATA INFLORESCENCES	
S.V.Breusova, V.G.Demyanenko, D.V.Demyanenko	46
THE DEVELOPMENT OF THE FORMULATION OF TABLETS OF SUCCIPHENATE WITH ENTERIC-DISSOLUBLE COATING	
M.A.Gryshchenko, P.D.Pashnev, G.D.Slipchenko, A.A.Sichkar	50
THE RHEOLOGICAL RESEARCH OF THE OINTMENT BASE WITH PROPOLIS BEESWAX	
T.G.Yarnykh, O.A.Gorovaya	53
SYSTEMATIZATION OF EXPERIENCE OF THE LEGISLATIVE SPACE FORMING FOR INTRODUCTION MEDICAL INSURANCE IN UKRAINE	
A.S.Nemchenko, A.L.Panfilova, O.A.Nemchenko	57
THE INVESTIGATION OF PROSTATE PROTECTORS' TURNOVER AT THE DOMESTIC PHARMACEUTICAL MARKET	
T.G.Yarnykh, Ye.V.Tolochko	61
DETERMINATION OF DESIGN AND INTRODUCTION OF SYSTEM OF QUALITY TIMES IS ON PHARMACEUTICAL ENTERPRISE ACCORDINGLY TO REQUIREMENTS OF ISO AND GMP	
A.V.Kaydalova, S.N.Kovalenko, Yu.V.Podpruzhnikov, A.G.Chistyakov	65
THE RESEARCH OF HARMLESSNESS OF 3-(TETRAHYDROBENZO[б]THIENO[2,3-d]PYRIMIDIN-2-YL)COUMARINS DERIVATIVE REVEALING THE MARKED ANTI-ALLERGIC ACTIVITY	
L.V.Yakovleva, Ye.B.Lenitskaya	68
THE INFLUENCE OF CONCOMITANT ADMINISTRATION OF GLUCOSAMINE HYDROCHLORIDE AND PARACETAMOL ON NON-COLLAGENOUS PROTEINS METABOLISM AND THE INFLAMMATION PARAMETERS IN THE EXPERIMENT	
V.A.Tulyakov	71
THE NOOTROPIC PROPERTIES OF NEW 2-OXOINDOLIN-3-GLYOXYLIC ACID DERIVATES	
S.Yu.Shtyrgol', O.O.Stikharny, S.V.Kolesnik, V.V.Bolotov, A.V.Shatilov	75
THE EFFECT OF RED BEET OVERGROUND PART EXTRACTS ON THE BLOOD PRESSURE IN THE CONDITIONS OF THE ACUTE RESEARCH	
A.B.Kravchenko, I.V.Senyuk, A.V.Fayzullin	77