

Вісник
ФАРМАЦІЇ

№ 1(65) 2011



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ВІСНИК 
ФАРМАЦІЇ

NEWS
OF PHARMACY

№1(65)2011

Харків
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, С.М.Дроговоз,
Т.В.Жукова (*відповідальний секретар*), І.А.Зупанець,
Б.С.Зіменковський, С.М.Коваленко, Н.М.Кононенко,
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.Гриценко (Харків),
О.П.Гудзенко (Луганськ), Д.І.Дмитрієвський (Харків), Т.Г.Калинюк (Львів),
Ю.М.Краснопольський (Харків), В.Й.Кресюн (Одеса), М.О.Лозинський (Київ),
І.А.Мазур (Запоріжжя), В.П.Музиченко (Львів), Б.Л.Парновський (Львів),
P.Szefer (Gdansk), В.В.Петренко (Запоріжжя), S.D.Nikolov (Sofia),
М.М.Тимченко (Харків), Z.Vincze (Budapest), Л.В.Яковлева (Харків),
Т.Г.Ярних (Харків)

У черговому випуску журналу представлені оригінальні роботи з технології лікарських препаратів, роботи з аналізу біологічно активних речовин, фітохімічні дослідження. Розглянуті окремі напрямки досліджень в області організації та економіки фармації, висвітлені деякі аспекти експериментальної фармакології.

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

Рекомендовано Вченою радою Національного фармацевтичного університету
(протокол №7 від 25.02.2011 р.)

Журнал “Вісник фармації” включений до переліку фахових видань України для опублікування результатів дисертаційних робіт з фармацевтичних наук (постанова Президії ВАК України від 16 грудня 2009 р. №1-05/6) та медичних наук (постанова Президії ВАК України від 1 липня 2010 р. №1-05/5).

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)

ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

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

УДК 615.453:618.14-002:619:579]001.5

ВИВЧЕННЯ АНТИМІКРОБНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ЦИПРОФЛОКСАЦИНУ ГІДРОХЛОРИДУ ТА НАСТОЙКИ ПРОПОЛІСУ 20%

Л.О.Бондаренко, О.І.Тихонов, О.О.Ковальова

Національний фармацевтичний університет

З метою проведення подальшої експериментальної роботи з розробки складу та технології ветеринарного препарату для лікування інфекційних уражень вимені крупної рогатої худоби досліджено антимікробні властивості ципрофлоксацину гідрохлориду, настойки прополісу 20% та допоміжної речовини спирту етилового 96%.

Захворювання, які виникають у вимені корів, завдають вітчизняному молочному скотарству економічного збитку, що багаторазово переважає суму збитку від усіх неінфекційних хвороб у скотарстві. Він складається зі зниження продуктивності корів і погіршення технологічних властивостей молока, вимушеної вибраковки тварин через зниження їх молочності, атрофії четвертей вимені, збільшення частоти захворюваності і загибелі телят через випоювання неякісного (інфікованого) молозива (молока), витрат на лікування та ветеринарне обслуговування. Відповідно до розрахунків статистів сумарний економічний збиток від захворювання вимені у корів еквівалентний вартості 5-8% валового річного надою.

На ринку ветеринарних препаратів як в Україні, так і у світових масштабах представлена велика кількість препаратів, призначених для лікування захворювань вимені. Але проблема ефективної фармакотерапії даної патології все ж таки існує і пов'язана вона з тим, що 90% усіх зареєстрованих препаратів — це антибіотики та різні класи антимікробних засобів [4].

Недостатня вибірковість дії хіміопрепаратів і антибіотиків та їх висока вартість — не головні претензії до цих лікарських засобів. Найгірше те, що широке, часто безконтрольне застосування препаратів (таких, наприклад, як етазол, стрептоцид, норсульфазол, сульфадиметоксин) призвело до того, що мікроорганізми навчилися їм протистояти [3].

Стійкість збудників хвороб поширюється у глобальних масштабах. Наприклад, на початку 1967 р.

в Новій Гвінеї вперше було виявлено невразливі для антибіотиків стрептококи. Вважали, що вони “мешкають” тільки на цій території. Але то була груба помилка. Менш ніж за п'ять років цей вид стрептококів розселився по всій Землі. Причому чим більше впроваджується в медичну практику нових антибіотиків, тим швидше у збудників хвороб виробляється стійкість до них. Цей процес прискорюється якщо не в геометричній, то принаймні в арифметичній прогресії [2].

Резистентність збудників інфекційних захворювань до антибіотиків стає нагальною проблемою у ветеринарній медицині попри впровадження у ветеринарну практику нових антимікробних препаратів, розробку нових схем хіміотерапії. Ефективність багатьох антибактеріальних препаратів, що традиційно застосовуються проти інфекційних захворювань тварин, знижується через зростаюче поширення стійких штамів бактерій. Фактором, що сприяє виникненню резистентності, є, в першу чергу, неправильна і нераціональна антибіотикотерапія — недотримання термінів лікування, невідповідне дозування препарату, невиправдана заміна одного антибіотика іншим, одночасне застосування препаратів-антагоністів тощо.

Тому з метою створення ветеринарного препарату для лікування уражень бактеріальної етіології вимені у корів на кафедрі аптечної технології ліків ім. Д.П.Сала Національного фармацевтичного університету під керівництвом акад. Української АН, д. фарм. наук, проф. О.І.Тихонова проводяться дослідження з вивчення антимікробної активності субстанцій природного та синтетичного походження.

В якості природної сировини досліджується можливість використання продукту бджільництва — прополісу. Практична медицина часто пропонує використовувати саме прополіс як доповнення до дії антибіотиків з метою зниження їх дози при лікуванні бактерійних інфекцій. Серед іншого це може обмежити виникнення стійкості до анти-

біотиків, яка стає великою проблемою для охорони здоров'я. Антибактеріальний спектр прополісу (тобто сукупність видів бактерій, які він може вбивати) дуже широкий. Його виключно висока активність дає можливість обмежити шкоду, яку антибіотики спричиняють організму. Прополіс діє на стафілококи (перш за все — на стійкі до метициліну штами *Staphylococcus aureus*), стрептококи, особливо на *Streptococcus mutants*, *Helicobacter pylori*, який викликає виразки шлунково-кишкового тракту, а також мікрококи, бацили, сальмонели тощо [1, 10].

Завдяки широкому спектру біологічних і фармакологічних властивостей та відсутності токсичної дії на організм людини і тварини прополіс застосовують у медицині та ветеринарії. У світовій практиці використовують прополіс у різних лікарських формах: водних розчинах, настоянках, екстрактах, мазях, пастах, емульсіях, аерозолях, таблетках, порошках, супозиторіях, лікарських плівках, капсулах, жувальних гумках. У ветеринарії досліджено та рекомендовано для зовнішнього застосування: ефірний екстракт прополісу, мазь, настойку прополісу, пасту; для внутрішнього застосування: прополісне молоко, екстракт прополісу на вазеліновій олії, водно-спиртову емульсію; біогель 5; для внутрішньопорожнинного застосування при маститах: лініменти на основі соняшникової олії, риб'ячого жиру, поліетиленгліколю; для аерозольного застосування при респіраторних захворюваннях тварин: розчини на поліетиленгліколі, водно-спиртові емульсії [6, 9].

В якості субстанції синтетичного походження при створенні ветеринарного препарату для лікування інфекційних уражень вимені нами було вибрано для проведення подальших досліджень ципрофлоксацину гідрохлорид “золотий стандарт” групи фторхінолонів. Вибір обґрунтовувався, поперше, мікробним ценозом даних уражень вимені, який представлений широким спектром наборів штамів патогенних мікроорганізмів, а в більшості аеробними грамнегативними бактеріями, до яких група фторхінолонів дуже чутлива. По-друге, механізмом дії фторхінолонів, який описується за двома напрямками: безпосередній вплив на ДНК — гідразу мікробної клітини та вплив на топоізомеразу IV, що надає певні переваги цій групі антимікробних засобів, оскільки наявність двох мішеней в мікробній клітині призводить до зниження ризику виникнення селекцій резистентних штамів мікроорганізмів, а можлива резистентність до препаратів формується повільно та поступово (“багатоступеневий” тип). Окрім цього, фторхінолонам притаманна низька токсичність та наявність постантибіотичного ефекту [8].

Матеріали та методи

Мікробіологічні дослідження виконувалися на базі Державної установи “Інститут мікробіології та імунології ім. І.І.Мечникова” згідно з вимогами ДФУ.

Розплавлене агарове поживне середовище охолоджували до 45°C, розливали нижнім шаром у чашки Петрі в об'ємі 10 мл.

Після застигання агару на ньому розміщували шість стерильних циліндрів із нержавіючої сталі висотою 10 мм з внутрішнім діаметром 8 мм, навколо яких розливали верхнім шаром середовище в об'ємі 15 мл, засіяне відповідними культурами мікроорганізмів.

Мікробне навантаження складало 1×10^7 КУО на 1 мл середовища.

Після застигання верхнього шару агару циліндри виймали стерильним пінцетом і в утворені лунки вносили досліджуваний зразок.

Чашки Петрі витримували протягом 1 год при кімнатній температурі, після чого поміщали у термостат і інкубували протягом 24 год при температурі 37°C.

Як тест-штами використовували еталонні штами з американської типової колекції культур: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Candida albicans* ATCC 885-653.

При їх вирощуванні та проведенні досліджень використовували відповідні поживні середовища, зазначені в національній частині ДФУ 1-е вид., 2.6.1, с. 101. — середовище №1 при вивченні антибактеріальної активності та середовище №2 — при вивченні протигрибкової активності препаратів.

Рівень антимікробної активності досліджуваних зразків визначали за діаметром зони затримки росту культури навколо лунки з внесеними досліджуваними зразками. При оцінці антимікробної активності, а також при вивченні антибіотикостійких штамів застосовували наступні критерії:

- відсутність зон росту мікроорганізмів навколо лунки, а також зони затримки до 10 мм вказують на те, що мікроорганізми не чутливі до внесеного в лунки досліджуваного зразка або концентрації антибіотика;
- зони затримки росту діаметром 10-15 мм вказують на малу чутливість культури до випробовуваної концентрації антибактеріальної речовини;
- зони затримки росту діаметром 15-25 мм розцінюються як показник чутливості мікроорганізму до випробовуваного лікарського засобу;
- зони затримки росту, діаметр яких перевищує 25 мм, свідчать про високу чутливість мікроорганізмів досліджуваних об'єктів.

Результати та їх обговорення

Нами наведені результати проведених досліджень з вивчення антимікробної активності ципрофлоксацину гідрохлориду, настойки прополісу 20% та допоміжної речовини — спирту етилового 96%. Згідно з даними таблиці досліджувані об'єкти виявили широкий спектр антимікробної дії у відношенні використаного набору референт-штамів, який включав грамположитивні та грамнегативні культури мікроорганізмів.

Таблиця

Антимікробна активність досліджуваних зразків

Об'єкти	Діаметр зони затримки росту тест-штаму, мм				
	S.aureus ATCC 25923	E.coli ATCC 25922	P.aeruginosa ATCC 9027	B.subtilis ATCC 6633	C.albicans ATCC 885-653
Ципрофлоксацину гідрохлорид	36,0±1,5	44,1±2,0	43,1±1,0	50,4±1,5	14,1±1,0
Настойка прополісу 20%	18,2±1,0	16,1±1,6	13,4±2,0	16,2±2,0	13,0±1,0
Спирт етиловий 96%	12,0±1,0	12,0±1,0	11,0±1,0	12,5±1,5	12,0±1,0

Примітка. Наведені в таблиці дані є середніми результатами 3-кратного визначення активності препаратів відносно кожного референс-штаму мікроорганізмів.

Найбільшу чутливість до дії ципрофлоксацину гідрохлориду проявили спорова культура *Bacillus subtilis* та грамнегативні тести — штами *Escherichia coli* і *Pseudomonas aeruginosa*. *Staphylococcus aureus* виявилось менш чутливими до дії ципрофлоксацину гідрохлориду у порівнянні з попередніми наборами тест-штамів. Ще менш чутливою виявилася культура гриба *Candida albicans* до дії субстанції.

Чутливість культур до дії настойки прополісу 20% виглядає наступним чином: *S. aureus* > *B. subtilis* > *E. coli* > *P. aeruginosa* > *C. albicans*.

Дослідження антимікробних властивостей спирту етилового 96% проводили з метою визначення антимікробної активності діючих речовин настойки прополісу 20%. При розробці лікарської форми, технологічний процес якої передбачає видалення спирту етилового з настойки, за даними, наведеними в таблиці, можна встановити антимікробний ефект діючих речовин настойки прополісу 20%, виготовленої на спирті етиловому 96%, шляхом розрахунку різниці між діаметрами зон затримки росту мікроорганізмів настойки прополісу 20% та спирту етилового 96%. Таке можли-

ве при створенні, наприклад, твердої лікарської форми методом вологої грануляції, коли відбувається процес видалення спирту.

Використання бінарної композиції настойки прополісу 20% та хіміотерапевтичної субстанції — ципрофлоксацину гідрохлориду з метою створення ветеринарних препаратів з антимікробною активністю для лікування уражень вимені приводить до зменшення концентрації субстанції синтетичного походження, оскільки таке сумісне поєднання спричиняє виникнення синергізму [5].

ВИСНОВКИ

Проведено вивчення антимікробної активності настойки прополісу 20%, ципрофлоксацину гідрохлориду та допоміжної речовини — спирту етилового 96%. Встановлено чутливість наборів культур референт-штамів до дії досліджуваних об'єктів. Отримані дані підтверджують перспективність подальшої розробки складу та технології ветеринарного препарату для лікування інфекційних уражень вимені на основі бінарного поєднання ципрофлоксацину гідрохлориду та настойки прополісу 20%.

ЛІТЕРАТУРА

1. Андреева А.В. Апітерапія: погляд у майбутнє // *Матер. II з'їзду апітерапевтів України, Харків, 31 жовт. - 1 листоп. 2002 р.* — X., 2002. — С. 165.
2. Гайдамака А. // *Сучасна ветеринарна медицина.* — 2005. — №5. — С. 40.
3. Музика В., Стетсько Т., Косенко Ю. // *Науково-технічний бюл.* — 2006. — Вип. 7, №1, 2. — С. 17-24.
4. Студенцов А.П., Шипилов В.С., Субботина Л.Г., Преображенский О.Н. *Ветеринарное акушерство и гинекология* / Под ред. В.С.Шипилова. — 6-е изд., испр. и доп. — М.: Агропромиздат, 1986. — 480 с.
5. Тихонов О.І., Ковальова О.О., Сілаєва Л.Ф. // *Запорожский мед. журн.* — 2008. — №5. — С. 68-70.
6. Bankova V. // *J. of Apiprodukt and Apimedical Sci.* — 2009. — Vol. 1, №2. — P. 23-28.
7. Bruinsma N., Stobberingh E., Smet P. // *Infection.* — 2003. — Vol. 31. — P. 9-14.
8. Bryan J. // *The Pharmac. J.* — 2008. — Vol. 280. — P. 187-188.
9. Hepburn H.F., Chen L.Y., Radloff S.E. // *J. Ethnopharmacol.* — 2005. — Vol. 100. — P. 276-283.
10. Yaghoubi S.M., Ghorbani G.R., Soleimani Z.S. // *DARU.* — 2007. — Vol. 15. — P. 45-48.

УДК 615.453:618.14-002:619:579]001.5

ИЗУЧЕНИЕ АНТИМИКРОБНЫХ СВОЙСТВ ЦИПРОФЛОКСАЦИНА ГИДРОХЛОРИДА И НАСТОЙКИ ПРОПОЛИСА 20%

Л.А.Бондаренко, А.И.Тихонов, О.А.Ковалева

С целью проведения последующей экспериментальной работы по разработке состава и технологии ветеринарного препарата для лечения инфекционных поражений вымени крупного рогатого скота исследованы антибактериальные свойства ципрофлоксацина гидрохлорид, настойки прополиса 20% и вспомогательного вещества спирта этилового 96%.

UDC 615.453:618.14-002:619:579]001.5

THE STUDY OF ANTIMICROBIAL PROPERTIES OF CIPROFLOXACIN HYDROCHLORIDE AND 20% PROPOLIS TINCTURE

L.O.Bondarenko, O.I.Tikhonov, O.O.Kovalyova

With the purpose of conducting of the further experimental work in creating the composition and the formulation of the veterinary medicine for treating infectious damages of the cattle under the antimicrobial properties of ciprofloxacin hydrochloride, 20% propolis tincture and 96% ethanol as an additive have been studied.

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

УДК 615.011:615.454.2:167.23

РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ПЕСАРІЇВ “КЛІМЕДЕКС”

Ю.В.Левачкова, Т.Г.Ярних, В.М.Чушенко, Л.М.Малоштан

Національний фармацевтичний університет

На підставі фізико-хімічних та фармакологічних досліджень розроблено раціональний склад комбінованих песаріїв під умовною назвою “Клімедекс” на основі синтетичних (метронідазол, кліндаміцин, дексаметазон) і природних речовин (олія обліпихова) для лікування інфекційно-запальних гінекологічних захворювань. Запропонований склад дозволяє отримати препарат з вираженим проти-запальним ефектом та задовільними фізико-хімічними показниками у формі песаріїв.

Частота захворювань пацієнтів, які страждають на генітальну інфекцію або мають порушення у репродуктивній системі, обумовлена запальними захворюваннями органів малого тазу і неухильно зростає. При цьому відмічається змішаність інфекційних уражень статевих шляхів, хронічний перебіг захворювання, збільшення частоти появи резистентних до антибіотиків штамів мікроорганізмів та недостатня ефективність терапії [1, 9, 10, 13].

Для вирішення даної проблеми перспективним є створення комбінованих лікарських препаратів, які поєднують ефективність хімічних речовин із безпечністю рослинних засобів, дозволяючи знизити дозу та шкідливу побічну дію компонентів синтетичного походження [5, 6, 11].

Метою даної роботи стала розробка складу комбінованих песаріїв на основі компонентів синтетичного (кліндаміцин, метронідазол, дексаметазон) і рослинного походження (обліпихова олія) для лікування інфекційно-запальних гінекологічних захворювань.

Введення до складу засобу, що розробляється, метронідазолу та обліпихової олії обумовлене їх позитивними властивостями, доведеними нами раніше [7, 8].

Кліндаміцин (напівсинтетичний антибіотик групи лінкозамідів) володіє достатньо вузьким спектром антимікробної активності. Він активний по відношенню до грампозитивних коків (переважно в якості препарату другого ряду) і неспорутоутворюючої анаеробної мікрофлори. Кліндаміцин призупиняє внутрішньоклітинний біосинтез білка бактерій, спричиняючи таким чином бактеріостатичну дію. У високих концентраціях по відношенню

до високочутливих мікроорганізмів може виявляти бактерицидний ефект [11, 12].

Додатково в якості діючої речовини обрано дексаметазон [4], який є синтетичним фторованим глюкокортикостероїдом із вираженою проти-запальною, протиалергічною та імуносупресивною дією, проте засіб не проявляє антимікробної дії. Дексаметазон має досить великий перелік побічних ефектів, тому він введений до складу песаріїв у мінімальних дозах.

Експериментальна частина

Зразки препарату готували методом виливання на різних основах. Як основи використовували твердий жир (ФС 42 У-125-1241-01; ДФУ 1.0, С. 453), вітепсол W-35 (ТФС 42 У-36-743-98), поліетиленоксидну основу, яка складається із ПЕО 400 (ФС 42-1242-79) та ПЕО 1500 (ФС 42-1885-82; ЄФ 5 вид., 2004, С. 1950), взятих у пропорції 9:1, та супозиторної основи, до складу якої входить проксанол 268 як гелеутворювач та гідрофільні неводні розчинники — пропіленгліколь і ПЕО 400 у співвідношенні (40:35:25). Усі основи, використані в експерименті, відповідали вимогам нормативно-технічної документації.

Кількісний вміст кліндаміцину, метронідазолу, дексаметазону і обліпихової олії варіювали у діапазоні по 0,09-0,11, 0,135-0,165, 0,0225-0,0275, 0,18-0,22 відповідно на один песарій.

На отриманих зразках були визначені фізичні, фізико-хімічні та фармакотехнологічні показники песаріїв, приготовлених на гідрофільних основах. При цьому з використанням методик, наведених у ДФУ [2], було визначено стійкість песаріїв до руйнування, час розчинення, температуру плавлення і твердіння та розмір часток.

Стійкість песаріїв до руйнування (або механічну стійкість) визначали за методикою ДФУ 1.1 (п. 2.9.24) [2].

Для визначення часу розчинення песаріїв було використано прилад із кошиком (методика ДФУ, п. 2.9.2), середовищем розчинення була вода (1000 мл) із температурою $37,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$.

Визначення температури плавлення проводили відкритим капілярним методом [2]. Температуру твердіння визначали за методикою ДФУ (п. 2.2.18) на п'яти паралельних дослідах.

Таблиця 1

Органолептичні характеристики песаріїв “Клімедекс”,
приготовлених на різних за природою основах

Гідрофобні основи		Гідрофільні основи	
твердий жир	вітепсол W-35	ПЕО 400 + ПЕО 1500 (9:1)	проксанол 268 + пропіленгліколь + ПЕО 400 (40:35:25)
неоднорідні на зрізі та нерівномірно забарвлені	неоднорідні на зрізі та нерівномірно забарвлені	однорідні на зрізі, рівномірно забарвлені	однорідні на зрізі, рівномірно забарвлені

Таблиця 2

Фізичні, фізико-хімічні та фармакотехнологічні показники песаріїв “Клімедекс”

Об'єкти дослідження	Показники				
	стійкість до руйнування, кг	час розчинення, хв	Т.пл., °С	Т.тверд., °С	розмір часток, мкм
Песарії на основі сплаву ПЕО 1500 і ПЕО 400 (9:1) та твіну-80	1,7	45,6±2,8	56,8	51,4	до 50
Песарії на основі складу проксанол 268 + пропіленгліколь + ПЕО 400 (40:35:25)	1,6	58,2±3,8	49,5	44,8	до 50

Примітка: n = 5.

Розмір часток субстанцій визначали, переглядаючи під мікроскопом порції гомогенної суспензії у воді після розчинення песаріїв (методика ДФУ 1.0, п. 2.9.13).

Ефективні дози діючих речовин у складі песаріїв визначали на підставі фармакологічних досліджень [8]. Дослідження протизапальної активності проводили на моделі гострого ексудативного запалення, викликаного субплантарним введенням класичного флогогену — карагеніну [3].

Результати та їх обговорення

Вивчали експериментальні зразки песаріїв. Результати органолептичних характеристик наведено в табл. 1.

Як видно з даних табл. 1, песарії, приготовлені на гідрофільних основах, за органолептичними характеристиками значно переважали зразки на гідрофобних основах.

Для остаточного прийняття рішення про можливість використання наведених вище основ у подальших дослідженнях були проведені експерименти з метою введення поверхнево-активних речовин (ПАР) для одержання песаріїв, однорідних на зрізі та рівномірно забарвлених.

Проведені випробування для песаріїв на гідрофобних основах не сприяли одержанню бажаних результатів навіть при введенні ПАР (твін-80, емуль-

гатор №1, емульгатор Т2, цетостеариловий спирт тощо). Тому гідрофобні основи були виключені з експерименту остаточно. Усі подальші дослідження проводили на гідрофільних основах.

Результати дослідження фізико-хімічних та фармакотехнологічних показників зразків песаріїв наведено в табл. 2.

Як видно з даних табл. 2, середні показники часу розчинення песаріїв практично не перевищували 60 хв.

Показники температури плавлення та твердіння досліджуваної лікарської форми у даному випадку не впливали на ефективність та споживацькі властивості песаріїв, а визначались з метою їх подальшого використання при розробці технології та стандартизації препарату.

На підставі фармакологічних досліджень було встановлено, що при зменшенні кількості діючих речовин від 0,135 г (метронідазол), 0,0225 г (дексаметазон), 0,18 г (олія обліпихова) та 0,09 г (кліндаміцин) спостерігається зниження терапевтичної дії засобу. Збільшення вмісту діючих речовин понад 0,165 г, 0,0275 г, 0,22 г і 0,11 г (відповідно) не приводить до суттєвого зростання терапевтичної дії, проте може викликати зростання небажаних побічних явищ і є економічно недоцільним. Найбільш ефективний вміст речовин розроблюваного засобу складає 0,100 г кліндаміцину, 0,150 г мет-

Таблиця 3

Протизапальна активність песаріїв “Клімедекс” у порівнянні з “Мілагіном”

Група	Через 1 год	ПА, %	Через 2 год	ПА, %	Через 3 год	ПА, %
Контроль	13,8±1,3		28,0±2,3		33,2±2,6	
Песарії “Клімедекс”	10,6±0,6*	23,2	13,6±1,1*	51,4	15,8±0,8*	52,4
Песарії “Мілагін”	13,0±1,6	5,8	24,8±0,8	11,4	26,6±2,7*	19,9

Примітка: * — достовірно у порівнянні з контролем.

ронідазолу, 0,025 г дексаметазону та 0,200 г обліпихової олії на один песарій.

Експериментальним шляхом визначено неочевидний синергізм між діючими речовинами кліндаміцину, метронідазолу, дексаметазону та обліпиховою олією (у зазначених концентраціях), що дозволило підвищити фармакологічну активність препарату у порівнянні з прототипом (табл. 3) [9].

Як видно з даних табл. 3, песарії "Клімедекс" на моделі карагенінового набряку проявили виражений протизапальний ефект. Ступінь враженості дії засобу на набряк зростав у ході всього експерименту і максимальний ефект 52,4% спостерігався на третю годину (максимальний час розвитку карагенінового набряку). Досліджуваний засіб за ступенем вираженості протизапальної активності перевершував препарат порівняння "Мілагін" через 1, 2 і 3 год після початку експерименту у 3, 4 і 2 рази відповідно, що свідчить про вплив даного препарату на простагландинову ланку запалення.

Таким чином, введення до складу обліпихової олії дозволяє зменшити вміст компонентів з нега-

тивною побічною дією (метронідазол, дексаметазон) у порівнянні з існуючими відповідними однокомпонентними засобами при збереженні високого рівня фармакологічної активності песаріїв "Клімедекс" і зниженні їх токсичності.

Отримані дані свідчать про виражений протизапальний ефект песаріїв "Клімедекс" і представляють інтерес для подальших фармакологічних досліджень.

ВИСНОВКИ

1. На підставі фізико-хімічних та фармакологічних досліджень розроблено раціональний склад комбінованих песаріїв "Клімедекс" на основі синтетичних (метронідазол, кліндаміцин, дексаметазон) та природних речовин (обліпихова олія).

2. Встановлено дози діючих речовин та визначено як найбільш підходящу основу ПЕО 1500 та ПЕО 400 (9:1) і твін-80. Такий склад супозиторної основи дозволяє одержати песарії з високими терапевтичними та фізико-хімічними властивостями.

3. Встановлено протизапальну дію песаріїв "Клімедекс" на моделі карагенінового набряку.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бенюк В.А., Никонюк Т.Р. // *Здоров'я жінки*. — 2009. — №7. — С. 132-136.
2. *Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр"*. — Доп. 2. — Х.: РІРЕГ, 2008. — 620 с.
3. *Доклинические исследования лекарственных средств: Метод. рекоменд.* / Под ред. А.В. Стефанова. — К.: Авиценна, 2002. — 567 с.
4. *Компендиум. Лекарственные препараты 2004* / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. — К.: Морион, 2004. — С. 65-66.
5. Левачкова Ю.В. *Актуальность эфирных масел для лечения воспалительных заболеваний в гинекологии: Юбилейна наук.-практ. конф. за міжнар. участю "Фармакогнозія ХХІ сторіччя. Досягнення та перспективи" (26 березня 2009 р.)*. — Х., 2009. — С. 136.
6. Левачкова Ю.В. // *Клінічна фармація*. — 2009. — Т. 13, №4. — С. 28-30.
7. Левачкова Ю.В. *Створення комбінованих препаратів у формі песаріїв для лікування гінекологічних захворювань* // *Матер. XIV міжнар. мед. конгр. студентів та молодих учених, 13-15 квітня 2010*. — Тернопіль: Укрмедкнига, 2010. — С. 297.
8. Степанова К.О., Малоштан Л.В., Левачкова Ю.В., Должикова О.В. *Вивчення репаративної активності нових комбінованих супозиторіїв "Клімедекс" / Фармація України. Погляд у майбутнє: матер. VII Нац. з'їзду фармацевтів України (Харків, 15-17 верес. 2010 р.)*. — У 2-х т. — Х.: НФаУ, 2010. — Т. 1. — С. 126.
9. Meri T., Jokiranta T.S., Suhonen L., Meri S. // *J. Clin. Microbiol.* — 2000. — Vol. 38. — P. 763-767.
10. Schmid G.P., Narcisi E.M., Mosure D. et al. // *J. Reprod. Med.* — 2001. — Vol. 46. — P. 545-549.
11. Swygard H., Sena A.C., Hobbs M.M. et al. // *Sex. Transm. Infect.* — 2004. — Vol. 80. — P. 91-95.
12. Paavonen J. // *Obstet. Gynecol.* — 2000. — Vol. 96. — P. 256-260.
13. Weir E. // *Canad. Med. Assoc. J.* — 2004. — №171. — P. 448.

УДК 615.011:615.454.2:167.23

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ИССЛЕДОВАНИЕ ПЕССАРИЕВ "КЛИМЕДЕКС"

Ю.В.Левачкова, Т.Г.Ярных, В.Н.Чушенко, Л.Н.Малоштан
На основании физико-химических и фармакологических исследований разработан рациональный состав комбинированных пессариев под условным названием "Климедекс" на основе синтетических (метронидазол, кліндаміцин, дексаметазон) и природных веществ (масло обліпиховое) для лечения инфекционно-воспалительных гинекологических заболеваний. Предложенный состав позволяет получить препарат с выраженным противовоспалительным эффектом и удовлетворительными физико-химическими показателями пессариев как лекарственной формы.

UDC 615.011:615.454.2:167.23

DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF "CLIMEDEX" PESSARIES

Yu.V.Levachkova, T.G.Yarnykh, V.M.Chushenko, L.M.Maloshtan
According to the physical, chemical and pharmacological research conducted the rational composition of the combined pessaries under the conditional name "Climedex" based on synthetic (metronidazole, clindamycin, dexamethasone) and natural substances (Hippophae oil) has been developed for treating infectious and inflammatory gynecological diseases. The composition offered allows to obtain the medicine with the expressed anti-inflammatory effect and satisfactory physical and chemical indexes of pessaries as a medicinal form.

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

UDC 638. 1: 616.65 — 002 : 616.697

CREATION OF MEDICINE FOR MALE STERILITY TREATMENT

A.T.Olmesekova, O.I.Tikhonov

The National University of Pharmacy

Male sterility is a body state wherein a man is not capable of impregnation. According to the research of different experts from 1 to 3 millions of couples out of 15 millions are sterile in Ukraine. Statistical data hereafter make it possible to evaluate the scale of the male sterility problem.

On WHO evidence 8-12% family couples in the whole world during all reproductive life run into the problem of sterility, and every year their number is increasing on a few million couples. For a long time it was considered that the birth of a child depended only on a woman, however presently, the half of sterile pairs' violations of reproductive function are revealed exactly from men [1, 19].

According to existent statistical information in the world, approximately 20% cases of infertility is conditioned only by a masculine factor, 50% because of woman's, and remaining 30% by complex infringement. Thus, pathology of spermatogenesis results to sterility in half cases [3] (fig.).

Today the problem of sterility in Ukraine is also sufficiently sharp for studying. Unfortunately, statistics are inexorable: 10% of women at the age of 18-44 years are sterile, 25% of women at the age of 18-44 have certain problems at the beginning of pregnancy; frequency of masculine factor in the general group of married couples with sterility makes about 50% [8].

Variety of factors, stipulating male sterility (MS), the complication of its development, functional intercommunication of male sexual glands with all systems and organs create large difficulties in development of adequate methods of spermatogenesis violations treatment.

Predominant reasons of MS are: varicocele, infection-inflammatory diseases of genital organs, pathozoospermia, immunological violations, congenital anomalies, systemic diseases (tuberculosis, hepatitis, chronic kidney nephatony, inveterate diseases of respiratory organs, diabetes, epidemic parotitis, complicated with orchitis), surgical interferences concerning inguinal hernia, hidrocele, surgical interventions on an urinary bladder, sympathectomy, antitumour ray, hormone- and chemotherapy, application of some psycotropic agents, antihypertensive drug, antibiotics, sulfanilamides, nitrofurans, obstructive azoospermia, nekrozoospermia, endocrine diseases and disorders. And

it is not a complete list of reasons of male sterility. It is necessary to mark that reason of MS can be regular toxicopathy, such as abuse of alcohol and nicotine, occupational hazards such as contact with organic and inorganic matters, influence of ionizing radiation, work in the conditions of high and low temperatures, long-lasting febricity with a temperature rise over 38°C, scrotum traumas, psychological traumas and other [7].

Poliaetiology of male sterility and variety of clinical aspects stipulate difficulties in its classification. Most clinicians distinguish:

- *secretory sterility* — at this form testicles do not produce enough number of sperm cells, necessary for achievement and impregnation of ovule, or at sperm mobility is broken, or majority of them have defects in a structure associated by intrinsic and acquired pathology;
- *obturative sterility* — at this form of sterility advancement of sperm cells in deferent ducts from one or both sides becomes impossible. At one-sided patency disorder there is a decline of sperm cells in sperm, at two-sided their complete absence;
- *complex infringement*, whenever secretory inefficiency of sexual glands combines with obstructive processes, immunological violations or inflammation;
- *immunological sterility* in 4-10% cases causes the development of autoimmune sterility at which against own sperm cells antibodies are produced [9]. Possibility of antibodies onset to sperms was studied more than 100 years ago by I.I.Mechnikov (1899) and R.Landsteiner (1899) and aligned with the presence on germ cells of new ideospecific antigens which are ignorant by the immunocompetent cells of organism;
- *relative sterility* is absence of some known reasons, in spite of careful examination of the married couples.

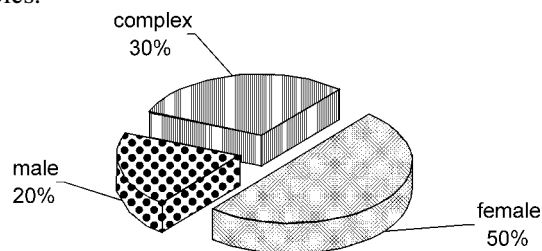


Fig. Statistical diagram of sterility factors.

There are works in which for comfort of orientation in reasons of masculine sterility in relation to the basic organ of the reproductive system — testicle — reasons are systematized as pretesticular (hypothalamus, hypophysis pathologies), testicular (varicocele, cryptorchidism, genetic factors) and post-testicular (arising up “difficulties” on the way of sperm cells advancement from testicles through deferent ducts into muliebrias).

According to data of different authors in 40-50% cases one of the most widespread reasons of sterility are post-testicular violations, such as: prostatitis, vesiculitis, erectile dysfunction.

Prostatitis (phlogistic prostate diseases) at the age of 50 years upward occupies the third place on frequency after innocent hyperplasia (adenoma) and prostate cancer [17]. There are different classifications of prostatitis, the great number of ambiguous concepts and terms are used in it.

However, presently the classification of prostatitis of the National institute of health of the USA (1995) is generally accepted, according to which there are four categories of prostatitis: I — acute prostatitis (acute infection of prostate gland) 5-10%, II — inveterate bacillary prostatitis (IBP, inveterate infection of prostate gland, characterized by recurrent infection of urinary tracks) — 8-35%, III — inveterate prostatitis/syndrome of inveterate pelvic pain 80-90% (III (a) is an phlogistic syndrome of inveterate pelvic pain, III (b) is a non-phlogistic syndrome of inveterate pelvic pain), IV — asymptomatic phlogistic prostatitis [11].

The prostatitis indicant of frequent occurrence is pain in a perineum (46% of patients), in a scrotum (39%), in an urinary bladder (6%), in a penis (6%), in lumbus (2%) and indicants of lower urinary tracks (hurried, painful urination and/or strangery) [6].

Prostatitis is very often succeeded by a vesiculitis (by inflammation of spermatocyst). The reason of disease can be a gonococcal infection or other microorganisms (collibacillus, staphylococcus, proteus) at a general virulent disease (influenza, angor, osteomyelitis) [14]. A vesiculitis is felt by sense of weight and pain in a perineum and rectum, increasing at urination and defecation, by abnormal pains at ejaculation, general weakness, apathy, temperature rise, by eliminations from an urethral channel and appearance of blood in sperm. One of the reasons resulting in MS is erectile dysfunction (ED) that is permanent inability to reach and/or support erection, necessary for satisfactory sexual activity [15].

Prevalence of ED among men of all ages, since the age of teenagers is 10-20%, thus amount of them is increasing every year, only in the countries of America and Europe average prevalence is 45% and increasing with age: from 30,8% in 30 years, to 76% by 70 [18]. There are:

- organic erectile dysfunction, in which vascular, neurogenic, hormonal and “cavernous” diseases are underlaid;

- psychogenic, when the medium suppression of erection mechanisms takes place in absence of organic reasons;
- mixed in combination of organic and psychogene changes.

Organic reasons, as a rule, are observed more than in 70-90% of cases, psychogene make less than 10%, but combination of those and other reasons takes place most often [2, 18].

Thus, poliaetiology of male sterility sets before itself the most difficult problem at the choice of certain tactic of treatment and doesn't allow to shorten the number of medicines used in therapy.

Treatment of MS is enough long process and efficiency of it depends on the age of man, amount and duration of diseases, resulting in the damage of spermatogenesis. Low efficiency of therapy is also conditioned by the lack of knowledge about the reproductive function of men, by absence of number of skilled urologists engaged in the problem of male sterility.

It should be remembered that treatment of violations of reproductive function of men without the proper examinations of patients is dangerous, because non grounded application of correcting or alternative hormonotherapy of people not having endocrine violations, can result in serious and proof violations of spermatogenesis.

Presently there are three categories of MS treatment: adjuvant reproductive methods, surgery, medicinal treatment.

Adjuvant reproductive therapy (ART) includes methods for the improvement of erectile dysfunction, induction of ejaculation, receipt of sperm and impregnation of ovule [5]:

- intracytoplasmatic sperm injection (ICSI) — a separate sperm cell is placed in the cytoplasm of mature ovule;
- partial zone dissection (PZD) — in two places damage is caused to pellucid zone (zona pellucida), using a sharp glass pipette; through these breaks sperm cells get into the ovule;
- subzonal injection (SUZI) — the selected sperm cells are injected in perivitelline space with the use of glass pipette.

Surgery at male sterility is conducted at obturation of spermaduct and varicosity. Widespread surgical diseases are varicocele, cryptorchidism, inguinal hernia, spermatocele, gidrocele et al weaken spermatogenesis and render negative influence on the reproductive function of man [4]. An operation on renewal of advancing ability of spermaduct is divided into 3 basic groups:

- vassal anastomosis (vasovasostomia; “vazo-” + grech. “stoma” — opening) is a surgical operation of imposition of anastomosis between the central and peripheral areas of spermaduct after excision of obliterated area;

Table 1

Medicines, used in therapy of male sterility

Pharmacological groups	Description of pharmaceuticals
Androgens:	
peroral	mesterolone (proviron), undecanoate of testosterone (andriol, testocaps)
parenteral	propionate of testosterone (testoviron), enantate of testosterone (testosterone-repository), testenat (sustanon-250), undecanoate of testosterone
transdermal	androderm, andractim, androgel
transcrotal	testoderm
hypodermic	implants of testosterone
Antiestrogens	Citrate of clomiphene (clostilbegid, tamoxifen)
Gonadotropins	anthropic menopausal gonadotropin (pergonal, menagon, khumegon), follitropins (metrodin, puregon), human chorionic gonadotropin (profazi, pregnil, khoragon)
Releasing hormones	lyuliberin, cryptokur
Inhibitors of prolactin secretion	Bromkriptin (parlodel), norprolakt, dostinex
Antimicrobial	Fluoroquinolones (ofloxacin, sparfloxacin, gatifloxacin, moksifloxacin), tetracyclines (doxyciklin as a hydrochloride or maleate), macrolides (azitromicin, claritromicin, spiramicin, dzhozamicin) and other
Immunostimulant	pyrogenal, normal human immunoglobulin, immunal, oktagam, viferon, neovir
Angioprotectors	pentoxifylline (trental, agapurin)
Enzimnye preparations	vobenzim, flogenzim
Sexual function correction pharmaceuticals	yohimbe-hydrochloride, superyohimbe- plus, citrate of sildenafil (viagra), himkolin, carbegolin, alprostadil (edeks, kaverdzhekt), tentex, afroador, imipramin, prozerin, atropine

- vassal epididymoanastomosis is an anastomosis of spermatiduct with the epididymis;
- vassal testicle anastomosis is an anastomosis of spermatiduct with tela of testicle.

In average, renewal of advancing ability for sperms after surgical treatment is succeeded in 20-30% of cases. Most effective is a surgery of anastomosis during all spermatiduct and renewal of its advancing ability for sperms makes 35-60%. Medicinal therapy at male sterility includes pharmaceuticals for the improvement of sperm generation, treatment of hormonal dysfunction and treatment of infections (table 1) [5].

It should be noted that possibilities of medicinal therapy at different violations, causing patospermia is

utterly limited that is the actual theme of clinical andrology.

On completion of the basic stage of the treatment stimulation of spermatogenesis is presented and to be exact for therapy in treatment it is necessary to add medicinal preparations (vitamin of E [10], carnitine, coenzyme Q 10 [12], leycopen, glutathione [12, 13, 16] and other) to the organism which will be actively instrumental in the process of formation of sperms, to strengthen blood providing of genital organs, improve the general state of patients. Numerous researches, conducted in Italy, Switzerland and other European countries have shown its high efficiency at male sterility.

Table 2

Assortment of home-produced medicines used for therapy of male sterility

Active substance	Pharmaceutical denomination	Manufacturer
Prostatilen	prostatilen, sup. 0,3 №5, 10	CJSC "Lechim-Kharkov"
	prostatilen-zinc, sup. №5, 10	CJSC "Lechim-Kharkov"
	prostatilen-biopharma amp.	OJSC "Biopharma"
Citrate of sildenafil	superviga 25, tab. of 25 mgs №1	JSC "Zdorov'e" company branch
	potenciale, tab. 0,1; 0,05 №1, 2	CJSC "Lechim-Kharkov"
	ergos, tab. of 0,025; 0,05 №2, 4	JSC "PharCoS" company branch
Hydrochloride of yohimbine	hydrochloride of yohimbine, caps. №50	JSC "Zdorov'e" company branch
	yohimbex-harmony, caps. №10	CJSC "Borchshagovskiy chimp harm zavod"
PHPS, pollen	Apiprost, caps. №10x6	JSC "Zdorov'e" company branch

Unfortunately, market of medicines of domestic production is presented by insignificant kinds of pharmaceuticals used at violations of the reproductive system for men and diseases (prostatitis, vesiculitis, erectile dysfunction and other) which are predominant reasons of this disease (table 2).

As you see from table 2, the market of pharmaceuticals of domestic manufacture is very limited and there is no enough reliable medicament which would provide complete recovery.

Therefore on the department of chemist's technology of drugs of the National University of Pharmacy (Kharkov) under the direction of the honoured worker of science of Ukraine, academician of Ukrainian AS, professor A.I.Tikhonov, the work on development of composition and technology of medicines of androgenic action is conducted. Original substances, becoming bases for the production of new apipreparations, presenting considerable interest and prospects of the

use in the different areas of pharmaceuticals, medicine, veterinary science and beekeeping were created.

It is known that preparations on the basis of products of beekeeping find active and wide application in modern medicine. Propolis, royal jelly, pollen, pollen load of a bee, bee venom possess the varied healthful properties, rendering antimicrobial, anaesthetic, antioxidant, anti-inflammatory, immunostimulating, reparative, antiradiation, antiviral, antitoxic, bracing actions.

It is necessary to mark that the special value at treatment of prostatitis, inveterate vesiculitis and erectile dysfunction which are predominant reasons of male sterility belongs to the pollen load of a bee, application of which get most bright and enough rapid effect in state improvement and normalization of MS sick.

From the above stated material, the problem of creation of complex medicinal preparation for treatment of various variants of masculine infertility gained the special medical and social meaningfulness.

REFERENCES

1. Бюл. Всемирной организации здравоохранения. Вып. 88. — 2010. — С. 877-953.
2. Гамидов С.И., Даренков С.П., Овчинников Р.И. и др. // Фарматека. — 2010. — №9. — С. 12-17.
3. Гамидов С.И., Иремашвили В.В., Тхагапсоева Р.А. // Фарматека. — 2009. — №9. — С. 13-17.
4. Жиборев Б.Н. // Урол. — 2008. — №3. — С. 62-67.
5. Компендиум 2008 — лекарственные препараты / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова. — К.: МОРИОН, 2008. — 2270 с.
6. Локшин К.Л. // Consilium medicum. — 2010. — №7. — С. 38-43.
7. Петухова Е. // Consilium provisorum. — 2007. — №3. — С. 26-28.
8. Юзько О.М., Юзько Т.А., Руденко Н.Г., Онищук О.Д. // Жіночий лікар. — 2009. — №2. — С. 10.
9. Bohring C., Krause W. // Oxford J. — 2003. — Vol. 18. — P. 915-24.
10. Kessopoulou E., Powers H.J., Sharma K.K. et al. // Fertil Steril. — 1995. — Vol. 64. — P. 825-831.
11. Krieger J.N., Shaun Wen Huey Lee, Jeon Phaik Yeong Cheah J. et al. // International J. of Antimicrobial Agents. — 2008. — Vol. 31. — P. 85-90.
12. Kumar R., Gautam G., Gupta M.P. // Urol. — 2006. — Vol. 176. — P. 1307-1312.
13. Lenzi A., Culasso F., Gandini L. et al. // Hum. Reprod. — 1993. — №8. — P. 1657-1662.
14. Nickel J.C. // Urol. — 1998. — Vol. 51. — P. 362-366.
15. NIH Consensus Conference: Impotence: NIH Consensus Development Panel on Impotence // JAMA. — 1993. — Vol. 270. — P. 83-90.
16. Ochsendorf F.R., Buhl R., Bastlein A. et al. // Hum. Reprod. — 1998. — №13. — P. 353-359.
17. Roberts R.O., Lieber M.M., Bostwick D.G. et al. // Urol. — 1997. — №49. — P. 809-821.
18. Rosen R., Altwein J., Boyle P. et al. // Eur. Urol. — 2003. — №44 (6). — P. 637-649.
19. Wong W.Y., Thomas C.M.G., Mercus J.M. et al. // Fertil Steril. — 2000. — Vol. 73. — P. 435-442.

УДК 638.1: 616. 65 — 002 : 616.697

СОЗДАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ

А.Т.Олмесекова, А.И.Тихонов

Бесплодие у мужчин — это состояние организма, при котором мужчина не способен к зачатию ребенка. Согласно исследованиям разных специалистов в Украине из 15 млн пар от 1 до 3 млн пар являются бесплодными. Изложенные ниже статистические данные позволяют оценить масштаб проблемы мужского бесплодия.

УДК 638.1: 616. 65 — 002 : 616.697

СТВОРЕННЯ ЛІКАРСЬКОГО ПРЕПАРАТУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЧОЛОВІЧОГО БЕЗПЛІДДЯ

А.Т.Олмесекова, О.І.Тихонов

Безпліддя у чоловіків — це стан організму, при якому чоловіки не здатні запліднювати яйцеклітину. Згідно з дослідженнями різних спеціалістів в Україні із 15 млн пар від 1 до 3 млн є безплідними. Викладені нижче статистичні дані дозволяють оцінити масштаб проблеми чоловічого безпліддя.

Рекомендована д.ф.н., професором С.О.Тихоною

УДК 615.322:615.014.24:615.451.23

РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ЕКСТЕМПОРАЛЬНОЇ ЕМУЛЬСІЇ З ХЛОРОФІЛІПТОМ

Т.Г.Ярних, О.С.Данькевич

Національний фармацевтичний університет

При аналізі даних щодо терапії дитячих ринітів встановлено актуальність розробки екстемпоральної емульсії на основі олійного розчину хлорофіліпту. Проведено комплекс експериментальних досліджень з підбору кількості емульгатора та вибору раціональної технології препарату. Вивчено стабільність екстемпоральної емульсії при зберіганні.

На риніт хворіють усі вікові групи населення — вважається, що це найбільш поширене захворювання на землі [5, 6, 8]. У терапії ринітів призначають препарати, які нормалізують секрецію слизових оболонок носа, противірусні чи антибактеріальні, протизапальні, зволожуючі, десенсибілізуючі та інші засоби в залежності від етіології та стадії розвитку риніту [1, 4]. У дитячій практиці для лікування бактеріального риніту як ефективний антимікробний засіб використовується 2% олійний розчин хлорофіліпту. На фармацевтичному ринку України хлорофіліпт представлений у трьох формах випуску. Спиртовий і олійний розчини застосовуються місцево при лікуванні опіків, трофічних виразок, ерозії шийки матки, а також перорально або у вигляді клізм при носійстві стафілококів у кишечнику. Розчин в ампулах вводять при септичних станах і пневмоніях, а також при інфекціях, викликаних стафілококами, стійкими до антибіотиків [3, 7, 10].

Як відомо, патогенна носова мікрофлора представлена в основному стафілококами і стрептококами [2, 8], тому олійний розчин хлорофіліпту знайшов широке застосування в ринології. Але одним із недоліків препарату є відчуття подразнення на слизовій носоглотки, через що застосування його в дитячій практиці обмежується. Крім того, застосування олійних розчинів значно зменшує рухливість війчастого епітелію, що заважає ефективному відходженню секрету і очищенню носових ходів [9]. Тому актуальним є вибір іншої лікарської форми для застосування хлорофіліпту в ринології.

Як відомо, в емульсії є можливість пом'якшити подразнюючу дію лікарських речовин на сли-

зову оболонку, замаскувати неприємний смак чи запах. Крім того, зі зменшенням олійних часток збільшується їх вільна поверхня, що сприяє швидшому прояву терапевтичного ефекту [9].

Тому метою нашої роботи стала розробка екстемпоральної олійної емульсії хлорофіліпту за наступним прописом:

Rp.: Emulsii Chlorophyllipti oleosae 100,0

D.S. По 3-4 краплі в носові ходи 4-6 разів на день.

Експериментальна частина

Об'єктами наших досліджень були емульсії першого роду з 10% та 20% вмістом олійного розчину хлорофіліпту. Для отримання стійких емульсій типу О/В застосовують гідрофільні емульгатори з ГЛБ 8-18, тому як емульгатори нами були досліджені твін-80 (ГЛБ 15,0) і 5% розчин метилцелюлози (ГЛБ 10,5) [9]. Для визначення оптимальної технології емульсії їх готували за англійським і континентальним методами, що залежало від використовуваного емульгатора.

З твіном-80 емульсії готували за континентальним методом: емульгатор у ступці змішували з олійною фазою, до отриманого олеозолу додавали частинами розраховану кількість води, емульгували за допомогою товчачика, перевіряли готовність первинної емульсії, потім додавали залишок води. Також готували емульсії з твіном-80 за англійським методом: емульгатор змішували з розрахованою кількістю води, до отриманого гідрозолу по краплях додавали олійний розчин до утворення первинної емульсії і вливали залишок води. Емульсії з 5% розчином метилцелюлози (МЦ) готували лише за англійським методом: до 5% водного розчину МЦ, що являє собою гідрозоль, по краплях вводили олійний розчин хлорофіліпту, ретельно емульгували до утворення первинної емульсії, потім додавали частинами воду.

Оцінювали зовнішній вигляд приготованих емульсій: однорідність кольору, відсутність виділення фаз (колоїдну стабільність), запах, смак.

Для вивчення стабільності емульсії зберігали зразки при кімнатній температурі $(15-25)^{\circ}\text{C}$ та температурі холодильника $(2-8)^{\circ}\text{C}$ протягом 30 днів.

Таблиця 1
Модельні склади емульсій

Зразок, №	Компоненти, г			
	2% олійний розчин хлорофіліпту	твін-80	5% розчин МЦ	вода очищена
1	10,0		20,0	70,0
2	10,0		30,0	60,0
3	10,0		40,0	50,0
4	10,0	2,0		88,0
5	10,0	4,0		86,0
6	20,0	4,0		76,0
7	20,0	6,0		74,0
8	20,0	8,0		72,0
9	20,0	10,0		70,0
10	20,0	12,0		68,0

Результати та їх обговорення

При розробці складу емульсії встановлювали вид та кількість емульгатора, необхідного для отримання емульсії з 10% та 20% вмістом олійного розчину хлорофіліпту. Модельні склади емульсій наведені в табл. 1.

Результати експериментальних досліджень показали, що у зразках 1 і 4, де використовували

емульгатори в стандартній кількості, не вдається отримати однорідні емульсії з хлорофіліптом. Відразу після приготування спостерігалось розшарування систем на водну та олійну фази, що вказує на необхідність підбору кількості емульгаторів експериментальним шляхом. У наступних зразках (2 і 3) при збільшенні кількості розчину МЦ до 30 і 40% не вдалося отримати однорідну емульсію. Введення твіну-80 в кількості 4% дозволило отримати однорідну 10% емульсію хлорофіліпту (зразок №5) при її приготуванні континентальним методом.

У подальшому готували 20% емульсії на основі олійного розчину хлорофіліпту континентальним методом. У зразках 6-10 додавали твін-80 в кількості від 4% до 12%. Як видно з даних рисунка, в зразках 6 та 7 відразу після приготування спостерігалось розшарування системи. Збільшення вмісту емульгатора до 8-12% дозволило отримати однорідні емульсії, які були закладені на зберігання. За зовнішнім виглядом приготовані зразки представляють собою однорідні емульсії світло-зеленого кольору з легким специфічним запахом і смаком хлорофіліпту.

У результаті дослідження стабільності розроблених емульсій було встановлено (табл. 2), що стабільними протягом 30 днів при двох температурних режимах зберігання є зразки, що містять 12% твіну-80, і емульсії, що містять твін-80 у

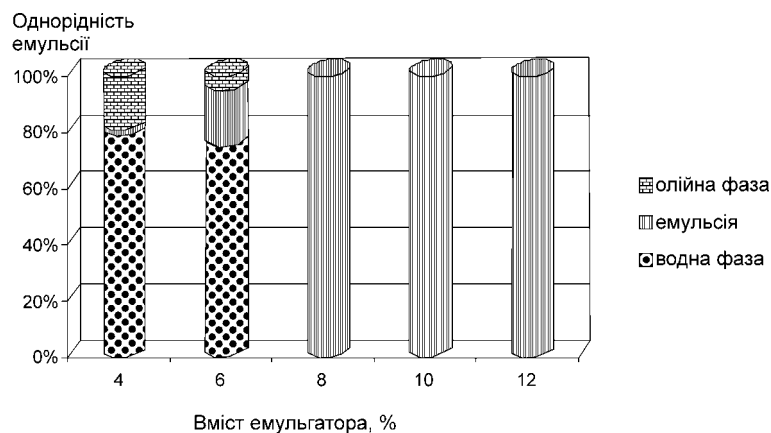


Рис. Вплив концентрації твіну-80 на стабільність емульсії з 20% вмістом олійного розчину хлорофіліпту.

Таблиця 2
Залежність стабільності екстемпоральних емульсій* від вмісту твіну-80

Вміст твіну-80, %	Термін спостереження, днів			
	1	10	20	30
При температурі 15-25°C				
8	Стабільна	Розшарувалась	—	—
10	Стабільна	Стабільна	Стабільна	Розшарувалась
12	Стабільна	Стабільна	Стабільна	Стабільна
При температурі 2-8°C				
8	Стабільна	Розшарувалась	—	—
10	Стабільна	Стабільна	Стабільна	Стабільна
12	Стабільна	Стабільна	Стабільна	Стабільна

* Зразки емульсій з 20% вмістом олійного розчину хлорофіліпту

кількості 10%, за умови їх зберігання при температурному режимі холодильника.

ВИСНОВКИ

1. Аналіз літературних даних щодо терапії ринітів у дитячій практиці показав перспективність створення екстемпоральної емульсії на основі олійного розчину хлорофіліпту.

2. Проведено дослідження по визначенню раціонального складу та технології емульсії з олійним розчином хлорофіліпту.

3. Вивчено стабільність емульсії при зберіганні протягом 30 днів у двох температурних режимах — при кімнатній температурі (15-25°C) та температурному режимі холодильника (2-8°C).

ЛІТЕРАТУРА

1. Абатуров А.Е., Герасименко О.Н., Ивашина В.И. // *Здоров'я України*. — 2007. — №19. — С. 58-59.
2. Аряев Н.Л., Старикова А.А., Кузьменко И.В. и др. // *Здоров'я України*. — 2007. — №5. — С. 26.
3. Філімонова Н.І., Остапенко В.М., Дикий І.Л., Ковальов В.В. // *Вісник фармації*. — 2005. — №1 (41). — С. 69-72.
4. Barbieri M. / *XX International Symposium "Infection and Allergy of the Nose Abstract Book"*. — Yaroslavl, Russia, 2001. — P. 49.
5. Felmingham D. // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2000. — Vol. 45. — P. 191-203.
6. Jacobs M.R. // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2003. — Vol. 52. — P. 229-246.
7. Hamblin M.R., Hasan T. // *Photochem. Photobiol. Sci.* — 2004. — Vol. 3. — P. 436-450.
8. Myrthe K.S., Hot and Egbert H. Huzing // *Rhinol.* — 2000. — Vol. 38. — P. 157-166.
9. *USP Pharmacists' Pharmacopeia*. — II ed. — Rockville. The United States Pharmacopeial, Inc., 2008. — P. 1121-1369.
10. Xu H.X., Lee S.F. // *Phytother. Res.* — 2001. — Vol. 15, №1. — P. 39-43.

УДК 615.322:615.014.24:615.451.23

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ЭКСТЕМПОРАЛЬНОЙ ЭМУЛЬСИИ С ХЛОРОФИЛЛИПТОМ

Т.Г.Ярных, О.С.Данькевич

Анализ современной терапии ринитов в педиатрии показал актуальность разработки экстемпоральной эмульсии на основе масляного раствора хлорофиллипта. Проведен комплекс экспериментальных исследований по выбору оптимального эмульгатора, его количества и рациональной технологии препарата. Изучена стабильность экстемпоральной эмульсии с хлорофиллиптом в процессе хранения.

UDC 615.322:615.014.24:615.451.23

DEVELOPMENT OF THE TECHNOLOGY OF EXTEMPORAL EMULSION OF CHLOROPHILLIPT

T.G.Yarnykh, O.S.Dankevych

Analysis of current treatment of rhinitis in pediatric patients has shown the relevance of development extemporal emulsion based oil solution of chlorophyllipt. The complex of experimental studies on the optimal choice of emulsifier, its amount and rational technology for the drug have been conducted. The stability of extemporal emulsions with chlorophyllipt during storage has been studying.

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

УДК 615.014.21 : 615.453.6 : 582.783.2

РАЗРАБОТКА ТАБЛЕТОК С СУХИМ ЭКСТРАКТОМ СЕМЯН ВИНОГРАДА С МОДИФИЦИРОВАННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ

Б.А.Сагиндыкова, А.И.Тихонов, Д.С.Исабекова

Южно-Казахстанская государственная фармацевтическая академия
Национальный фармацевтический университет

Проведены исследования по разработке таблеток с сухим экстрактом семян винограда с модифицированным профилем растворения. Разработаны составы таблеток-ядер с пролонгированным эффектом высвобождения. Изучены пленкообразующие полимеры, пролонгирующие действие таблеток. На основе подбора вспомогательных веществ разработана технология таблеток с двухслойным водорастворимым покрытием.

Лекарственные формы с модифицированным высвобождением — это относительно новая группа лекарственных форм. В настоящее время разработаны и применяются препараты с модифицированным высвобождением практически всех известных лекарственных форм.

В зависимости от степени управления процессом высвобождения они подразделяются на лекарственные формы с контролируемым высвобождением и пролонгированные [1].

Технология разработки лекарственных форм с контролируемым высвобождением достаточно сложная и требует определенных условий.

Создание пролонгированных лекарственных форм представляет большие возможности технологическим разработкам в этой области [9-12].

Сущность технологического метода пролонгации заключается в выборе определенного носителя лекарственного вещества, количества и вида вспомогательных веществ, определенных технологических операций, которые позволят создать матричную систему или каркасообразующую структуру и т.п. При этом достигается терапевтически оптимизированный и заданный профиль высвобождения лекарственного вещества, увеличивается срок действия и интервал между приемами лекарства, нередко уменьшается токсичность [8].

Известно, что одним из способов пролонгирования действия лекарственного вещества является покрытие пленкообразующей смесью непосредственно гранул, предназначенных для таблетирова-

ния, и таблеток-ядер (двухслойное таблеточное покрытие) [3, 4, 6].

Нами проведены исследования по разработке научно-экспериментальных подходов к созданию таблеток с сухим экстрактом семян винограда (СЭСВ) с модифицированным высвобождением - таблеток с двухслойным покрытием.

Экспериментальная часть

Для исследования возможности создания ретардных таблеточных покрытий выбраны пленкообразующие полимеры: поливиниловый спирт (ПВС), этилцеллюлоза (ЭЦ), метилцеллюлоза (МЦ), гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ) и карбомер.

Нами были составлены несколько прописей модельных таблеток с различным содержанием вспомогательных веществ. Составы модельных ядер представлены в табл. 1.

В состав всех прописей модельных таблеток введен сухой экстракт семян винограда в количестве 0,300 г, в дозе в 2 раза превышающей однократную дозу экстракта, так как препарат предназначен для пролонгированного действия с сокращением суточной дозы лекарственного вещества.

Средняя расчетная масса таблеток составляет 0,630 г.

Гранулы для таблетирования готовили методом влажного гранулирования.

Результаты и их обсуждение

Нами были определены технологические свойства полученных гранул, которые представлены в табл. 2.

Как видно из данных табл. 2, состав №1 имеет низкие технологические показатели, не позволяющие получать таблетки соответствующего качества. Технологические свойства составов №2-№5 находятся в пределах, при которых можно производить процесс прессования таблеток. Таблетирование составов модельных смесей таблеток №2-5 проводили на лабораторном гидравлическом пресс-инструменте при давлении прессования 100 МПа. Полученные модельные таблетки-

Таблица 1

Состав модельных таблеток-ядер

Наименование ингредиентов	Модельные составы, мг				
	№1	№2	№3	№4	№5
Сухой экстракт семян винограда	300	300	300	300	300
Кальция гидрофосфата дигидрат	148,2	—	—	194,0	168,7
Коллидон VA 64	—	—	—	113,3	113,3
Молочный сахар	148,2	301,2	304,0	—	—
Этилцеллюлоза	—	—	—	10,7	30,0
ГПМЦ	15,6	—	9,5	—	—
МЦ	—	—	4,5	—	—
Карбомер	—	10,8	—	—	—
Кальция стеарат	6,0	6,0	—	6,0	6,0
Тальк	6,0	6,0	6,0	—	6,0
Аэросил	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0

Таблица 2

Технологические характеристики гранулятов

Составы гранулята модельных таблеток-ядер	Качественные показатели гранулятов		
	сыпучесть, г/с	насыпная плотность, кг/м ³	прессуемость, кг
1	3,80	260	3,9
2	3,40	430	6,8
3	4,80	620	7,2
4	4,40	360	4,8
5	5,20	440	4,4

ядра имеют диаметр 13 мм, среднюю массу 0,630 г. Модельные таблетки-ядра были испытаны на прочность (на сжатие и истирание).

Результаты определения указанных технологических характеристик модельных таблеток-ядер представлены в табл. 3.

Из данных табл. 3 видно, что модельные таблетки-ядра изучаемых составов, содержащие различные ретард-полимеры, обладают высокими значениями механической прочности и пригодны для нанесения таблеточных покрытий.

С целью установления влияния пленкообразующих составов, нанесенных на гранулы до таблетирования, на высвобождение действующего вещества и их пролонгирующее действие в таблет-

ках-ядрах нами проведены испытания по тесту “Растворение” по ГФ РК т.1., где при стандартных условиях определяли скорость высвобождения 75% сухого экстракта семян винограда.

Результаты исследований приведены на рис. 1.

Из данных рис. следует, что из состава №1 75% действующего вещества обнаружено через 45 мин, эффект пролонгирования высвобождения не достигнут. В таблетках-ядрах из составов №2 и 3 наблюдается умеренная пролонгация высвобождения в опытах *in vitro*, требуемое количество СЭСВ найдено через 5 и 6 ч соответственно. В составах №4 и 5 отмечается наиболее высокий пролонгирующий эффект — через 10 ч. Однако, учитывая большее содержание этилцеллюлозы (гранулирующего полимера) и скользящих веществ в составе №5 по сравнению с составом №4 при одинаковом времени пролонгации, состав №5 исключен из дальнейших исследований. Модельные таблетки-ядра составов №1, 2, 3 также исключены из дальнейших исследований из-за низкого показателя пролонгации.

Для дальнейших исследований выбраны модельные таблетки-ядра — состав №4.

Таким образом, нами разработан состав таблеток-ядер с СЭСВ, обеспечивающий пролонгиро-

Таблица 3

Технологические характеристики таблеток-ядер

Показатели прочности	Составы			
	2	3	4	5
Сжатие, кг	6-7	9-10	6-6,5	5-8
Истираемость, %	98,9	99,4	99,7	98,6

Модельные составы пленкообразующих растворов

Полимеры	Количество, %	Вспомогательные вещества				
		масло касторовое	твин-80	масло вазелиновое	титана диоксид	рибофлавина мононуклеотид
ГПМЦ	—	—	0,05-0,1	0,01-0,03	0,02	0,06
ЭЦ	3,0-3,2	0,01-0,03	—	—	0,02	0,03
Карбомер	—	—	0,05-0,1	0,01-0,03	0,03	0,05
ПВС	5,5-6,0	0,04	—	—	0,05	0,06

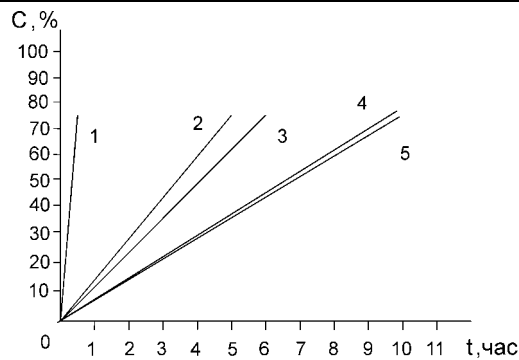


Рис. 1. Кинетика высвобождения сухого экстракта семян винограда из таблеток-ядер.

вание высвобождения основного вещества в течение 10 ч.

С целью подбора состава и технологии пленкообразующих растворов для нанесения таблеточных покрытий, способных замедлять высвобождение действующего вещества, нами изучены следующие полимеры: ПВС, ЭЦ, ГПМЦ, карбомер.

Выбранные нами пленкообразующие и другие вспомогательные вещества хорошо известны и широко используются в химико-фармацевтической промышленности. Поэтому, используя литературные данные о концентрации растворимости вспомогательных веществ, нами составлены модельные образцы пленкообразующих растворов [2, 5, 7], которые приведены в табл. 4.

Растворы пленкообразователей были приготовлены по соответствующей технологии в зависимости от их свойств.

В лабораторных условиях пленкообразующие растворы с различными ретард-полимерами были нанесены на модельные таблетки-ядра с СЭСВ при помощи пульверизатора в количестве 3-5% от средней массы загруженных в дражировочный котел таблеток-ядер методом непрерывного распыления и сушки.

Таким образом, нами получены таблетки с СЭСВ с двухслойным покрытием желтого цвета и со средней массой $655 \pm 3,6$ мг.

Первый слой покрытия образован путем нанесения пленкообразующих растворов, приготовленных на основе различных ретард-полимеров,

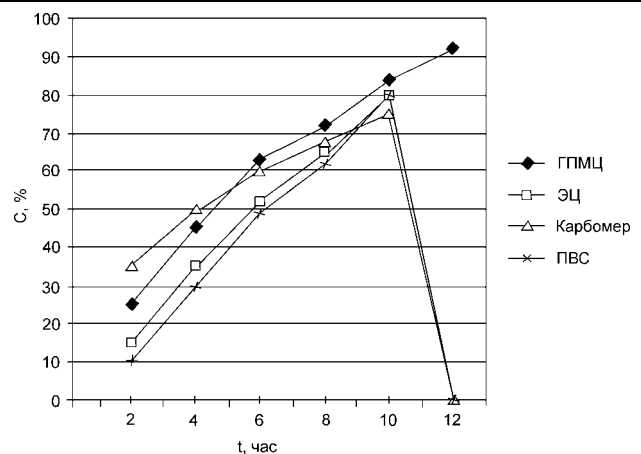


Рис. 2. Кинетика высвобождения сухого экстракта семян винограда из таблеток.

непосредственно на гранулы до прессования таблеток-ядер.

Для создания второго слоя оболочки таблетки-ядра были покрыты пленкообразователем, содержащим соответствующие ретард-полимеры.

С целью установления оптимального состава пленкообразующего раствора, обеспечивающего наиболее высокую пролонгацию, мы провели испытание таблеток, покрытых водорастворимой пленочной оболочкой по тесту "Растворение".

Результаты исследования профиля растворения СЭСВ из таблеток-ядер представлены на рис. 2.

Данные рис. 2 свидетельствуют, что нанесенные водорастворимые пленочные покрытия из ЭЦ, карбомера, ПВС на таблетки-ядра практически не изменяют профиль высвобождения из таблеток. Нанесение двойного покрытия не оказывает влияния на эффект пролонгации, время полного высвобождения составляет 10 ч так же как из таблеток-ядер.

Нанесение оболочки на таблетки-ядра из раствора ГПМЦ пролонгирует высвобождение действующего вещества до 12 ч.

ВЫВОДЫ

Таким образом, на основании проведенных исследований нами разработан наиболее оптимальный состав таблеток с двойным водорастворимым покрытием.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев К.В., Блынская Е.В., Сизяков С.А. и др. // *Фармация*. — 2009. — №6. — С. 49-55.
2. Алексеев К.В., Ли В.Н. // *Фармация*. — 1987. — №5. — С. 15-18.
3. Арзамасцев А.П. // *Хим.-фарм. журн.* — 2002. — Т. 36, №9. — С. 55-56.
4. Быков В.А. // *Хим.-фарм. журн.* — 2005. — №5. — С. 47-49.
5. Гаврилин М.В., Лукашова А.А. // *Хим.-фарм. журн.* — 1997. — №3. — С. 41-43.
6. Коржавых Э., Румянцев А. // *Рос. аптеки*. — 2003. — №4. — С. 7-12.
7. Маркин В.С. // *Хим.-фарм. журн.* — 1999. — №9. — С. 24-26.
8. Нурмухамбетова Б.И. *Полимерные формы нейротропных препаратов пролонгированного действия: Автореф. ... канд. хим. наук.* — Алматы, 1995. — 25 с.
9. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology: In 3 Vol. 2-nd ed.* / Ed. by J.Swarbrick, J.C.Boylan. — New York: Marsel Dekker, Inc., 2002.
10. *Enstandung beim Tablettenherstellen* // *Chem. Ind. Techn.* — 1995. — №1. — S. 32.
11. Limmatvapirat S., Pancharornpon D., Limmatvapirat C. et al. // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* — 2008. — Sept. — Vol. 70 (1). — P. 335-344.
12. Omari D.M., Sallam A., Abd-Elbary A., El-Samaligy M. // *Int. J. Pharm.* — 2004. — Apr. 15. — Vol. 274 (1-2). — P. 85-96.

УДК 615.014.21 : 615.453.6 : 582.783.2

РОЗРОБКА ТАБЛЕТОК З СУХИМ ЕКСТРАКТОМ НАСІННЯ ВИНОГРАДУ З МОДИФІКОВАНИМ ВИВІЛЬНЕННЯМ

Б.А.Сагіндікова, О.І.Тихонов, Д.С.Ісабекова

Проведені дослідження з розробки таблеток з сухим екстрактом насіння винограду з модифікованим профілем розчинення. Розроблений склад таблеток-ядер з пролонгованим ефектом вивільнення. Вивчені плівкоутворювальні полімери, які пролонгують дію таблеток. На основі підбору допоміжних речовин розроблена технологія таблеток з двошаровим водорозчинним покриттям.

UDC 615.014.21 : 615.453.6 : 582.783.2

DEVELOPMENT OF TABLETS WITH A DRY EXTRACT FROM GRAPE SEEDS WITH MODIFIED RELEASE

B.A.Sagindykova, O.I.Tikhonov, D.S.Isabekova

The research in developing tablets with a dry extract from grape seeds with a modified dissolution profile have been carried out. The composition of the tablet cores with the prolong effect of release has been worked out. The film-forming polymers prolonging the action of tablets have been studied. The formulation of tablets with a bilayer water soluble covering based on selection of auxiliary substances has been developed.

Рекомендована д.ф.н., професором Є.В.Гладухом

УДК 615.451.16:615.322:001.8

ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИМІКРОБНОЇ ВЛАСТИВОСТІ ГУСТОГО ЕКСТРАКТУ ЛИСТЯ ДУБА ЧЕРЕШЧАТОГО

В.М.Кукіна, Т.П.Осолодченко, Д.І.Дмитрієвський

Національний фармацевтичний університет
Державна установа “Інститут мікробіології та імунології ім. І.І.Мечнікова АМН України”

Проведено дослідження з визначення антимікробної активності густого екстракту листа дуба черешчатого. Встановлено, що екстракт має виражені антимікробні властивості відносно грам-позитивної і грамнегативної мікрофлори і не поступається за активністю відомим препаратам “Мірамістин-Дарниця” та “Левосин”.

На теперішній час система захисту населення від бактеріальних інфекцій, яка базувалась на вакцинації та використанні антибіотиків, повільно але впевнено втрачає свою ефективність [2, 6]. Все більше з'являється бактерій з множинною антибіотикорезистентністю, яка формується за короткий період навіть до нових антибактеріальних препаратів [8, 12-14, 16]. Широке застосування антибіотиків призводить також до множинного виникнення побічних ефектів [1]. Ера антибіотикотерапії все помітніше втрачає свої позиції, що змушує активізувати пошук заміни антибіотиків. Окремо слід зазначити проблему лікування інфекційних уражень шкіри, основу фармакотерапії якої складають м'які лікарські засоби для місцевого застосування, до складу яких входять антибіотики та антисептики [2, 4]. Поява високорезистентних до антибактеріальних препаратів штамів мікроорганізмів — збудників інфекційних уражень шкіри обумовлює необхідність раціонального використання вже відомих і пошук нових ефективних місцевих антимікробних засобів [2, 4, 15].

Одним із перспективних джерел пошуку нових антимікробних речовин є препарати рослинного походження [4, 10, 17]. Останніми роками в Україні набуває популярності завдяки своїй комплексній дії густий екстракт із листа дуба черешчатого, який отримують у ЗАО “Фіторія” згідно з патентом під торговою маркою “Фітор” [9]. Препарат на основі екстракту листа дуба чинить капілярозміцнюючу, антиоксидантну, імуномодуючу, радіопротекторну, протипухлинну дію.

Така комплексна дія препарату пов'язана з його складом, який передбачає багато компонентів. За даними хімічного аналізу до складу

густого екстракту листа дуба входять фенольні сполуки (від 5,3 до 10,4%), мінеральні речовини (від 8,8 до 12,7%), дубильні речовини (від 6,4 до 9,8%), аскорбінова кислота (від 30,5 до 71,4 мг/100 г), бета-каротин (від 0,003 до 0,012 мг/100 г). Також екстракт листа дуба містить велику кількість макро- і мікроелементів, до яких входять: мідь, цинк, марганець, залізо, нікель, кобальт, хром, молібден, калій, кальцій та ін.

Окрему зацікавленість викликає антимікробна дія екстракту, яка пов'язана із вмістом галової кислоти та її метилового ефіру. Враховуючи актуальність пошуку нових лікарських засобів природного походження з антимікробною дією, метою даної роботи стало дослідження антимікробної активності густого екстракту листа дуба та порівняння її з активністю вже відомих лікарських препаратів.

Матеріали та методи

Для дослідження був використаний екстракт листа дуба черешчатого (ТУ 15.8-01566330-085-2008), який отримують за оригінальною технологією шляхом екстракції в автоклаві [9]. Екстракт являє собою густу рідину темного кольору з вираженим специфічним запахом. В якості препаратів порівняння були обрані “Мірамістин-Дарниця” та “Левосин” виробництва ВАТ “Хімфармзавод “Червона зірка”. Мазь “Мірамістин-Дарниця” у своєму складі містить антисептик мірамістин, активний по відношенню до грам-позитивної і грам-негативної, аеробної і анаеробної, спороутворюючої і аспорогенної мікрофлори у вигляді монокультур та мікробних асоціацій, включаючи госпітальні штами з полірезистентністю до антибіотиків [2, 5]. До складу препарату “Левосин” входять левоміцетин, сульфадиметоксин, метилурацил та тримекаїн. Препарат також має виражені антимікробні властивості по відношенню до стафілококів, кишкових паличок, протей та синьогнійних паличок [4, 5].

Дослідження антимікробної активності проводили методом дифузії в агар у модифікації “колодязів” [7, 8].

Таблиця

Антимікробна активність густого екстракту листя дуба та мазей “Мірамістин-Дарниця” і “Левосин”

Досліджуваний зразок	Діаметр зони затримки росту, мм						
	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	<i>Candida albicans</i> ATCC 885/653
Густий екстракт листя дуба	35,3±0,2	35,3±0,4	26,3±0,4	25,2±0,2	22,3±0,1	18,2±0,3	16,2±0,2
Мазь “Мірамістин-Дарниця”	28,2±0,4	28,1±0,5	29,4±2,8	23,2±2,2	22,1±2,6	19,2±0,5	29,8±3,0
Мазь “Левосин”	26,4±2,7	25,9±1,6	22,2±2,4	23,2±2,1	22,9±1,3	13,4±0,3	—

Примітка: n = 6, P = 95.

В якості тест-культур були використані наступні штами мікроорганізмів: *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Candida albicans* ATCC 885/653.

Результати та їх обговорення

При дослідженні антимікробної активності густого екстракту листя дуба та препаратів порівняння було встановлено, що всі досліджувані зразки мають виражені антимікробні властивості (табл.). Слід відмітити, що густий екстракт листя дуба переважав за антимікробною активністю відносно штамів стафілокока препарати порівняння, що свідчить про його виражену антистафілококову дію. Активність досліджуваних препаратів відносно штамів *E.coli* та паличок синьо-зеленого гною виявилась приблизно однаковою, крім препарату “Левосин”, який виявив дещо меншу активність. Густий екстракт листя дуба та мазі “Мірамістин-Дарниця”, а також “Левосин” виявили низьку активність по відношенню до спороутворюючої культури *Bacillus subtilis*. Окремо слід зазначити протигрибкову дію препаратів. Найбільшу протигрибкову дію мала мазь з антисептиком мірамістином, у той час як інший препарат порівняння

“Левосин” не виявив протигрибкової дії. Екстракт листя дуба черешчатого виявив помірну протигрибкову дію.

Таким чином, проведені дослідження свідчать, що густий екстракт листя дуба має виражені антимікробні властивості відносно грампозитивної (стафілококи) та грамнегативної (кишкова та синьогнійна палички) мікрофлори. Враховуючи той факт, що окрім антибактеріальних властивостей, які були доведені експериментально, досліджуваний екстракт володіє ранозагоювальною, капіляророзміцнюючою та антиоксидантною дією, можна зробити висновок про перспективність застосування густого екстракту листя дуба для створення нових м'яких лікарських засобів з антимікробною дією для лікування та профілактики гнійно-запальних уражень шкіри.

ВИСНОВКИ

1. Досліджена активність густого екстракту листя дуба черешчатого і встановлено, що він має виражені антимікробні властивості та не поступається таким вже відомим препаратам як мазі “Мірамістин-Дарниця” та “Левосин”.

2. Експериментально обґрунтовано перспективність використання густого екстракту листя дуба черешчатого для створення нових м'яких лікарських засобів з антимікробною дією.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бенца Т.М. // Клиническая антибиотикотерапия. — 2005. — №6. — С. 17-19.
2. Дроговоз С.М., Страшний В.В. Фармакологія на допомогу лікарю, провізору та студенту: Підручник-довідник. — Х.: Вид. центр ХАІ, 2002. — 480 с.
3. Камнева М. // Фармац. вестник. — 2009. — №33. — С. 184-186.
4. Кошовий О.М., Осолодченко Т.П., Мудрик І.М. та ін. // Фармаком. — 2006. — №3. — С. 32-35.
5. Машковский М.Д. Лекарственные средства. — 15-е изд., перераб., испр. и доп. — М.: ООО “Изд-во Новая Волна”, 2005. — 1200 с.
6. Меньшиков Р.Ф., Астафьева И.В., Груненкова М.В. и др. // Антибиотики и химиотерапия. — 2002. — №8. — С. 12-15.
7. Методические рекомендации по экспериментальному (доклиническому) изучению лекарственных препаратов для местного лечения гнойных ран / Б.М.Даценко, С.В.Бирюкова, Т.И. Тамм и др. — М.: МЗ СССР, 1989. — 45 с.

8. Основы микробиологии, вирусологии, иммунологии / Под ред. А.А.Воробьева, Ю.С.Кривошеина. — М.: Высш. шк., 2001. — 306 с.
9. Пат. 15750 Україна, МПК 7 А 23 F 5/00 Спосіб отримання біологічно активної концентрованої добавки з рослинної сировини “Фітор” / В.М.Кукіна (Україна) — № и 200600440. — Заявл.: 17.01.2006. Опубл.: 17.07.2006. — Бюл. №7. — 4 с.
10. Перцев И.М., Котенко А.М., Чуешов О.В., Халева Е.Л. Фармацевтические и биологические аспекты мазей. — Х.: Изд-во НФаУ; Золотые страницы, 2003. — 288 с.
11. Теория и практика местного лечения гнойных ран / Под ред. проф. Б.М.Даценко. — К.: Здоров’я, 1995. — 246 с.
12. Alanis A.J. // *Archives of Med. Res.* — 2005. — №36. — P. 697-705.
13. Allison D.D., Grande-Allen K.I. // *Tissue Eng.* — 2006. — Vol. 12, №8. — P. 2131-2140.
14. Cinate I., Morgenstern B., Bauer G. et al. // *Lancet.* — 2003. — Vol. 361. — P. 2045-2046.
15. Inceboz T., Inceboz U., Ozturk S. // *I. Chemother.* — 2004. — Vol. 16, №4. — P. 459-462.
16. Jansen W.T., Van der Bruggen J.T., Verhoef J., Fluit A.C. // *Drug resistance updates: reviews and commentaries in antimicrobial and anticancer chemotherapy.* — 2006. — Vol. 9, №3. — P. 123-133.
17. Nagaya H., Vmagata T., Vmagata S. et al. // *Ann. Rheum. Dis.* — 1999. — Vol. 58, №3. — P. 186-188.

УДК 615.451.16:615.322:001.8

ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ
ГУСТОГО ЭКСТРАКТА ЛИСТЬЕВ ДУБА ЧЕРЕШЧАТОГО

В.М.Кукіна, Т.П.Осолочченко, Д.И.Дмитриевский

Проведено исследование по изучению антимикробной активности густого экстракта листьев дуба черешчатого. Установлено, что экстракт имеет выраженные антимикробные свойства относительно грамположительной и грамотрицательной микрофлоры и не уступает по активности известным препаратам “Мирамистин-Дарница” и “Левосин”.

UDC 615.451.16:615.322:001.8

RESEARCH OF THE ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF A
DENSE EXTRACT OF *QUERCUS ROBUR* LEAVES

V.M.Kukina, T.P.Osolodchenko, D.I.Dmitriyevskiy

The research of the antimicrobial activity of a dense extract of *Quercus Robur* leaves has been conducted. The extract has been found to possess the marked antimicrobial properties in relation to gram-positive and gram-negative microflora and does not yield in its activity to the known medicines — “Miramistin-Darnica” and “Levosin”.

Рекомендована д.ф.н., професором Є.В.Гладухом

УДК 615.011:615.322:615.014.21

ВИВЧЕННЯ ЗАЛЕЖНОСТІ ФРАКЦІЙНОГО СКЛАДУ ПОРОШКІВ ВІВСА ТА ВИСІВОК ПШЕНИЧНИХ ВІД НИЗЬКИХ ЗНАЧЕНЬ ТЕМПЕРАТУРИ В ПРОЦЕСІ ЇХ ПОДРІБНЕННЯ

С.В.Спиридонов

Національний фармацевтичний університет

У роботі розглянута доцільність застосування подрібнення порошку вівса і висівок пшеничних при низьких температурах. Показано, що низькотемпературна обробка вказаної сировини підвищує її крихкість, сприяє як зменшенню розміру часток, так і збільшенню відсоткового виходу дрібних фракцій при зниженні температурного порогу.

У процесі розробки технології лікарських препаратів з лікарської рослинної сировини (ЛРС) і субстанцій на її основі велика увага приділяється дисперсності часток, яка має пряму залежність від способу подрібнення.

Подрібнення — одна з найважливіших технологічних стадій у виробництві фармацевтичних препаратів. Суть подрібнення полягає в механічному розподілі твердих тіл на частини, внаслідок чого збільшується площа питомої поверхні оброблюваних матеріалів, що позитивно позначається на технологічності стадій виробничого процесу і якості готового продукту [3].

Лікарська форма, розроблювана нами, — гранули, для створення яких необхідні дрібнодисперсні порошки (з розміром часток не більше 0,5 мм). До складу нашої лікарської форми входять такі рослинні компоненти, як овес і висівки пшеничні. Метою нашого дослідження був пошук оптимального способу подрібнення даних видів сировини для отримання найбільшого виходу фракцій дрібнодисперсних часток.

Експериментальна частина

Пошук виду механічної дії залежить від величини шматків (часток) і міцності матеріалу. Часто оптимальне подрібнення досягається поєднанням різних зусиль (розчавлювання і стирання, удар і стирання і т.п.) [4, 6, 9]. Однак вживані для подрібнення рослинних компонентів вказані види механічної дії (та їх поєднання) не давали значного виходу потрібної нам фракції. Подрібнення будь-якого твердого тіла ґрунтується на тому, що

під дією зовнішніх механічних зусиль ($P_{\text{зовніш}}$) у подрібнюваному матеріалі виникає внутрішня напруга. Досягши межі міцності (Q), матеріал руйнується. Тобто виконується умова $P_{\text{зовніш}} > Q$. Однак у зв'язку з особливістю структури самої сировини (особливість вівса і висівок) та способів подрібнення, застосованих щодо неї, зовнішніх сил дії виявляється недостатньо, головним чином через технічні можливості устаткування ($P_{\text{зовніш}} = \text{const}$), тому подрібнення практично не відбувається, а частки сировини піддаються переважно пружній деформації (умова $P_{\text{зовніш}} = Q$).

Ця обставина примусила нас звернути увагу на способи підвищення крихкості рослинного матеріалу, при якому показник Q прагнуть до свого мінімального значення ($Q > \text{min}$). Одним з таких способів є подрібнення при низьких температурах [7, 8]. У даному випадку — подрібнення рослинного матеріалу після його низькотемпературної обробки ударно-стираючими механізмами.

Результати та їх обговорення

Наважки порошоків у кількості 100 г завантажували в подрібнювач ударно-стираючої дії при низькій температурі з кроком -3°C ($\pm 1^\circ\text{C}$) у діапазоні від -3 до -18°C .

Отриманий подрібнений порошок фракціонували на віброситі із стандартним набором сит (0,25; 0,5; 1,0; 2,0 мм) і обчислювали відсоткове співвідношення кожної фракції за стандартними методиками [1].

Рис. 1 відображає залежність виходу фракцій порошку вівса від температури в процесі подрібнення. Як видно, спочатку при невеликому охолодженні (-3°C) домінують фракції з розміром часток 1,0 і 0,5 мм.

Фракції 2,0 і 0,25 мм утворюються в найменшій кількості. При зниженні температурних показників (в інтервалі $-3...-9^\circ\text{C}$) спостерігається зниження частки фракцій 2,0 і 1,0 мм за рахунок збільшення кількості дрібніших фракцій 0,5 і 0,25 мм. При подальшому зниженні температури

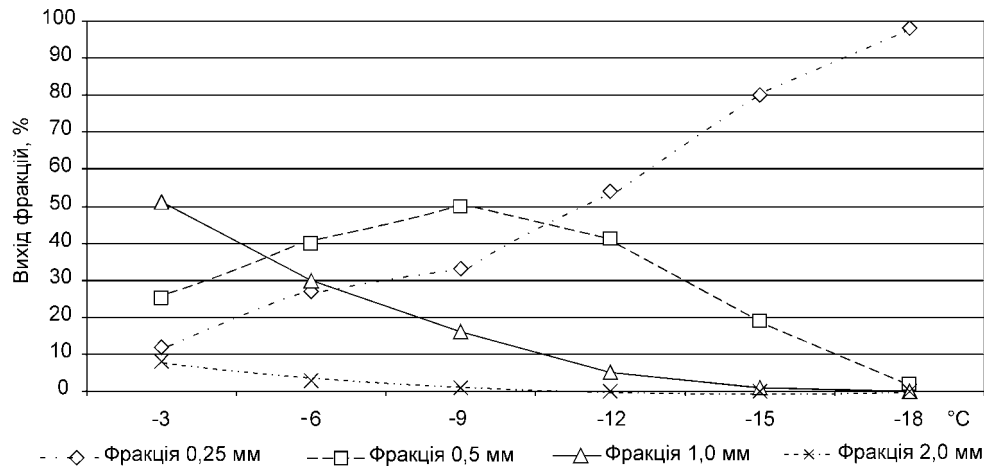


Рис. 1. Залежність виходу фракцій порошку вівса від температури в процесі подрібнення.

(в інтервалі $-9...-18^{\circ}\text{C}$) відбувається пропорційне зниження частки фракції 0,5 мм за рахунок збільшення дрібнішої фракції 0,25 мм. Як видно, з подальшим зниженням температури подрібнення відбувається збільшення виходу субстанції дрібнішої фракції.

У процесі подрібнення висівки пшеничних (рис. 2) також спочатку домінуючими фракціями є частки з розміром 1,0 і 0,5 мм, які містяться в дещо більшій кількості, що пов'язано із структурними особливостями самої сировини, і її подрібнення відбувалося дещо важче. Також спостерігалася тенденція до зменшення масової кількості часток 2,0 і 1,0 мм за рахунок збільшення часток дрібних фракцій 0,5 і 0,25 мм, але в більш низькому інтервалі температур ($-3...-12^{\circ}\text{C}$). Зі зниженням температурного порогу (в інтервалі $-12...-18^{\circ}\text{C}$) також спостерігалася пропорційне збільшення масової частки фракції 0,25 мм за рахунок зменшення вмісту фракції часток 0,5 мм.

Як ми бачимо з представлених даних, із зменшенням температурних показників лінійного зниження відсоткового вмісту всіх фракцій в процесі подрібнення не відбувається. Спочатку спостерігається зменшення масової частки крупних фракцій до середніх. Далі при наступному зниженні

температури їх вміст зменшується, а кількість дрібніших фракцій зростає.

Із зменшенням розміру часток збільшується площа питомої поверхні [2, 4] і для подальшого подрібнення або повинна зрости сила прикладених зовнішніх зусиль ($P_{\text{зовніш}} > \max$), що неможливо в даних умовах (оскільки $P_{\text{зовніш}} = \text{const}$), або підвищитися крихкість подрібнюваного матеріалу ($Q > \min$), що і відбувається при глибшому охолодженні. Тобто для отримання часток меншої дисперсності необхідна їх обробка нижчими температурами [5, 6]. У даному аспекті логічно передбачити, що обробка сировини рослинного походження наднизькими температурами (-100°C і нижче), наприклад, використовуючи у якості холодоагенту рідкий азот (температура кипіння складає 196°C), можливе отримання наночасток порошоків, що підтверджують літературні джерела [9, 10].

ВИСНОВКИ

1. Вивчений фракційний склад порошку вівса і висівки пшеничних після подрібнення при низьких температурах в інтервалі від -3 до -18°C .

2. Показано, що низькотемпературна обробка вівса і висівки пшеничних приводить до збільшення їх крихкості.

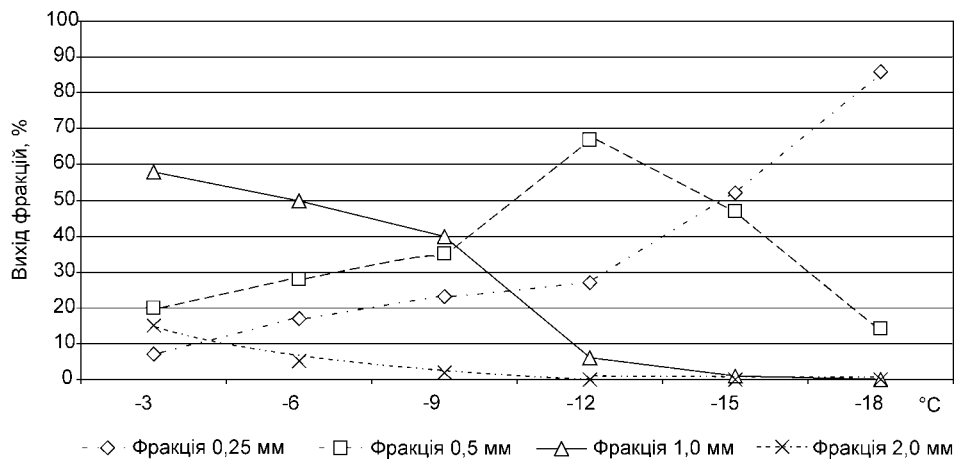


Рис. 2. Залежність виходу фракцій порошку висівки пшеничних від температури в процесі подрібнення.

3. Зі зниженням температури подрібнення розмір часток досліджуваних порошків зменшується.
4. Зі зниженням температури подрібнення збільшується масова частка дрібних фракцій.

5. Отримані дані свідчать про доцільність використання низькотемпературного подрібнення для отримання дрібнодисперсних порошків вівса і висівок пшеничних для виробничого процесу.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". — 1-е вид. — Х.: РИРЕГ, 2001. — 556 с.*
2. *Котов Г.Н., Конев Ф.А., Ковалев И.П. Технология и стандартизация лекарств. — Т. 2. — Х.: ИГ "РИРЕГ", 2000. — С. 249-260.*
3. *Промышленная технология лекарств: в 2-х т. Т. 1 / В.И.Чуешов, М.Ю.Чернов, Л.М.Хохлова и др.; под ред. проф. В.И.Чуешова. — Х.: Основа; Изд-во УкрФА, 1999. — С. 6-24.*
4. *Штейнгарт М.В., Казаринов Н.А. Твердые лекарственные формы / Технология и стандартизация лекарств. — Х.: ООО "РИРЕГ", 1996. — С. 539-602.*
5. *Alcorta J.J. // Advances in Cryogenic Engineering. — 1998. — Vol. 43. — P. 1041-1045.*
6. *Augustynowicz S.D., Fesmire, J.E. // Advances on Cryogenic Engineering. — 2000. — Vol. 45. — P. 34-42.*
7. *Cassidy K. // Cryogenics. — 2003. — Vol. 33 (8). — P. 755-776.*
8. *Flynn T. Cryogenic Engineering. 2-nd ed. Revised and Expanded. — CRC, 2004. — 264 p.*
9. *Kanazawa M. // Cryogenic Engineering (Japan). — 1993. — Vol. 28. — P. 9-16.*
10. *Mohling R.A., Hufferd W.L., Marquardt E.D. // Advances in Cryogenic Engineering. — 1999. — Vol. 45. — P. 1181-1188.*

УДК 615.011:615.322:615.014.21

ИЗУЧЕНИЕ ЗАВИСИМОСТИ ФРАКЦИОННОГО СОСТАВА ПОРОШКОВ ОВСА И ОТРУБЕЙ ПШЕНИЧНЫХ ОТ НИЗКИХ ЗНАЧЕНИЙ ТЕМПЕРАТУРЫ В ПРОЦЕССЕ ИХ ИЗМЕЛЬЧЕНИЯ

С.В.Спиридонов

В работе рассмотрена целесообразность использования измельчения порошков овса и отрубей пшеничных при низких температурах. Показано, что низкотемпературная обработка указанного сырья повышает его хрупкость, способствует как уменьшению размера частиц, так и увеличению процентного выхода мелких фракций при понижении температурного порога.

UDC 615.011:615.322:615.014.21

THE STUDY OF DEPENDENCE OF THE FRACTIONAL COMPOSITION OF POWDERS OF OAT AND WHEAT BRANS ON THE LOW VALUES OF TEMPERATURE IN THE PROCESS OF THEIR GRINDING

S.V.Spiridonov

Expediency of using grinding of oats and wheat bran powders in cryogenic temperature is considered in the article. It has been shown that low temperature processing of the raw material mentioned increases its fragility, promotes reduction of particles size and increase of percent yeild of fine fractions when lowering the temperature threshold.

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

УДК 615.453.42:615.213

ТЕРМОГРАВІМЕТРИЧНИЙ АНАЛІЗ КАПСУЛ З ДИБАМКОМ

Н.О.Ніколайчук, Є.В.Гладух, О.А.Рубан, Є.А.Безрукавий

Національний фармацевтичний університет

Термогравіметричним методом досліджені хімічні і фізичні перетворення лікарської (дибамку) і допоміжних речовин (лактози моногідрату, крохмалю картопляного, натрію кроскармелози, тальку, кальцію стеарату) у складі грануляту. Встановлено відсутність взаємодії компонентів, обґрунтована оптимальна температура сушки грануляту.

При розробці технології капсул дибамку нами вивчені оптимальні умови проведення окремих операцій і стадій, зокрема, для визначення часу сушіння грануляту була вивчена кінетика цього процесу. Крім того, при підвищеній температурі можлива взаємодія між речовинами багатокомпонентної лікарської форми [4, 5, 6, 7].

Кожна речовина має характерну термічну поведінку, тому за допомогою термогравіметричного аналізу можна досліджувати як індивідуальні речовини, так і багатокомпонентні суміші [8, 10].

Через це визначення висушування грануляту проводили, використовуючи термогравіметричний аналіз для наступних зразків: дибамк, лактози моногідрат, крохмаль картопляний, натрію кроскармелоза, тальк, кальцію стеарат та одержаний гранулят дибамку.

Для вибору температурного режиму сушки вологих гранул використовували диференційний термічний аналіз, який дозволяє в динамічних умовах прослідкувати за тепловими ефектами, що виникають у речовинах та їх сумішах [1, 9, 11, 12, 13, 14].

Матеріали та методи

Термогравіметричний аналіз проводили за методикою ДФУ, доп. 1, п. 2.2.34 [2, 3] на дериватографі Q-1000 та Q-1500-D системи Ф.Паулік, І.Паулік, Л.Єфдей з платино-платинородієвою термопарою при нагріванні зразків у керамічних тиглях від 15 до 300°C на повітрі. Швидкість нагрівання складала 5°C за хвилину. Еталоном служив прожарений оксид алюмінію. Вага зразків складала 50-100 мг. Записували криві T, TG, DTA, DTG. Крива T — зміна температури; TG — зміна маси; DTG — диференційована крива зміни маси, DTA — диференційована крива зміни теплових ефектів.

Термогравіметричне дослідження субстанції проводили на кафедрі біофізики НФаУ під керівництвом проф. В.О.Тіманюка в умовах сухого нагріву

речовини. Використання диференційно-термічного (крива DTA) та диференційно-термогравіметричного (крива DTG) методів дозволило зробити певні висновки щодо поведінки речовини за умов нагрівання.

Результати та їх обговорення

Дериватограми досліджених зразків наведені на рис. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7.

Як видно з рис. 1, термічне перетворення N,N'-добензиламідів малонової кислоти починається при температурі 138°C (що відповідає температурі плавлення). Відсутність будь-яких термічних змін при 100 С свідчить про те, що зразок субстанції не містить води (фізично-сорбованої або структурно зв'язаної). При температурі 138°C на кривій DTA спостерігається ендотермічний максимум та затримка температури, характерні для процесу плавлення речовини. Втрати речовини у вазі при цьому не відбувається. Маса залишається незмінною аж до температури 223°C, до якої криві TG і DTG залишаються на одному рівні.

При аналізі дериватограм допоміжних речовин і грануляту з дибамком встановлено, що серед допоміжних речовин найменшу температуру розпаду має крохмаль картопляний — 56°C, далі йдуть кальцію стеарат — 86°C та лактози моногідрат — 183°C.

Початкова температура розкладання речовин може бути обумовлена втратою води. Для усіх допоміжних речовин характерний початковий по-

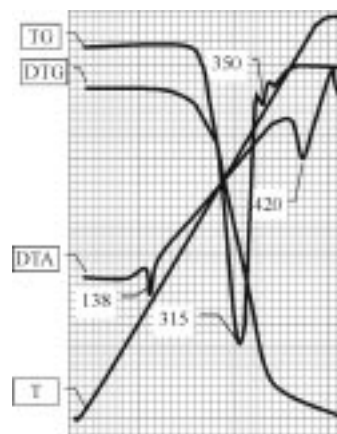


Рис. 1. Дериватограма субстанції дибамк.

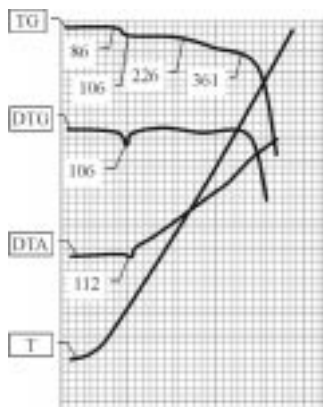


Рис. 2. Дериватограма кальцію стеарату.

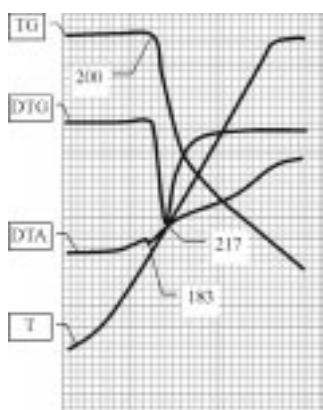


Рис. 3. Дериватограма лактози моногідрату.

вільний розпад, потім швидкість руйнування значно збільшується.

Для кальцію стеарату (рис. 2) втрата маси у перший період складає 3% у інтервалі температур 86-106°C, у другому — 5,5% з 226 до 361°C і за останній інтервал температур втрата маси більша за 60%. Максимальне розкладання кальцію стеарату відмічається при температурі 106°C.

Для лактози моногідрату (рис. 3) втрата маси складає 23% в інтервалі температур 200-237°C, такі ж втрати маси і в інтервалі температур 237- 310°C. Максимум розкладання спостерігається при температурі 217°C.

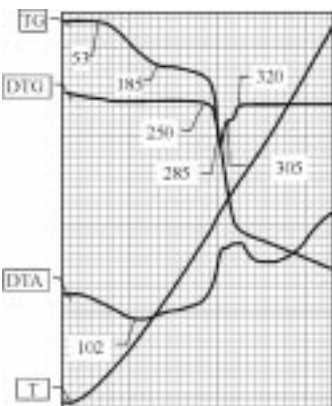


Рис. 6. Дериватограма натрію кроскармелози.

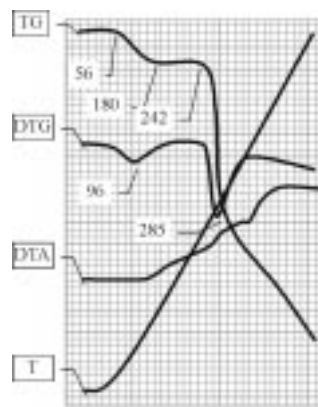


Рис. 4. Дериватограма крохмалю картопляного.

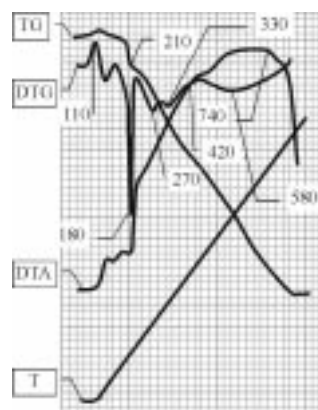


Рис. 5. Дериватограма тальку.

Для крохмалю картопляного (рис. 4) характерна незначна втрата маси в інтервалі температур 56-180°C (близько 9%), подальший нагрів до температури 242°C не призводить до зміни маси зразка і лише після досягнення температури 268°C відзначається різке зменшення маси — 55%. Для крохмалю характерні два максимуми розкладання при температурах 96 і 285°C.

Як видно з рис. 5, процес термічного розкладання зразка відбувається в температурному інтервалі 110-740°C і характеризується значним екзотермічним ефектом. З термоаналітичних кривих також видно, що термічне руйнування зразка про-

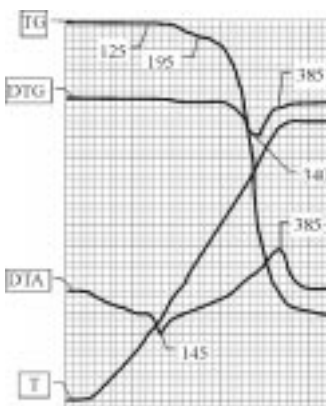


Рис. 7. Дериватограма гранульованої маси з дибамком.

ходить у чотири стадії. Перша стадія характеризується інтенсивним розкладанням і здійснюється у вузькому температурному інтервалі 110-200°C. Найбільша швидкість процесу на цій стадії досягається при 180°C. Втрата ваги складає при цьому 11%. Решта стадій термічної деструкції проходить з незначною швидкістю і характеризується істотнішими втратами у вазі. Друга стадія має максимальну швидкість при 270°C, втрата ваги — 24%. Третя стадія має максимум при 330°C, втрата складає 28%. Четверта стадія розвивається в інтервалі температур 420-740°C, відбувається подальше вигорання речовини. Втрати ваги при 580°C складає вже 75%. При 740°C відбувається повне вигорання речовини, втрати складають 97%.

Необхідно відмітити, що для всіх речовин, що вивчаються, максимальна втрата маси спостерігається на останніх стадіях розкладання, де проходить практично згорання речовини.

Дериватограма грануляту з дибамком (рис. 7) показала повну ідентичність теплових ефектів ок-

ремих речовин, що може свідчити про відсутність взаємодії між компонентами і доводить, що гранулят є механічною сумішшю вихідних інгредієнтів лікарського засобу. Початок розкладання грануляту починається з температури 125°C та інтенсивно здійснюється в інтервалі температур 195-340°C.

Виходячи з даних термогравіметричного аналізу, для дослідження кінетики сушіння грануляту ми обрали температуру 50±1°C.

ВИСНОВКИ

За результатами проведеного термогравіметричного аналізу лікарських допоміжних речовин у складі гранульованої маси дибамку встановлено, що:

1. Термічні ефекти, які вказують на руйнування зв'язків, мають схожий характер у індивідуальних речовин і готового грануляту.

2. Загальний вигляд реєстрованих кривих надає можливість прогнозувати відсутність імовірної небажаної хімічної взаємодії між діючою та допоміжними речовинами.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гладух Є.В. Теоретичне та експериментальне обґрунтування складу і технології таблеток і мазі з поліфенольними сполуками роду вільха: Дис. ... докт. фармац. наук: 15.00.01. — Х., 2004. — 259 с.
2. Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". — 1-е вид. — Х.: РИРЕГ, 2001. — 532 с.
3. Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". — Х.: РИРЕГ, 2004. — Доп. 1. — 494 с.
4. Спиридонов В.Н., Кобзарь А.И., Чуешов В.И. // Фармаком. — 2002. — №2. — С. 97-100.
5. Технология и стандартизация лекарств: сб. науч. тр. в 2-х т. / Под ред. В.П.Георгиевского, Ф.А.Конева. — Х.: ИГ "РИРЕГ", 2000. — Т. 2. — 784 с.
6. Biernacki L., Pokrzywnicki S. // J. of Thermal Analysis and Calorimetry: An International Forum for Thermal Studies. — 1999. — Vol. 55, №1. — P. 227-232.
7. De Farias R.F., Airoidi C. // J. of Thermal Analysis and Calorimetry: An International Forum for Thermal Studies. — 1998. — Vol. 53, №3. — P. 751-756.
8. Filho R.O.C., Franco P.I.B.M., Conceicao E.C. et al. // J. of Thermal Analysis and Calorimetry: An International Forum for Thermal Studies. — 2008. — Vol. 93, №2. — P. 381-385.
9. Furkan Kucuk, Kenan Yildiz // Thermochimica Acta. — 2006. — Vol. 448, №2. — P. 107-110.
10. Matrakova M., Pavlov D. // J. of Power Sources. — 2006. — Vol. 158, №2. — P. 1004-1011.
11. May J.C., Del Grosso A., Etz N. et al. // J. of Thermal Analysis and Calorimetry: An International Forum for Thermal Studies. — 2006. — Vol. 83, №1. — P. 31-33.
12. Rivenc R., Schilling M.R. // J. of Thermal Analysis and Calorimetry: An International Forum for Thermal Studies. — 2008. — Vol. 93, №1. — P. 239-245.
13. Schiraldi A., Fessas D. // J. of Thermal Analysis and Calorimetry: An International Forum for Thermal Studies. — 2003. — Vol. 71, №1. — P. 225-235.
14. Xie W., Pan W.-P. // J. of Thermal Analysis and Calorimetry: An International Forum for Thermal Studies. — 2001. — Vol. 65, №3. — P. 669-685.

УДК 615.453.42:615.213

ТЕРМОГРАВИМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КАПСУЛ С ДИБАМКОМ

Н.А.Николайчук, Е.В.Гладух, Е.А.Рубан, Е.А.Безрукавий
Термогравиметрическим методом исследованы химические и физические превращения лекарственного (дибамк) и вспомогательных веществ (лактозы моногидрат, крахмал картофельный, натрия кроскармеллоза, тальк, кальция стеарат) в составе гранулята. Установлено отсутствие взаимодействия компонентов, обоснована оптимальная температура сушки гранулята.

UDC 615.453.42:615.213

THERMOGRAVIMETRIC ANALYSIS OF CAPSULES WITH DIBAMK

N.O.Nikolaychuk, Ye.V.Gladukh, O.A.Ruban, Ye.A.Bezrukaviy
Physical and chemical transformations of the active substance DIBAMK and auxiliary substances (lactose monohydrate, potato starch, sodium croscarmellose, talc, calcium stearate) in the granulated material composition have been researched by thermogravimetric analysis. The absence of interaction between the components has been determined, the optimal temperature conditions of drying the granulated material have been grounded.

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

УДК 615.453.6

ВИБІР ТЕХНОЛОГІЇ ОТРИМАННЯ ДИТЯЧОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ АЦЕТАЗОЛАМІДУ

О.М.Безчаснюк, О.В.Улесов, Л.Г.Хомякова, Л.В.Яковлева, О.М.Шаповал, С.В.Русанова

Національний фармацевтичний університет

Проведено технологічні дослідження по створенню дитячої лікарської форми у вигляді таблеток ацетазоламиду по 100 мг та розроблено технологію їх отримання. Вивчено фармакотехнологічні показники субстанції та показники якості таблеток.

Ацетазоламід є препаратом, який застосовується в педіатричній практиці і призначається для лікування у дітей набряків при серцевій недостатності, а також набряків, спричинених прийомом лікарських засобів, у неврології у комплексному лікуванні епілепсії і для купірування малих нападів епілепсії і для купірування новонароджених, пов'язаних з гідроцефалією. У дитячому віці препарат ефективніший, ніж у дорослих [14]. На ринку України зареєстрований препарат з активною субстанцією ацетазоламиду під торговою назвою “Діакарб”, таблетки по 250 мг (Фармацевтичний завод “Польфарма” С.А., Польща) [4].

Проте, враховуючи те, що таблетка містить 250 мг ацетазоламиду, а дитині, наприклад, вагою 10 кг необхідно дати дозу 80 мг, виникають труднощі у розділенні таблетки таким чином, щоб її частина містила необхідну дозу діючої речовини. Така умовна “точність” дозування може знизити терапевтичний ефект або викликати небажану дію препарату [2].

Аналіз стану фармацевтичного ринку лікарських форм медичної допомоги дітям з розладами центральної нервової системи дозволяє стверджувати, що в Україні назріла необхідність створення дитячої лікарської форми ацетазоламиду для застосування в клінічній практиці лікарів різних спеціальностей [1, 6].

Мета роботи — розробка технології отримання дитячої лікарської форми ацетазоламиду.

Експериментальна частина

Як об'єкт дослідження було обрано субстанцію ацетазоламиду виробництва китайської фірми “Changzhou Goldensome Medicine Chemical” (рис.).

Ацетазоламід (Acetasolamide) описаний у фармакопеях: Е.Р 5.5 (01/2005:0454, Р. 912-913) і USP30 (Р. 1293).

Білий кристалічний порошок без запаху. Дуже погано розчинний у воді, спирті, ацетоні, практично не розчинний в чотирихлористому вуглеці, хлороформі, ефірі, легко розчинний в розчинах лугів [7, 12].

У рамках технологічних досліджень згідно з ДФУ 1.2 проведено вивчення фармакотехнологічних властивостей, таких як: насипний об'єм, об'єм після усадки, здатність до усадки, насипна щільність, щільність після усадки, сипкість, пресування для субстанції ацетазоламиду різних зразків (табл. 1) [3].

З отриманих даних видно, що субстанція ацетазоламиду володіє задовільними об'ємними характеристиками (насипна щільність, щільність після усадки), добре пресується, але вона не розчинна у воді, не змочується водою та схильна до створення агломератів. Тому при розробці складу препарату необхідно використання допоміжних речовин, застосування яких дозволить одержати таблеткові маси з необхідними властивостями.

Розробка складу лікарського препарату “Ацетазоламід”, таблетки по 100 мг проводилась за наступними етапами:

- вивчення складу існуючих аналогів даного препарату та фізико-хімічних і технологічних властивостей компонентів даних засобів;
- експериментальне обґрунтування складу та його наступне корегування для забезпечення необхідних технологічних властивостей пресуємих мас у процесі виробництва та отримання готових таблеток згідно з вимогами ДФУ.

На теперішній час ацетазоламід — інгібітор ферменту карбоангідрази, представлений у світі наступними брендовими препаратами: “Діамокс” (“Віт — Айерст” і “Фармацевтикал, Інк”, Канада

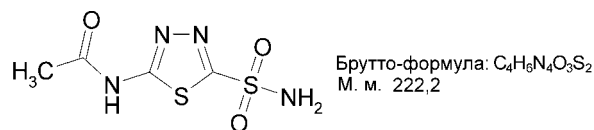


Рис. Хімічна структура ацетазоламиду — N-(5-сульфамойл-1,3,4-тіадіазол-2-іл)ацетаміду (sulfamoyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)acetamide).

Таблиця 1

Фармакотехнологічні параметри субстанції ацетазоламід

Ацетазоламід, серія №20081106	Зразок 1	Зразок 2	Зразок 3	Середня
Маса наважки, г	100,00	100,00	100,00	100,00
V ₀ , мл	174,41	179,64	199,40	184,48
V ₁₀ , мл	149,49	149,70	159,52	152,90
V ₅₀₀ , мл	119,59	119,76	119,64	119,66
V ₁₂₅₀ , мл	119,59	119,76	119,64	119,66
Насипний об'єм, мл	174,41	179,64	199,40	184,48
Об'єм після усадки, мл	119,59	119,76	119,64	119,66
Здатність до усадки, мл	29,90	29,94	39,88	33,24
Насипна щільність, г/мл	0,57	0,55	0,52	0,54
Щільність після усадки (1250) г/мл	0,8362	0,8350	0,8358	0,8356
Сипкість, г/с	33,50	50,00	31,00	38,17
Пресування, кгс	0,60	0,70	0,80	0,70

і США), очні краплі по 250 мг, капсули по 500 мг і таблетки по 250 мг (“Ново — Золамід”, “Ново-фарм”, Канада), таблетки по 250 мг (табл. 2).

Ацетазоламід широко ліцензований у ряду країн Європи під наступними назвами: “Ацетомокс”, “Фонуриг”, “Диламокс”, “Діурамід”, “Глаупакс”,

“Дазамід” тощо та у вигляді рідких, твердих і м'яких лікарських форм з різними способами застосування і дозування діючої субстанції [8, 10, 11].

Оптимальною концентрацією діючої речовини у дитячій лікарській формі для перорального застосування за рекомендацією фармакологів та клі-

Таблиця 2

Лікарські форми ацетазоламід.

Порівняльна характеристика допоміжних речовин у лікарській формі

Назва препарату, виробник	Рідкі лікарські форми	Тверді лікарські форми	М'які лікарські форми	Доза діючої речовини	Допоміжні речовини
Діамокс, (“Віт — Айерст”), Канада	очні краплі			250 мг натрієвої солі ацетазоламід	полівінілацетат (ПВА), твін-80, етилендіамін тетраоцтова кислота, гідроксипропілметилцелюлоза
Діамокс, (“Віт Ледерле Фарма”), США	ін'єкції			500 мг натрієвої солі ацетазоламід	гідроксид натрію, хлористоводнева кислота
Фонуриг (“Хіноін”), Угорщина		таблетки		250 мг ацетазоламід	тальк, крохмаль картопляний, натрію крохмаль гліколят
Діамокс (“Віт — Айерст” і “Фармацевтикал, Інк”), Канада і США		таблетки		250 мг 125 мг ацетазоламід	тальк, крохмаль кукурудзяний, натрію крохмаль гліколят, желатин, гліцерин, лактози моногідрат, магнію стеарат
Глаупакс, (“Ціба Візіон”), Німеччина		таблетки		250 мг ацетазоламід	тальк, повідон, целюлоза, желатин, гліцерол, магнію стеарат, крохмаль кукурудзяний, кальцію гідрофосфат
Діамокс, (Віт Ледерле Фарма), США		капсули пролонгованої дії		500 мг ацетазоламід	тальк, мікрокристалічна целюлоза, натрію лаурилсульфат
Діамокс, (Фармацевтикал, Інк), США і Канада			гель для очей	250 мг натрієва сіль ацетазоламід	карбопол, хлорбутол, гідроксид натрію

Таблиця 3
Склад №1 лікарської форми
(пряме пресування)

Найменування компонентів	Кількість на одну табл., г
Ацетазоламід	0,1000
Крохмаль картопляний	0,0740
Натрію крохмаль гліколят	0,0200
Тальк	0,0060
Всього	0,2000

Таблиця 4
Склад №2 лікарської форми (волога грануляція)

Найменування компонентів	Кількість на 1 табл., г
Ацетазоламід	0,1000
Крохмаль картопляний	0,0509
Натрію крохмаль гліколят (тип А)	0,0075
Лактози моногідрат	0,0200
Желатин	0,0050
Гліцерин	0,0070
Магнію стеарат	0,0015
Всього	0,2000

ніцистів є 100 мг ацетазоламід у одній таблетці з рисою. Така концентрація дозволить більш точно дозувати необхідну кількість препарату і внести зміни в схему лікування пацієнта в залежності від його стану [9, 13].

Слід зазначити, що у складі таблеток ацетазоламідом окрім діючої речовини використовуються такі допоміжні речовини: тальк, натрію крохмаль гліколят, крохмаль картопляний, гліцерин, магнію стеарат, лактози моногідрат, желатин. Всі вказані речовини інертні у хімічному відношенні один до одного, не утворюють комплексів з діючою речовиною і не розкладаються під час технологічного процесу. Ці речовини добре вивчені і

традиційно використовуються у складі таблетованих лікарських засобів, а також входять у перелік допоміжних речовин, дозволених для застосування у виробництві лікарських препаратів в Україні [5].

Результати та їх обговорення

Технологія отримання препарату опрацьована двома технологічними методами: методом прямого пресування та методом вологої грануляції.

Склади таблеток ацетазоламідом наведені у табл. 3 і 4. Технологічний процес проводили наступним чином: зважували і просіювали ацетазоламід, крохмаль картопляний, натрію крохмаль гліколят. Усі зазначені речовини змішували до однорідності, опудрювали тальком і проводили таблетування на таблетковому пресі з діаметром пуансону 8 мм. Таблетки рівномірного білого кольору, добре пресуються, мають гладку поверхню, без вкраплень та подряпин з рівною роздільною рисою.

Технологічний процес проводили наступним чином: зважували і просіювали ацетазоламід, лактози моногідрат, крохмаль картопляний, натрію крохмаль гліколят. Усі зазначені речовини змішували до однорідності; зволожували 5% водним розчином желатину у гліцерині, гранулювали і сушили в сушильній шафі при температурі 70°C протягом 40 хв. Проводили суху грануляцію, опудрювали магнію стеаратом і таблетували.

Отримані таблетки відповідають вимогам ДФУ до даного виду лікарських препаратів.

Показники якості отриманих таблеток у порівнянні з показниками якості референтного препарату наведені в табл. 5.

З наведених даних можна зробити висновок, що розроблені склади таблеток відповідають усім вимогам ДФУ. Одержані таблетки можуть бути використані для подальших аналітичних та фармакологічних досліджень.

ВИСНОВКИ

1. Обґрунтовано склад допоміжних речовин для отримання таблеток ацетазоламідом по 100 мг для застосування у педіатрії з виготовленням ме-

Таблиця 5

Показники якості таблеток ацетазоламідом і референтного препарату

Показники	Значення показників		
	референтний препарат "Діакарб", 250 мг	ацетазоламід, таблетки по 100 мг (склад №1)	ацетазоламід, таблетки по 100 мг (склад №2)
Опис	Таблетки плоско-циліндричної форми з фаскою і рисою білого або майже білого кольору	Таблетки плоско-циліндричної форми з фаскою і рисою білого або майже білого кольору	Таблетки плоско-циліндричної форми з фаскою і рисою білого або майже білого кольору
Геометричні параметри, мм	діаметр — 9,024 висота — 3,200	діаметр — 8,043 висота — 2,850	діаметр — 8,050 висота — 2,800
Маса таблеток, г	0,2976	0,204	0,200
Розпадання, хв	10	5	3
Стираність, %	0,10	0,78	0,56
Стійкість до роздавлювання, Н	min 75,8 max 93,9	min 30,2 max 37,5	min 40,5 max 45,7

тоту прямого пресування та вологого гранулювання. Перелік допоміжних речовин відповідає складу препаратів: “Діакарб”-генерик (Фармацевтичний завод “Польфарма” С.А., Польща) та “Діамокс”- бренд (“Віт — Айерст” і “Фармацевтикал, Інк”, Канада і США).

2. Скорегована доза діючої речовини і кількісний склад використаних допоміжних речовин, що дозволило одержати необхідні за технологічними властивостями таблеткові маси і готові таблетки.

3. Розроблена ресурсоощадна економічно вигідна технологія отримання таблеток ацетазоламиду по 100 мг методом прямого пресування. Вибрані оптимальні технологічні параметри процесу, визначені критичні точки і стадії.

4. Напрацьовані експериментальні лабораторні серії таблеток ацетазоламиду по 100 мг з використанням обох технологій для проведення подальших аналітичних, фармакологічних і мікробіологічних досліджень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бурд Г.С. //Журн. невропатии и психиатрии. — 1995. — Т. 95, №3. — С. 4-12.
2. Дзяк Л.А., Зенков Л.Р., Кириченко А.Г. Эпилепсия. — К.: Книга-плюс, 2001. — 168 с.
3. Державна фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”. — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
4. Компендіум 2008 — лікарські препарати. У 2-х т. / За ред. В.М.Коваленко, О.П.Вікторова. — К.: Моріон, 2008. — Т. 1. — 1128 с.; Т. 2. — 1126 с.
5. Перелік допоміжних речовин, дозволених для застосування у виробництві лікарських засобів, що реєструються в Україні: Наказ МОЗ №8 від 15.01.2003 р. — К., 2003. — 47 с.
6. Цимбалюк В.І., Лапоногов О.А., Костюк К.Р. // Укр. мед. часопис. — 1998. — Т. 4, №6. — 5, 16 с.
7. Eur. Pharmacopoeia. — 5-th ed. — Strasbourg: Council of Europe, 2005. — 912 p.
8. Elwidge A.R., Branch C.H., Thompson G.B. // J. of Neurosurgery. — 1957. — Vol. 14, №6. — P. 627-629.
9. Hauser W.A., Anderson V.E. Genetic considerations in convulsus disorders in children / Handbook of pediatric epilepsy. Ed. J.V.Murphy, Dehkharghani. — New York: Dekker, 1992. — 375 p.
10. Luders H., Wyllie E., Rothner D.A. et al. // Brain Dev. — 1989. — Vol. 11. — P. 98-101.
11. Ropper A.H., Rockoff M.A. Physiology and Clinical Aspects of Raised Intracranial Pressure. In: Neurological and Neurosurgical Intensive Care (ed. A.H.Ropper). — N.Y.: Raven Press, 1993. — 403 p.
12. United States Pharmacopoeia and the National Formulary (USP30/NF25). — Rockville: The United States Pharmacopoeia Convention Inc., 2007. — 3502 p.
13. Wallace S.J., Farrell K. Epilepsy in children. — London: Arnold Press, 2004. — 534 с.
14. White D.P., Zwillich C.W., Pickett C.K. et al. // Archives of Internal Medicine. — 1982. — Vol. 142, №10. — P. 1816-1819.

УДК 615.453.6

ВЫБОР ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ ДЕТСКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ АЦЕТАЗОЛАМИДА
Е.М.Безчаснюк, А.В.Улесов, Л.Г.Хомякова, Л.В.Яковлева,
О.Н.Шаповал, С.В.Русанова

Проведены исследования по созданию детской лекарственной формы — таблеток ацетазоламида по 100 мг и разработанная технология их получения. Изучены фармакотехнологические показатели субстанции и некоторые показатели качества таблеток.

UDC 615.453.6

THE CHOICE OF THE TECHNOLOGY OF THE MEDICINAL FORM OF ACETAZOLAMIDE FOR CHILDREN
O.M.Bezchasnyuk, O.V.Ulesov, L.G.Khomyakova, L.V.Yakovleva,
O.M.Shapoval, S.V.Rusanova

Scientific research for creating a medicinal form (acetazolamide tablets 100 mg) for children has been carried out and the technology of its manufacturing has been developed. The pharmacotechnological indices of the substance and indices of the tablets quality have been studied.

СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН

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

УДК 54.057:542.951.1:547.831.9:615.28:616.441

СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ БЕНЗИЛАМІДІВ 1-R-4-ГІДРОКСИ-2-ОКСО-1,2-ДИГІДРОХІНОЛІН-3-КАРБОНОВИХ КИСЛОТ

М.Ю.Голік, І.В.Українець, В.М.Кравченко, О.В.Колісник

Національний фармацевтичний університет

З метою виявлення нових біологічно активних речовин хінолонового ряду здійснено синтез бензиламідів 1-R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот. Вивчені діуретичні та протизапальні властивості одержаних сполук, обговорюються виявлені закономірності зв'язку "структура — активність".

Діуретики є відносно новими синтетичними лікарськими засобами — історія їх систематичного вивчення налічує всього біля 50 років. Основним призначенням препаратів цієї фармакологічної групи були і залишаються дотепер набряки ниркового, серцевого та печінкового походження [4, 9, 12, 13, 16, 21]. Проте останнім часом все більшу увагу лікарів стали привертати і такі, поки що незвичні області практичного застосування діуретиків, як трансплантологія [11], лікування глаукоми [8], муковісцидозу [10], нецукрового діабету [14], епілепсії [15], бактеріальних інфекцій [20], онкологічних [6] та інших захворювань. Зараз навіть швидкий поверхневий перегляд наукової літератури дозволяє прослідкувати чітку і постійно зростаючу тенденцію до розширення переліку показань до клінічного використання сечогінних засобів. Разом з тим, на світовому фармацевтичному ринку вже давно не з'являлись нові класи діуретиків, хоча необхідність в таких розробках настільки очевидна, що навіть не потребує якогось особливого обґрунтування.

Нещодавно сполуки, здатні активно посилювати сечовивідну функцію нирок, були виявлені нами серед амідованих похідних 1-гідрокси-3-оксо-5,6-дигідро-3H-піроло[3,2,1-ij]хінолін-2-карбоної кислоти загальної формули **1** [2, 18], хоча до цього даний вид фармакологічної активності для хінолінів взагалі вважався нехарактерним (схема 1).

Зацікавившись цим фактом, ми продовжили пошук потенційних діуретиків у ряду хінолін-3-

карбоксамідів, для чого на основі 3-етоксикарбонілзаміщених хінолінів **2** здійснили синтез та вивчили біологічні властивості великої серії дещо простіших за хімічною будовою від зазначених вище піролохінолінів **1** бензиламідів 1-R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот (**За-я**) (схема 2).

Враховуючи погану розчинність більшості N-R-амідів **За-я** у спиртах, амідування етилових естерів **2** відповідними бензиламидами краще проводити у киплячому ДМФА, який забезпечує перебіг реакції без ускладнень і одночасно високі виходи та чистоту кінцевих продуктів. Всі одержані таким чином бензиламиди **За-я** являють собою безбарвні кристалічні речовини з чіткими температурами плавлення, при кімнатній температурі помірно розчинні в ДМФА та ДМСО, мало розчинні в спиртах і практично нерозчинні у воді (табл. 1).

Для підтвердження їх структури використані елементний аналіз (табл. 1) та спектроскопія ЯМР ^1H , яка дозволяє легко ідентифікувати всі протонні функціональні групи. Зазначимо, що "ароматична" ділянка кожного спектра при цьому нами охарактеризована за цілком достатньою для характеристики синтезованих речовин спрощеною схемою — одним складним мультиплетом загальної інтегральної інтенсивності (табл. 2). Однак при необхідності можна зробити конкретні віднесення сигналів практично усіх ароматичних протонів. Виключення складають лише протони у

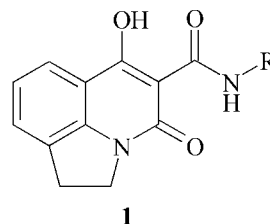
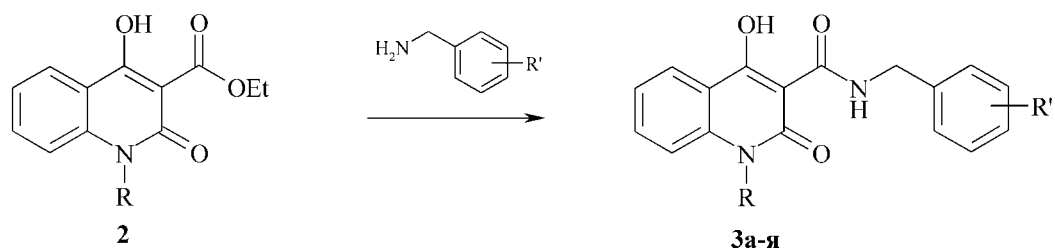


Схема 1



- 3:** а R = H, R' = 4-Me; б R = H, R' = 2-OMe; в R = H, R' = 4-OMe; г R = H, R' = 3,4-(OMe)₂;
 д R = Me, R' = H; е R = Me, R' = 4-Me; ж R = Me, R' = 2-OMe; з R = Me, R' = 4-OMe;
 и R = Me, R' = 3,4-(OMe)₂; і R = Et, R' = H; к R = Et, R' = 4-Me; л R = Et, R' = 2-OMe;
 м R = Et, R' = 4-OMe; н R = Et, R' = 3,4-(OMe)₂; о R = All, R' = H; п R = Pr, R' = H;
 р R = Pr, R' = 4-Me; с R = Pr, R' = 2-OMe; т R = Pr, R' = 4-OMe; у R = Pr, R' = 3,4-(OMe)₂;
 ф R = Bu, R' = H; х R = Bu, R' = 4-Me; ц R = Bu, R' = 2-OMe; ч R = Bu, R' = 4-OMe;
 ш R = Bu, R' = 3,4-(OMe)₂; щ R = C₅H₁₁, R' = H; ю R = *i*-C₅H₁₁, R' = H; я R = C₆H₁₃, R' = H

Схема 2

Таблиця 1

Характеристики бензиламідів 3а-я

Сполука	Емпірична формула	Т.пл., °С	Знайдено, %			Вирахувано, %			Вихід, %
			С	Н	N	С	Н	N	
3а	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₃	220-222	70,22	5,30	8,98	70,12	5,23	9,09	96
3б	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₄	227-229	66,75	5,09	8,73	66,66	4,97	8,64	92
3в	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₄	251-253	66,77	5,12	8,57	66,66	4,97	8,64	95
3г	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₅	240-242	64,31	5,03	8,04	64,40	5,12	7,91	93
3д	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₃	156-158	70,05	5,31	8,98	70,12	5,23	9,09	95
3е	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₃	134-136	70,87	5,54	8,57	70,79	5,63	8,69	95
3ж	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₄	141-143	67,55	5,42	8,36	67,45	5,36	8,28	90
3з	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₄	129-131	67,40	5,28	8,21	67,45	5,36	8,28	94
3и	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₅	144-146	65,13	5,38	7,52	65,21	5,47	7,60	91
3і	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₃	126-128	70,70	5,54	8,76	70,79	5,63	8,69	96
3к	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₃	111-113	71,53	6,10	8,25	71,41	5,99	8,33	93
3л	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₄	138-140	68,28	5,81	8,07	68,17	5,72	7,95	90
3м	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₄	125-127	68,22	5,78	7,90	68,17	5,72	7,95	94
3н	C ₂₁ H ₂₂ N ₂ O ₅	128-130	66,07	5,92	7,25	65,96	5,80	7,33	89
3о	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₃	93-95	71,73	5,34	8,29	71,84	5,43	8,38	92
3п	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₃	119-121	71,33	5,87	8,38	71,41	5,99	8,33	94
3р	C ₂₁ H ₂₂ N ₂ O ₃	106-108	72,08	6,40	8,12	71,98	6,33	7,99	91
3с	C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₄	132-134	68,75	5,96	7,72	68,84	6,05	7,65	88
3т	C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₄	85-87	68,91	5,95	7,58	68,84	6,05	7,65	93
3у	C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₅	90-92	66,76	6,23	7,15	66,65	6,10	7,07	89
3ф	C ₂₁ H ₂₂ N ₂ O ₃	115-117	71,90	6,27	7,87	71,98	6,33	7,99	90
3х	C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₃	94-96	72,42	6,53	7,59	72,51	6,64	7,69	92
3ц	C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₄	83-85	69,54	6,46	7,27	69,46	6,36	7,36	87
3ч	C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₄	81-83	69,56	6,42	7,28	69,46	6,36	7,36	89
3ш	C ₂₃ H ₂₆ N ₂ O ₅	114-116	67,21	6,27	6,74	67,30	6,38	6,82	85
3щ	C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₃	77-79	72,45	6,53	7,56	72,51	6,64	7,69	88
3ю	C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₃	64-66	72,62	6,73	7,58	72,51	6,64	7,69	90
3я	C ₂₃ H ₂₆ N ₂ O ₃	49-51	73,08	7,04	7,51	72,99	6,92	7,40	84

Таблиця 2

Спектри ЯМР ¹ бензиламідів За-я

Сполука	Хімічні зсуви, δ, м.д.					
	4-ОН (1H, с)	NHCH ₂ (1H, τ)	H аром. (м)	NHCH ₂ (2H, д)	R' (3H, с)	R
За	16,98	10,61	8,00-7,09 (8H)	4,57	2,33 (4'-Me)	11,70 (1H, с, NH)
Зб	17,05	10,69	7,99-6,88 (8H)	4,60	3,90 (2'-OMe)	11,68 (1H, с, NH)
Зв	17,00	10,58	8,00-6,82 (8H)	4,55	3,79 (4'-OMe)	11,71 (1H, с, NH)
Зг	16,91	10,60	8,00-6,80 (7H)	4,53	3,82 (3'-OMe) 3,80 (4'-OMe)	11,70 (1H, с, NH)
Зд	17,17	10,66	8,07-7,26 (9H)	4,57	Див. H аром.	3,64 (3H, с, NMe)
Зе	17,16	10,64	8,13-7,11 (8H)	4,58	2,32 (4'-Me)	3,65 (3H, с, NMe)
Зж	17,28	10,71	8,11-6,85 (8H)	4,60	3,91 (2'-OMe)	3,67 (3H, с, NMe)
Зз	17,19	10,62	8,15-6,83 (8H)	4,56	3,80 (4'-OMe)	3,64 (3H, с, NMe)
Зи	17,20	10,64	8,17-6,80 (7H)	4,53	3,83 (3'-OMe) 3,80 (4'-OMe)	3,66 (3H, с, NMe)
Зі	17,18	10,69	8,09-7,25 (9H)	4,58	Див. H аром.	4,29 (2H, к, NCH ₂); 1,21 (3H, τ, Me)
Зк	17,11	10,62	8,12-7,10 (8H)	4,59	2,33 (4'-Me)	4,30 (2H, к, NCH ₂); 1,32 (3H, τ, Me)
Зл	17,23	10,70	8,16-6,89 (8H)	4,61	3,94 (2'-OMe)	4,31 (2H, к, NCH ₂); 1,30 (3H, τ, Me)
Зм	17,16	10,63	8,13-6,84 (8H)	4,54	3,80 (4'-OMe)	4,29 (2H, к, NCH ₂); 1,30 (3H, τ, Me)
Зн	17,17	10,61	8,19-6,81 (7H)	4,54	3,81 (3'-OMe) 3,79 (4'-OMe)	4,31 (2H, к, NCH ₂); 1,30 (3H, τ, Me)
Зо	17,32	10,69	8,14-7,20 (9H)	4,59	Див. H аром.	5,91 (1H, м, CH=CH ₂); 5.13 (1H, д, NCH ₂ CH=CH- <i>cis</i>); 5.00 (1H, д, NCH ₂ CH=CH- <i>trans</i>); 4,89 (2H, м, NCH ₂)
Зп	17,24	10,73	8,08-7,26 (9H)	4,60	Див. H аром.	4,22 (2H, τ, NCH ₂); 1,63 (2H, м, CH ₂ Me); 0,97 (3H, τ, Me)
Зр	17,15	10,69	8,16-7,12 (8H)	4,59	2,32 (4'-Me)	4,19 (2H, τ, NCH ₂); 1,72 (2H, м, CH ₂ Me); 1,06 (3H, τ, Me)
Зс	17,12	10,71	8,11-6,90 (8H)	4,62	3,95 (2'-OMe)	4,20 (2H, τ, NCH ₂); 1,70 (2H, м, CH ₂ Me); 1,04 (3H, τ, Me)
Зт	17,19	10,63	8,14-6,85 (8H)	4,55	3,79 (4'-OMe)	4,20 (2H, τ, NCH ₂); 1,72 (2H, м, CH ₂ Me); 1,02 (3H, τ, Me)
Зу	17,18	10,62	8,15-6,82 (7H)	4,52	3,82 (3'-OMe) 3,80 (4'-OMe)	4,21 (2H, τ, NCH ₂); 1,74 (2H, м, CH ₂ Me); 1,03 (3H, τ, Me)
Зф	17,21	10,70	8,10-7,24 (9H)	4,58	Див. H аром.	4,25 (2H, τ, NCH ₂); 1,60 (2H, кв, NCH ₂ -CH ₂); 1,39 (2H, м, CH ₂ Me); 0,90 (3H, τ, Me)
Зх	17,12	10,67	8,12-7,10 (8H)	4,60	2,33 (4'-Me)	4,22 (2H, τ, NCH ₂); 1,69 (2H, кв, NCH ₂ -CH ₂); 1,50 (2H, м, CH ₂ Me); 1,00 (3H, τ, Me)
Зц	17,25	10,69	8,15-6,86 (8H)	4,61	3,92 (2'-OMe)	4,24 (2H, τ, NCH ₂); 1,70 (2H, кв, NCH ₂ -CH ₂); 1,50 (2H, м, CH ₂ Me); 1,01 (3H, τ, Me)
Зч	17,19	10,60	8,18-6,83 (8H)	4,57	3,80 (4'-OMe)	4,21 (2H, τ, NCH ₂); 1,68 (2H, кв, NCH ₂ -CH ₂); 1,49 (2H, м, CH ₂ Me); 1,00 (3H, τ, Me)
Зш	17,16	10,62	8,17-6,84 (7H)	4,54	3,82 (3'-OMe) 3,80 (4'-OMe)	4,22 (2H, τ, NCH ₂); 1,71 (2H, кв, NCH ₂ -CH ₂); 1,50 (2H, м, CH ₂ Me); 1,00 (3H, τ, Me)
Зщ	17,13	10,60	8,14-7,25 (9H)	4,57	Див. H аром.	4,27 (2H, τ, NCH ₂); 1,64 (2H, кв, NCH ₂ -CH ₂); 1,36 (4H, м, (CH ₂) ₂ Me); 0,88 (3H, τ, Me)
Зю	17,22	10,71	8,11-7,26 (9H)	4,59	Див. H аром.	4,31 (2H, τ, NCH ₂); 1,75 (1H, м, CH); 1,52 (2H, к, NCH ₂ CH ₂); 0,99 (6H, д, 2CH ₃)
Зя	17,18	10,64	8,12-7,27 (9H)	4,60	Див. H аром.	4,32 (2H, τ, NCH ₂); 1,73 (2H, кв, NCH ₂ -CH ₂); 1,40 (6H, м, (CH ₂) ₃ Me); 0,96 (3H, τ, Me)

Таблиця 3
Біологічні властивості синтезованих сполук

Сполука	Діуретична активність		Протизапальна активність	
	об'єм виділеної сечі, мл	% до контролю*	величина набряку, у.о.	% до контролю*
За	1,90±0,22	-24	1,41±0,06	-35
Зб	1,85±0,18	-26	2,07±0,23	-5
Зв	2,80±0,24	+12	1,53±0,21	-29
Зг	1,92±0,20	-23	2,24±0,16	+3
Зд	2,30±0,24	-8	2,05± 0,12	-6
Зе	2,00±0,17	-20	1,52±0,20	-28
Зж	2,08±0,14	-17	1,94±0,23	-11
Зз	2,60±0,21	+4	1,61±0,17	-26
Зи	1,97±0,25	-21	2,09±0,21	-4
Зі	3,05±0,22	+22	2,03±0,15	-7
Зк	2,12±0,13	-16	1,96±0,26	-10
Зл	3,10±0,17	+24	2,07±0,20	-5
Зм	2,21±0,23	-12	1,33±0,03	-39
Зн	1,80±0,12	-28	2,20±0,21	+6
Зо	2,32±0,31	-7	2,43±0,13	+11
Зп	3,28±0,26	+31	1,78±0,09	-18
Зр	1,87±0,19	-25	2,67±0,26	+22
Зс	1,95±0,27	-22	1,86±0,03	-14
Зт	1,50±0,24	-40	2,30±0,25	+5
Зу	3,28±0,21	+31	2,16±0,09	-1
Зф	3,60±0,27	+44	1,67±0,07	-24
Зх	2,11±0,18	-16	2,03±0,09	-7
Зц	2,18±0,21	-13	1,78±0,14	-18
Зч	2,73±0,23	+9	1,46±0,12	-33
Зш	2,00±0,16	-20	1,98±0,09	-9
Зщ	3,68±0,32	+48	1,78±0,07	-18
Зю	4,11±0,30	+64	2,05±0,04	-6
Зя	3,31±0,25	+33	1,87±0,12	-14
Гіпотіазид	3,77±0,28	+51	—	—
Ортофен	—	—	1,24±0,05	-43
Контроль	2,49±0,21	—	2,18±0,11	—

* — “+” — посилення; “—” — пригнічення діурезу чи карагенінового набряку по відношенню до контролю, прийнято за 100%.

положеннях 6 та 4 хіолонового і фенільного фрагментів відповідно 2-метоксибензиламідів **Зб, ж, л, с, ц**. Присутність в молекулах цих сполук двох однотипних ABCD-спінових систем призводить до збігу резонансних частот зазначених протонів, внаслідок чого їх сигнали надто щільно наклада-

ються один на одного, що й унеможлиблює конкретну інтерпретацію (принаймні без застосування спеціальних прийомів ЯМР).

Вплив одержаних бензиламідів 1-*R*-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот (**За-я**) на сечовивідну функцію нирок вивчали на безпородних білих щурах вагою 180-200 г за стандартною методикою [5]. Досліджувані сполуки вводились перорально в дозі 20 мг/кг у вигляді тонкої водної суспензії, стабілізованої твіном-80. Як препарат порівняння використовували гіпотіазид [4] у його ефективній дозі (40 мг/кг), діурез реєстрували через 4 год.

Порівняльний аналіз одержаних експериментальних даних (табл. 3) з результатами аналогічних випробувань відповідних *N-R*-амідів 1-гідрокси-3-оксо-5,6-дигідро-3*H*-піроло[3,2,1-*ij*]хінолін-2-карбонової кислоти [2, 18] дозволяє зробити висновки, що перехід від трициклічних піролохінолінів **1** до біциклічних хінолонів **За-я** у цілому супроводжується спадом діуретичних властивостей. Так, зокрема, всі без винятку 4-метилзаміщені похідні **За, е, к, р, х** виявили помірний антидіуретичний ефект. Пригнічення сечовидлення спостерігається і серед більшості представників групи моно- та диметоксибензиламідів, хоча у випадку піролохінолінів **1** найбільш активними завжди були саме 4-метоксипохідні. Досить виражені діуретичні властивості продемонстрували лише незаміщені у бензильному фрагменті сполуки — **Зп, щ, я** і особливо бензиламід 1-ізоаміл-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти (**Зю**), який за специфічною активністю перевищує один з найбільш вживаних діуретиків гіпотіазид у вдвічі нижчій дозі.

Теоретичною передумовою до вивчення протизапальних властивостей синтезованих нами бензиламідів **За-я** послугувала здатність 4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот, їх етилових естерів [1] та гетариламідів [17, 19] активно пригнічувати запальну реакцію організму, в тому числі і на введення карагеніну [7]. Випробування проведені за відомою методикою [3] на білих безпородних щурах вагою 180-200 г саме на моделі карагенінового набряку. Запалення викликали шляхом субплантарного введення в одну із задніх лап 0,1 мл 1%-ної водної суспензії карагеніну. Бензиламідів **За-я** вводили внутрішньошлунково у вигляді тонкої водної суспензії, стабілізованої твіном-80, в дозі 8 мг/кг (ефективна доза препарату порівняння — ортофену) за 1 год до ін'єкції карагеніну. Активність досліджуваних сполук оцінювали через 2 год (максимум розвитку викликаного карагеніном набряку) онкометрично. З наведених у табл. 3 даних видно, що в основному антиексудативну дію бензиламідів 1-*R*-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот (**За-я**) можна кваліфікувати як слаб-

ко виражену, причому в окремих випадках (наприклад, 4-метилзаміщений амід **Зр**) спостерігається навіть досить виражений прозапальний ефект.

Експериментальна частина

Спектри ЯМР ^1H синтезованих речовин заєреєстровані на приладі Bruker AC-300 (робоча частота складає 300 МГц). В усіх випадках розчинник $\text{DMSO-}d_6$, внутрішній стандарт — ТМС.

Бензиламиди 1-R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот (За-я). Загальна методика одержання. До розчину 0,01 Моль етилового ефіру **2** в 20 мл ДМФА додають 0,011 Моль відповідного бензиламіну і кип'яють зі зворотним холодильником протягом 2 год. Реакційну суміш охолоджують, додають 100 мл холодної води і підкислюють HCl до $\text{pH} \approx 4,5$. Осад аміду **3** від-

фільтрують, промивають холодною водою, сушать. Кристалізують з ДМФА або з етанолу (1-N-гексилзаміщений бензиламід **Зя**).

ВИСНОВКИ

1. Запропоновано препаративний спосіб одержання та здійснено синтез великої серії бензиламідів 1-R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот, структура яких доведена за допомогою спектроскопії ЯМР ^1H .

2. Вивчено вплив усіх синтезованих речовин на сечовивідну функцію нирок та на розвиток експериментального карагенінового набряку. Виявлені цікаві структурно-біологічні закономірності, які можуть бути використані у подальшому цілеспрямованому пошуку потенційних діуретичних засобів хінолонового ряду.

ЛІТЕРАТУРА

1. Безуглий П.А., Українець І.В., Трескач В.І. та др. // *Хим.-фарм. журн.* — 1992. — Т. 26, №2. — С. 33-35.
2. Березнякова Н.Л., Моспанова О.В., Українець І.В., Горохова О.В. // *ЖОФХ.* — 2007. — Т. 5, вип. 4 (20). — С. 49-53.
3. Дрогозов С.М., Зупанець І.А., Мохорт М.А. та ін. *Експериментальне (доклінічне) вивчення фармакологічних речовин, які пропонуються як нестероїдні протизапальні засоби / Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рекомендації; за ред. член-кор. АМН України О.В. Стефанова.* — К.: Авіценна, 2001. — С. 292-306.
4. Машковський М.Д. *Лекарственные средства.* — М.: РИИ “Новая волна”: Издатель Умеренков, 2009. — С. 498-514.
5. Сернов Л.Н., Гацура В.В. *Элементы экспериментальной фармакологии.* — М.: Медицина, 2000. — С. 103-104.
6. Aizawa S., Ookawa K., Kudo T. et al. // *Cancer Sci.* — 2003. — Vol. 94, №10. — P. 886-393.
7. Collin X., Robert J.M., Duflos M. et al. // *J. Pharm. Pharmacol.* — 2001. — Vol. 53, №3. — P. 417-423.
8. Synkowska G., Synkowski T., Al-Ghananeem A.M. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2005. — Vol. 15, №15. — P. 3524-3527.
9. De Luca G., Santagostino M., Secco G.G. et al. // *J. Thromb. Thrombolysis.* — 2010. — Vol. 30, №4. — P. 426-433.
10. Faurisson F., Dessanges J.F., Grimfeld A. et al. // *Respiration.* — 1995. — Vol. 62, Suppl. 1. — P. 13-18.
11. Fernandez-Fresnedo G., Gago-Fraile M., Gomez-Alamillo C. et al. // *Transplant. Proc.* — 2010. — Vol. 42, №8. — P. 2908-2909.
12. Hassan Y., Al-Ramahi R.J., Aziz N.A., Ghazali R. // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* — 2010. — Vol. 48, №9. — P. 571-57.
13. Jentzer J.C., Dewald T.A., Hernandez A.F. // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2010. — Vol. 56, №19. — P. 1527-1534.
14. Kintscher U., Bramlage P., Paar W.D. et al. // *Cardiovasc. Diabetol.* — 2007. — №6. — P. 12.
15. Margineanu D.G., Klitgaard H. // *Epilepsy Res.* — 2006. — Vol. 69, №2. — P. 93-99.
16. Safar M.E., Jankowski P. // *Expert Opin. Pharmacother.* — 2010. — Vol. 11, №16. — P. 2625-2634.
17. Ukrainets I.V., Gorokhova O.V., Taran S.G., Turov A.V. // *Chem. Heterocycl. Comp.* — 1994. — Vol. 30, №10. — P. 1211-1213.
18. Ukrainets I.V., Mospanova E.V., Berезнякова N.L., Naboka O.I. // *Chem. Heterocycl. Comp.* — 2007. — Vol. 43, №12. — P. 1532-1539.
19. Ukrainets I.V., Taran S.G., Evtifeeva O.A., Turov A.V. // *Chem. Heterocycl. Comp.* — 1993. — Vol. 29, №8. — P. 938-940.
20. Unuigbe E.I., Ikhidero J., Ogbemudia A.O. et al. // *West Afr. J. Med.* — 2009. — Vol. 28, №6. — P. 397-399.
21. White W.B., Bresalier R., Kaplan A.P. et al. // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich).* — 2010. — Vol. 12, №10. — P. 765-775.

УДК 54.057:542.951.1:547.831.9:615.28:616.441
СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА БЕНЗИЛАМИДОВ 1-R-4-ГИДРОКСИ-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-3-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ
Н.Ю.Голик, И.В.Украинец, В.Н.Кравченко, Е.В.Колесник
С целью выявления новых биологически активных веществ хинолонового ряда осуществлен синтез бензиламидов 1-R-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот. Изучены диуретические и противовоспалительные свойства полученных веществ, обсуждаются обнаруженные закономерности связи “структура — активность”.

UDC 54.057:542.951.1:547.831.9:615.28:616.441
SYNTHESIS AND BIOLOGICAL PROPERTIES OF 1-R-4-HYDROXY-2-OXO-1,2-DIHYDROQUINOLINE-3-CARBOXYLIC ACIDS BENZYLAMIDES
M.Yu.Golik, I.V.Ukrainets, V.M.Kravchenko, O.V.Kolisnyk
To reveal new biologically active substances of quinolone series the synthesis of 1-R-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxylic acids benzylamides has been carried out. The diuretic and anti-inflammatory properties of the substances obtained have been studied and the regularities of the “structure — activity” relationship revealed are discussed.

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

УДК 547.857.4].057:615.011.4:615.015.4

СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ ІМІДАЗО[1,2-*f*]КСАНТИНІЛ-8-АЛКАНОВИХ КИСЛОТ

М.І.Романенко, Т.М.Рак, О.О.Мартинюк, Б.А.Самура, В.І.Корнієнко,
Б.О.Прийменко

Запорізький державний медичний університет

Розроблені препаративні методики синтезу раніше неописаних імідазо[1,2-*f*]ксантиніл-8-алканових кислот та їх солей, структура яких підтверджена методом ПМР-спектроскопії. Вивчена токсичність та діуретична дія синтезованих сполук.

Останнім часом активізувалися синтетичні дослідження з пошуку біологічно активних сполук (БАС) серед похідних ксантину. В патенті [18] описано, що 1,3,8- та 1,3,7,8-заміщені ксантину, які містять різноманітні замісники у бічних ланцюгах молекули, в тому числі оксадіазолу, виявляють гіполіпідемічну дію. Інші 1,3,7,8-тетразаміщені ксантини [17] можуть бути використані для лікування діабету, артритів тощо. Для регуляції рівня глюкози також можуть бути використані 1,3-дизаміщені 7-(бутен-2-іл-1)-8-піперазиноксантини [11, 16]. Повідомляється, що 7-піперазиноетилтеофіліни виявляють протизапальну дію [15]. Численні 1,3,7,8-тетразаміщені похідні ксантину [12, 14], які містять залишки гетероциклів у положеннях 7 та 8, є активними інгібіторами фосфодіестерази. Похідні 8-*N*-піперазиноксантину та інших поліметиленових аналогів є активними інгібіторами дипептидилпептидази IV [13]. 1-Заміщені теоброміну, що містять кетонну або спиртову групи використовуються для регуляції мікроциркуляції крові [4, 19]. Раніше нами було показано, що 8-*N*-піперазино- та 8-амінометилксантини виявляють антианафілактичну та діуретичну дію [5, 6]. Різноманітні конденсовані похідні ксантину [9, 10] виявляють діуретичну, гіпотензивну, антиалергічну дію.

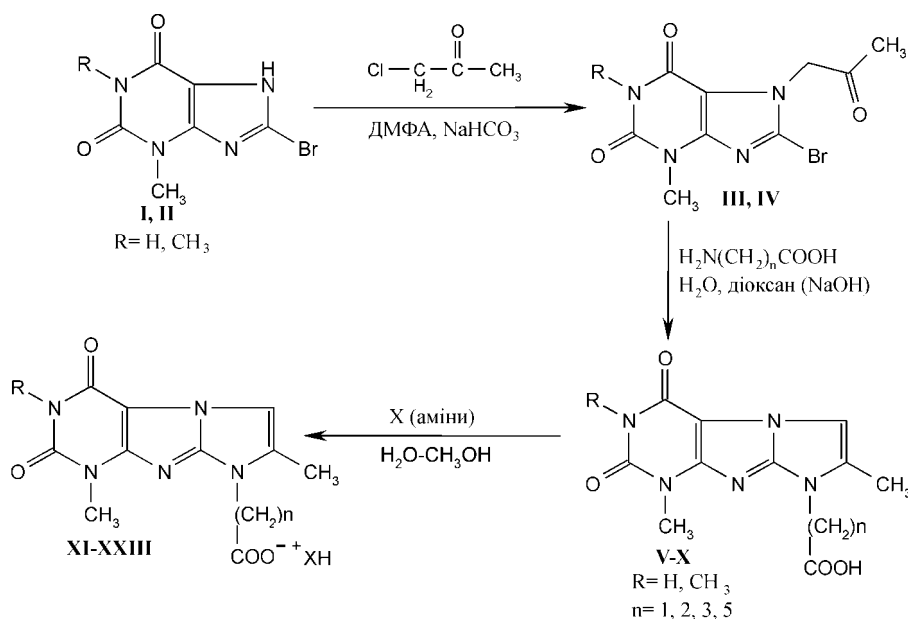
Вказане вище дозволяє стверджувати, що подальші дослідження з пошуку БАС серед похідних ксантину є актуальними та перспективними.

Метою даної роботи є розробка методів отримання імідазо[1,2-*f*]ксантиніл-8-алканових кислот, їх водорозчинних солей з органічними основами та вивчення їх фізико-хімічних і біологічних властивостей.

Для синтезу імідазоксантинів в якості вихідних сполук були взяті 8-бромо-3-метилксантин (I) [7] та 8-бромотеофілін (II) [8], взаємодією яких із хлорацетоном у диметилформаміді (ДМФА) в присутності еквімолярної кількості NaHCO₃ отримані відповідні 8-бромо-7-(2-оксопропіл)ксантини (III, IV) з високими виходами (схема).

Слід зазначити, що кетони (III, IV) були отримані раніше [3, 7] нагріванням калійних солей I та II із хлорацетоном в ДМФА. Запропонований нами метод простіший і не потребує попереднього синтезу калійних солей. Нами встановлено, що імідазо[1,2-*f*]ксантиніл-8-алканові кислоти утворюються з виходом 72-90% при нагріванні кетонів (III, IV) з надлишком відповідної амінокислоти та еквівалентною кількістю NaHCO₃ (по відношенню до амінокислоти) у суміші вода-діоксан. Факт циклізації бромоксантинів у похідні імідазо[1,2-*f*]ксантину однозначно підтверджують дані ПМР-спектроскопії (табл. 1). Так, у спектрах ПМР імідазоксантинів (V-X) на відміну від спектрів бромокетонів (III, IV) зникають сигнали метиленових протонів при 3,99-4,81 м.ч. та фіксуються синглети інтенсивністю в 1 протонну одиницю протонів у положенні 6 ароматичного імідазольного циклу в області 7,32-7,22 м.ч. Наявність метиленових протонів, зв'язаних з атомом нітрогену у положенні 8 (V, IX), підтверджують синглети при 4,81 та 4,83 м.ч. відповідно або триплети в межах 4,19-3,99 м.ч. Сигнали протонів метиленових груп, зв'язаних з групою COOH (VI-VIII, X), фіксуються в більш сильному полі також у вигляді триплетів в інтервалі 2,86-2,19 м.ч. У спектрах імідазоксантинів (V-VIII) також реєструються амідні протони урацілової частини молекули у вигляді синглетів при 10,79-10,46 м.ч. Розташування, інтенсивність та форма сигналів інших протонів повністю відповідає їх будові. Слід також зазначити, що протони карбоксигрупи резонують у вигляді малоінтенсивної поширеної смуги в області 13,4-11,92 м.ч.

Синтезовані імідазо[1,2-*f*]ксантиніл-8-алканові кислоти являють собою білі кристалічні сполу-



Схема

ки, нерозчинні у воді, розчинні в діоксані, ДМФА, водних розчинах основ, бурхливо реагують з розчином NaHCO₃, що можна використати для їх ідентифікації та очистки.

Оскільки імідазо[1,2-*f*]ксантиніл-8-алканові кислоти (V-X) являють значний інтерес як у синтетичному, так і в біологічному аспекті, нами були синтезовані їх водорозчинні солі з первинними та вторинними амінами (XI-XXIII). Оптимальною методикою синтезу солей (схема 1) є змішування кислоти та органічної основи в еквімолярних кількостях у середовищі вода-метанол з подальшим нагріванням до утворення розчинів. ПМР-спект-

ри солей XI-XXIII однозначно свідчать про будову катіонної та аніонної частин молекули (табл. 2).

Експериментальна хімічна частина

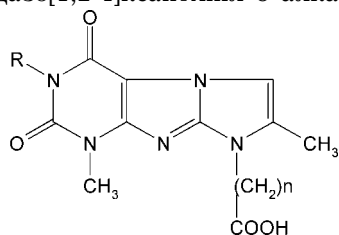
ПМР-спектри записані на приладі Bruker SF-400 (розчинник ДМСО-d₆ або ДМСО-d₆ + CDCl₄, внутрішній стандарт — ТМС). Елементний аналіз виконано на приладі Elementar Vario L cube.

Аналітичні дані сполук III-XXIII наведені в табл. 1-3.

Синтез 8-бромо-7-(2'-оксипропіл)ксантинів (III, IV). Суміш 0,2 Моль 8-бромо-3-метилксантину (теофіліну) (I, II), 17,5 мл (0,22 Моль) хлорацетону, 18,5 г (0,22 Моль) NaHCO₃ у 250 мл ДМФА

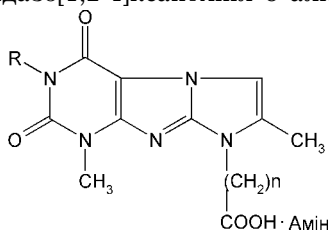
Таблиця 1

ПМР-спектри імідазо[1,2-*f*]ксантиніл-8-алканових кислот (V-X)



Сполука, №	R	n	δ, м.ч., TMC					Інші сигнали
			N ₃ H (с, 1H)	C ₆ H (с, 1H)	N ₈ CH ₂	N ₁ CH ₃ (с, 3H) N ₃ CH ₃ (с, 3H)	C ₇ CH ₃ (с, 3H)	
V	H	1	10,79	7,30	4,81 (с, 2H)	3,37	2,25	13,35 (пош. с, 1H)
VI	H	2	10,76	7,24	4,19 (т, 2H)	3,38	2,35	12,42 (пош. с, 1H); 2,86 (т, 2H)
VII	H	3	10,46	7,22	4,06 (т, 2H)	3,40	2,33 (м, 5H)+CH ₂	11,81 (пош. с, 1H); 2,06 (м, 2H)
VIII	H	5	10,77	7,26	3,99 (т, 2H)	3,36	2,30	11,92 (пош. с, 1H); 2,19 (т, 2H); 1,77 (м, 2H); 1,56 (м, 2H); 1,29 (м, 2H)
IX	CH ₃	1	—	7,32	4,83 (с, 2H)	3,41; 3,23	2,25	13,4 (пош. с, 1H)
X	CH ₃	2	—	7,27	4,19 (т, 2H)	3,43; 3,22	2,35	12,48 (пош. с, 1H); 2,87 (т, 2H)

ПМР-спектри солей імідазо[1,2-f]ксантиніл-8-алканових кислот (XI-XXIII)



Сполука, №	R	n	Амін	δ, м.ч., ТМС						
				N ₃ H (пош. с, 1H)	C ₆ H (с, 1H)	N ₈ CH ₂ (2H)	N ₁ CH ₃ N ₃ CH ₃ (с, 3H)	OCH ₂ (CH)	C ₇ CH ₃ (с, 3H)	Інші сигнали
XI	CH ₃	1	піролідин	—	7,26	4,32 (с)	3,41; 3,34	—	2,20	9,50 (пош. с, 2H); 3,05 (т, 4H); 1,80 (м, 4H)
XII	H	1	морфолін	10,73	7,23	4,45 (с)	3,35	3,72 (т, 4H)	2,22	3,0 (т, 4H)
XIII	H	1	піперидин	10,70	7,21	4,35 (с)	3,36	—	2,21	9,45 (пош. с, 2H); 2,95 (т, 4H); 1,64-1,54 (м, 6H)
XIV	H	1	4'-метил-піперидин	10,60	7,21	4,34 (с)	3,35	—	2,21	3,16 (м, 2H); 2,76 (м, 2H); 1,73-1,53 (м, 3H); 1,28 (м, 2H); 0,91 (д, 3H)
XV	CH ₃	1	4'-метил-піперидин	—	7,27	4,35 (с)	3,41; 3,23	—	2,20	9,47 (пош. с, 2H); 3,16 (м, 2H); 2,75 (м, 2H); 1,70-1,51 (м, 3H); 1,24 (м, 2H); 0,88 (д, 3H)
XVI	H	1	H ₂ NCH ₃	10,61	7,22	4,38 (с)	3,35	—	2,22	8,08 (пош. с, 2H); 2,38 (с, 3H)
XVII	H	1	H ₂ NC ₂ H ₅	10,70	7,21	4,38 (с)	3,35	—	2,21	8,12 (пош. с, 2H); 8,05 (пош. с, 2H); 2,79 (Кв, 2H); 1,14 (т, 3H)
XVIII	H	1	H ₂ N(CH ₂) ₂ OH	—	7,22	4,32 (с)	3,35	3,57 (м, 2H)	2,19	8,70 (пош. с, 2H); 2,81 (т, 2H)
XIX	H	1	H ₂ N(CH ₂) ₃ OC ₃ H ₇ -i	—	7,20	4,32 (с)	3,35	3,53 (м, 3H)	2,20	8,65 (пош. с, 2H); 2,78 (т, 2H); 1,72 (м, 2H); 1,07 (д, 6H)
XX	H	1	NN((CH ₂) ₂ OH) ₂	10,65	7,22	4,39 (с)	3,32	3,55 (т, 4H)	2,21	2,94 (т, 4H)
XXI	H	2	4'-метил-піперидин	—	7,24	4,13 (т)	3,36	—	2,32	3,09 (м, 2H); 2,68 (м, 2H); 2,52 (т, 2H); 1,70-1,48 (м, 3H); 1,18 (м, 2H); 0,86 (д, 3H)
XXII	H	2	NN((CH ₂) ₂ OH) ₂	—	7,25	4,13 (т)	3,36	3,56 (т, 4H)	2,32	2,82 (т, 4H); 2,62 (т, 2H)
XXIII	CH ₃	2	H ₂ N(CH ₂) ₂ OH	—	7,26	4,13 (т)	3,44; 3,21	3,54 (м, 2H)	2,35	2,81 (т, 2H); 2,60 (т, 2H)

кип'ять протягом 30 хв, охолоджують, розводять водою до 1 л, додають 5 мл 25% NH₄OH, осад відфільтровують, промивають водою, ізопропіловим спиртом та кристалізують із водного ДМФА.

Синтез імідазо[1,2-f]ксантиніл-8-алканових кислот (V-X). Суміш 0,01 Моль кетону III або IV, 0,03 Моль відповідної амінокислоти, 2,52 г (0,03 Моль) NaHCO₃, 40 мл води та 20 мл діоксану кип'ять протягом 3 год, охолоджують, додають 100 мл води і фільтрують. Фільтрат підкислюють HCl до pH=2. Осад відфільтровують, промивають водою.

На аналіз очищують методом переосадження із водного розчину NaHCO₃.

Солі імідазо[1,2-f]ксантиніл-8-алканових кислот (XI-XXIII). Суміш 0,01 Моль кислоти (V, VI, IX, X), 0,015 Моль відповідного аміну, 5 мл води та 20 мл метанолу або пропанолу-2 підігривають до утворення розчину і в гарячому стані фільтрують. Фільтрат випарюють у вакуумі при кімнатній температурі досуха, до залишку додають 50 мл ацетону, осад відфільтровують, промивають ацетоном, діетиловим етером, сушать.

Таблиця 3

Виходи та температури плавлення сполук III-XXIII

Сполука, №	Т.пл., °С	Вихід, %	Брутто-формула	Сполука, №	Т.пл., °С	Вихід, %	Брутто-формула
III	265-266	88,3	C ₉ H ₉ BrN ₄ O ₃	XIV	>310	81,5	C ₁₇ H ₂₄ N ₆ O ₄
IV	203-204	81,3	C ₁₀ H ₁₁ BrN ₄ O ₃	XV	280-282	77,8	C ₁₈ H ₂₆ N ₆ O ₄
V	>310	90,0	C ₁₁ H ₁₁ N ₅ O ₄	XVI	308-309	90,1	C ₁₂ H ₁₆ N ₆ O ₄
VI	>310	82,5	C ₁₂ H ₁₃ N ₅ O ₄	XVII	306-307	90,1	C ₁₃ H ₁₈ N ₆ O ₄
VII	275-277	79,5	C ₁₃ H ₁₅ N ₅ O ₄	XVIII	>310	86,4	C ₁₃ H ₁₈ N ₆ O ₅
VIII	248-249	84,1	C ₁₅ H ₁₉ N ₅ O ₄	XIX	290-292	81,0	C ₁₇ H ₂₆ N ₆ O ₅
IX	304-305	82,7	C ₁₂ H ₁₃ N ₅ O ₄	XX	220-221	90,9	C ₁₅ H ₂₂ N ₆ O ₆
X	291-292	72,1	C ₁₃ H ₁₅ N ₅ O ₄	XXI	>310	81,2	C ₁₈ H ₂₆ N ₆ O ₄
XI	277-279	80,0	C ₁₆ H ₂₂ N ₆ O ₄	XXII	201-202	74,3	C ₁₆ H ₂₄ N ₆ O ₆
XII	306-307	88,1	C ₁₅ H ₂₀ N ₆ O ₄	XXIII	305-306	79,2	C ₁₅ H ₂₂ N ₆ O ₅
XIII	>310	69,0	C ₁₆ H ₂₂ N ₆ O ₄				

Експериментальна біологічна частина

У результаті вивчення діуретичної дії аміних солей [1, 2] встановлено, що останні посилюють діурез на 27-96%, причому сполуки **XI**, **XII**, **XIV**, **XVI**, **XXI** активніші за гіпотіазид. Гостра токсичність знаходиться в межах 2250-5000 мг/кг. Сказане вище свідчить про значну перспективу пошуку нових нетоксичних діуретиків серед похідних імідазо[1,2-*f*]ксантину.

Дані елементного аналізу сполук **III-XXIII** відповідають розрахованим.

ВИСНОВКИ

1. Розроблено простий метод отримання 8-бромо-7-(2'-оксопропіл)ксантинів, імідазо[1,2-*f*]ксантиніл-8-алканових кислот та їх водорозчинних аміних солей.

2. Фармакологічні дослідження показали, що солі ксантиніл-8-алканових кислот малотоксичні та виявляють значну діуретичну дію.

ЛІТЕРАТУРА

1. Корнієнко В.І., Самура Б.А., Романенко М.І., Глуценко М.В. // Вісник фармації. — 2009. — №1 (57). — С. 67-70.
2. Корниенко В.И., Самура Б.А., Романенко Н.И., Глуценко М.В. // Запорожский мед. журн. — 2009. — №1. — С. 89-91.
3. Кочергин П.М., Линенко В.И., Ткаченко А.А. и др. // Хим.-фарм. журн. — 1971. — №2. — С. 22-26.
4. Машковский М.Д. Лекарственные средства. — Изд. 15-е, перераб., испр. и доп. — М.: ООО "Изд-во Новая Волна", 2005. — 1200 с.
5. Пат. України 42554, МПК С 07 D 473/04, С 07 D 473/06 / І.В.Федулова, М.І.Романенко, Л.В.Гладкова. — №2001042196. — Заявл.: 03.04.01. Опубл.: 15.10.01.
6. Пат. України 51062, МПК С 07 D 473/04, С 07 D 473/06 / І.В.Федулова, Е.С.Шевцов, Л.В.Гладкова. — №2001128949. — Заявл.: 24.12.01. Опубл.: 15.11.02.
7. Прийменко Б.А., Романенко Н.И., Гармаш С.Н. и др. // Укр. хим. журн. — 1985. — Т. 51, №6. — С. 660-663.
8. Хмелевский В.И., Павлова В.В., Дурницына О.И. // Мед. пром-сть СССР. — 1966. — Т. 20, №1. — С. 30-40.
9. Pat. 5270316 USA, A 61 K 31/52, C 07 D 487/14 / F.M.Suzuki, J.S.Shimada, T.S.Kuroda et al. — Appl. №599758, date of patent Dec. 14, 1993.
10. Pat. 6586429 B2 USA, C 07 D 487/14, C 07 D 513/14 / B.Gong, J.P.Klein, M.Coon. — Appl. №09/725016, date of patent July 1, 2003.
11. Pat. 2005/0187227 A1 USA, A 61 K 31/522, C 07 D 473/04 / F.Himmelsbach, E.Langkopf, M.Eckhardt et al. — Appl. №11/062518, date of patent Aug. 25, 2005.
12. Pat. 7019136 B2 USA, C 07 D 239/02 / G.Bhalay, S.P.Collingwood, R.A.Fairhurst et al. — Appl. №10/937639, date of patent Mar. 28, 2006.
13. Pat. 7074798 B2 USA, C 07 D 473/06, C 07 D 473/08 / S.Yoshikawa, E.Emori, F.Matsuura et al. — Appl. №10/374918, date of patent July 11, 2006.
14. Pat. 2008/0058354 A1 USA, C 07 D 473/02, A 61 K 31/522 / S.Chackalamannil, Y.Wang, C.D.Boyle. — Appl. №11/852638, date of patent Mar. 6, 2008.

15. Pat. 2008/0081816 A1 USA, A 61 K 31/522, C 07 D 473/04 / Ing-Jun Chen, Bin-Nan Wu, Jwu-Lai Yeh. — Appl. №11/538236, date of patent Apr. 3, 2008.
16. Pat. 2009/0093457 A1 USA, A 61 K 31/522, C 07 D 473/04 / F.Himmelsbach, E.Langkopf, M.Eckhardt et al. — Appl. №12/331720, date of patent Apr. 9, 2009.
17. Pat. 2009/0131432 A1 USA, A 61 K 31/522, C 07 D 473/04 / F.Himmelsbach, E.Langkopf, M.Eckhardt et al. — Appl. №12/355011, date of patent May 21, 2009.
18. Pat. 2009/0209561 A1 USA, A 61 K 31/522, C 07 D 473/04 / R.J.D.Hatley, I.L.Pinto. — Appl. №11/577763, date of patent Aug. 20, 2009.
19. Pat. 2009/0239886 A1 USA, A 61 K 31/522, C 07 D 473/04 / R.D.Tung, J.F.Liu, S.L.Harbeson. — Appl. №12/380579, date of patent Sept. 24, 2009.

УДК 547.857.4].057:615.011.4:615.015.4

СИНТЕЗ, ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ ИМИДАЗО[1,2-*f*]КСАНТИНИЛ-8-АЛКАНОВЫХ КИСЛОТ

Н.И.Романенко, Т.Н.Рак, О.А.Мартынюк, Б.А.Самура, В.И.Корниенко, Б.А.Прийменко

Разработаны препаративные методики синтеза неописанных ранее имидазо[1,2-*f*]ксантинил-8-алкановых кислот и их солей, структура которых подтверждена методом ПМР-спектроскопии. Изучена токсичность и диуретическое действие синтезированных соединений.

UDC 547.857.4].057:615.011.4:615.015.4

SYNTHESIS, PHYSICAL-CHEMICAL AND BIOLOGICAL PROPERTIES OF IMIDAZO[1,2-*f*]XANTHINYLYL-8-ALKANIC ACIDS DERIVATIVES

M.I.Romanenko, T.M.Rak, O.O.Martyniuk, B.A.Samura, V.I.Kornienko, B.O.Priyenko

The preparative methods of synthesis of imidazo[1,2-*f*]xanthynyl-8-alkanic acids derivatives and their salts previously unknown have been developed. The compounds obtained have been estimated using the PMR-spectroscopy. Toxicity and diuretic action of the compounds synthesized have been studied.

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

УДК 615.218.2:543.544.42

КОЛЬОРОВІ РЕАКЦІЇ І ТОНКОШАРОВА ХРОМАТОГРАФІЯ КЕТОТИФЕНУ

В.В.Болотов, Е.Ю.Ахмедов, Ю.О.Мирошніченко

Національний фармацевтичний університет
Донецький національний медичний університет ім. М.Горького

Вивчено кольорові реакції кетотифену із загальноалкалоїдними реактивами: кислотою сірчаною концентрованою, реактивом Маркі, реактивом Драгендорфа, розчином кобальту тіоціанату. Запропоновано реакцію на $=C=O$ групи з розчином 2,4-динітрофенілгідразину, з діазотованою сульфаніловою кислотою на групу $-CH_2-C=O$ та реакцію з модифікованим реактивом Маркі. Вивчено поведінку кетотифену методом ТШХ в 14 стандартних системах розчинників.

Кетотифен (задитен) — 4,9-дигідро-4-(1-метил-4-піперидилден-10Н)-бензо[4,5]-циклогепта [1,2-б]тіофен-10-ону гідрофумарат виявляє протиалергійну активність та застосовується для лікування бронхіальної астми, алергійних бронхітів, сінної лихоманки, алергійних ринітів, алергійних шкірних реакцій. Проте потрібно зазначити, що препарат може чинити седативну дію, посилює дію снодійних та седативних препаратів і алкоголю [1, 4, 5]. Відомі випадки отруєнь цим препаратом, проте методи його хіміко-токсикологічного аналізу розроблено недостатньо (схема) [6-9].

У літературі [5] наведені результати деяких кольорових реакцій кетотифену з реактивами, що застосовують в аналізі алкалоїдів, а також дані щодо використання хроматографії в тонких шарах сорбенту (ТШХ) при аналізі біологічних об'єктів на наявність кетотифену. Наведені в зазначеній літературі кольорові реакції на кетотифен неспецифічні; крім того, деякі з них (з реактивом Маркі, реактивом Манделіна) ми не змогли відтворити.

Стосовно досліджень методом ТШХ слід зазначити відсутність даних відносно поведінки кетотифену в стандартних системах розчинників, рекомендованих Міжнародним комітетом з систематичного токсикологічного аналізу Міжнародної асоціації судових токсикологів [2].

У зв'язку з цим у даній роботі поставлено за мету розробити більш специфічні кольорові реакції на кетотифен, вивчити поведінку кетотифену методом ТШХ у системах розчинників, рекомендованих Міжнародним комітетом з система-

тичного токсикологічного аналізу Міжнародної асоціації судових токсикологів, а також у системах розчинників, що використовуються в загальному ТШХ-скринінгу органічних речовин основного характеру [2, 6].

Експериментальна частина

Для підвищення чутливості кольорових реакцій їх виконували на хроматографічних пластинах "Sorbfil" ПТСХ-ІІВ розміром 2×2 см (силікагель СТХ-1ВЕ, тип підложки — ПЕТФ, зв'язуюча речовина — силіказоль, фракція — 8÷12 мкм, товщина шару — 100 мкм). Розчин основи кетотифену в етанолі (концентрація 1000 мкг/мл) за допомогою каліброваного капіляра наносили на пластину в точку. Після висушування плям при кімнатній температурі пластини обробляли відповідними реактивами.

Хроматографічну поведінку кетотифену (метод ТШХ) вивчали в 14 системах розчинників, серед яких системи 1-10 визнано стандартними Міжнародним комітетом з систематичного токсикологічного аналізу Міжнародної асоціації судових токсикологів, а системи 11-14 застосовують у загальному ТШХ-скринінгу органічних речовин.

Як тонкі шари використовували пластини для високоефективної тонкошарової хроматографії (ВЕТШХ) виробництва Естонії (сорбент КСКГ, фракція — 5÷20 мкм, товщина шару — 130±25 мкм, розмір пластин — 10×10 см); пластини Silufol UV-254 (силікагель, підложка — фольга, зв'язуюча речовина — крохмаль, розмір пластин — 10×10 см); пластини "Sorbfil" ПТСХ-ІІВ (силікагель СТХ-1ВЕ,

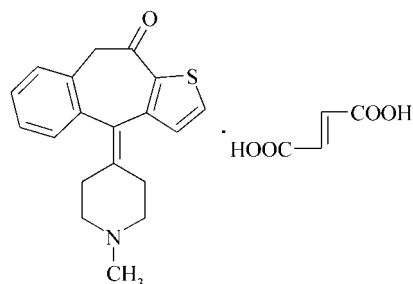


Схема. Кетотифену фумарат.

Таблиця 1

Результати проявлення плям кетотифену на хроматографічних пластинах "Sorbfil"

Проявник	Забарвлення плям/чутливість, мкг у пробі (особливість обробки пластин реактивом)
УФ-світло ($\lambda = 254$ нм)	На пластинах без УФ-індикатора плями не виявляються; на пластинах з УФ-індикатором спостерігають фіолетові плями/0,25
Кислота сірчана концентрована	Жовто-зелене без світіння в УФ-світлі ($\lambda = 365$ нм)/5,0 (пляму обробляли прокочуванням скляної палички, змоченої концентрованою H_2SO_4)
Пари йоду	Коричневе/0,5
Модифікований реактив Маркі*	Червоне з жовтогарячим світінням в УФ-світлі ($\lambda = 365$ нм)/0,5 (плями на пластині обробляли прокочуванням скляної палички, змоченої реактивом, пластини поміщали на столик для нагрівання хроматографічних пластин (80-90°C на 30 хв; через 5 хв плями набували жовто-зеленого забарвлення, яке поступово змінюється на червоне; забарвлення плям ставало яскравішим після промивання пластин у проточній воді)
Розчин 2,4-динітрофенілгідрозину**	Жовтогаряче/0,1 (обприскування пластин розчином; забарвлення плям з'являється у міру висихання пластин (20-30 хв))
Діазотована сульфанилова кислота в лужному середовищі***	Жовте/0,5 (обприскування пластин розчином)
Реактив Драгендорфа за Мунье	Жовте/0,1 (обприскування пластин)
Розчин кобальту тіоціанату	Блакитне/0,5 (обприскування пластин)

Примітки:

* *Модифікований реактив Маркі*: до 3 мл льодяної оцтової кислоти додавали 4 краплі формаліну (37-40%) і 1 мл кислоти сірчаної концентрованої (реактив використовують свіжоприготованим).** *Розчин 2,4-динітрофенілгідрозину*: до 0,1 г 2,4-динітрофенілгідрозину додають 4 мл концентрованої кислоти хлористоводневої і 20 мл води.*** *Діазотована сульфанилова кислота в лужному середовищі*: до 0,5 г сульфанилової кислоти додають 75 мл води і 25 мл 5 М розчину кислоти хлористоводневої (розчин А). До 40 мл охолодженого до 3°C розчину А повільно додають 10 мл 0,7% розчину натрію нітриту (розчин Б). Для обприскування пластин використовують розчин, отриманий змішуванням 2 мл розчину Б з 1 мл 5 М розчину їдкого натру (розчин С). Всі розчини зберігають в холодильнику. Розчини Б і С готують безпосередньо перед обприскуванням пластин.тип підложки — ПЕТФ, зв'язуюча речовина — силіказоль, фракція — 8÷12 мкм, товщина шару — 100 мкм, розмір пластин — 10×10 см); пластини Armsorb (силікагель КСКГ, підложка — фольга, зв'язуюча речовина — крохмаль, фракція — 5÷20 мкм, товщина шару — 100±10 мкм, розмір пластин — 5×10 см); скляні пластини фірми "Merck" (Німеччина) (силікагель GF₂₅₄, розмір пластин — 10×10 см).

Таблиця 2

Значення R_f кетотифену в різних системах розчинників та тонких шарах (n = 3)

Тонкий шар**	Система розчинників*													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
А	0,04	0,00	0,65	0,34	0,38	0,16	0,54	0,40	0,66	0,34	0,34	0,66	0,00	0,82
Б	0,00	0,00	0,62	0,38	0,36	0,16	0,46	0,24	0,40	0,18	0,56	0,58	0,00	0,74
В	0,02	0,00	0,16	0,12	0,05	0,20	0,60	0,38	0,76	0,50	0,42	0,40	0,05	0,50
Г	0,00	0,00	0,30	0,14	0,24	0,16	0,38	0,18	0,47	0,50	0,44	0,42	0,00	0,60
Д	0,00	0,00	0,54	0,42	0,36	0,24	0,38	0,50	0,72	0,52	0,60	0,64	0,06	0,78

Примітки:

* 1. хлороформ — ацетон (80:20); 2. етилацетат; 3. хлороформ — метанол (90:10); 4. етилацетат — метанол — 25% розчин амоніаку (85:10:5); 5. метанол; 6. метанол — *n*-бутанол (60:40); 7. метанол — 25% розчин амоніаку (100:1,5); 8. циклогексан — толуен — діетиламін (75:15:10); 9. хлороформ — метанол (90:10); 10. ацетон; 11. хлороформ — діоксан — ацетон — 25% розчин амоніаку (47,5:45:5:2,5); 12. толуен — ацетон — етанол — 25% розчин амоніаку (45:45:7,5:2,5); 13. етилацетат — метанол — 25% розчин амоніаку (85:10:2,5); 14. хлороформ — *n*-бутанол — 25% розчин амоніаку (70:40:5). При використанні систем розчинників 7, 8, 9, 10 пластини попередньо обробляли 0,1 М розчином калію гідроксиду в метанолі, а потім висушували при 110°C протягом 30 хв. В системі розчинників 6 пластини попередньо обробляли 0,1 М розчином натрію броміду.

** А — Sorbfil; Б — Armsorb; В — Silufol UV-254; Г — Merck; Д — ВЕТШХ.

Результати та їх обговорення

Результати кольорових реакцій кетотифену на хроматографічних пластинах у зазначених умовах наведено в табл. 1.

Дані табл. 1 свідчать про те, що для виявлення кетотифену на хроматографічних пластинах можуть використовуватися такі широко вживані проявники, як УФ-світло, кислота сірчана концентрована, пари йоду, реактив Драгендорфа, розчин кобальту тіоціанату.

Як було зазначено вище, згідно з даними [5] плями кетотифену на хроматографічних пластинах при обробці реактивом Маркі забарвлюються в бузково-фіолетовий колір. Проте ми не спостерігали появи будь-якого забарвлення. Червоне забарвлення плям з'являлося тільки після нагрівання пластин при температурі 80–90°C протягом 30 хв на столику для нагрівання пластин. При цьому результати погано відтворювалися. У зв'язку з цим нами було модифіковано склад реактиву Маркі (табл. 1) та запропоновано методику обробки плям кетотифену цим реактивом — як результат були отримані червоні плями, що мають жовтогаряче світіння в УФ-світлі, та поява яких добре відтворюється.

Найбільш специфічними і чутливими для виявлення кетотифену є реакції утворення 2,4-динітрофенілгідрозону кетотифену (реакція на $=C=O$

групу [3], реакція 5), реакція утворення азобарвника кетотифену (реакція 6 з діазотованою сульфаніловою кислотою в лужному середовищі, реакція на $-CH_2-C=O$ групу [3]), а також реакція з модифікованим реактивом Маркі при нагріванні.

Всі запропоновані реактиви використовували для проявлення плям кетотифену на пластинах при його дослідженні методом ТШХ.

Результати хроматографічного дослідження кетотифену наведено в табл. 2.

Дані табл. 2 свідчать, що серед досліджених стандартних систем для ТШХ є системи, які можуть бути використані для ефективного виявлення кетотифену, а також такі, що надалі при вивченні витяжок з біологічного матеріалу можуть бути використані для очищення плям кетотифену від співекстрактивних речовин.

ВИСНОВКИ

1. Вивчено кольорові реакції кетотифену з рядом загальноалкалоїдних реактивів (кислота сірчана концентрована, реактив Маркі, реактив Драгендорфа, розчин кобальту тіоціанату). Запропоновано реакцію на $=C=O$ групу з 2,4-динітрофенілгідразинном, на метиленову групу в складі угруповання $-CH_2-C=O$ з діазотованою сульфаніловою кислотою і реакцію з модифікованим реактивом Маркі.

2. Вивчено поведінку кетотифену методом ТШХ у 14 стандартних системах розчинників.

ЛІТЕРАТУРА

1. Балткайс Я.Я., Фатеев В.А. *Взаимодействие лекарственных веществ*. — М.: Медицина, 1991. — 304 с.
2. Еремин С.К., Изотов Б.Н., Веселовская Н.В. *Анализ наркотических средств: руководство по химико-токсикологическому анализу наркотических и других одурманивающих средств*. — М.: Мысль, 1993. — 272 с.
3. Коренман И.М. *Фотометрический анализ. Методы определения органических соединений*. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Химия, 1975. — 360 с.
4. Машковский М.Д. *Лекарственные средства*. — 15-е изд., перераб., испр. и доп. — М.: Новая волна, 2006. — 1200 с.
5. Хомов Ю.А., Говорова Е.Г., Гаранин В.П., Кокшарова Н.В. // *Проблемы экспертизы в медицине*. — 2003. — Т. 3, №1. — С. 16–20.
6. *Clarke's isolation and identification of drugs in pharmaceuticals body fluids and postmortem material*. — 2-nd ed. — London: The Pharm. Press, 1986. — 1200 p.
7. Lahti R.A., Vuori E. // *Forensic Sci. Int.* — 2002. — Vol. 126. — P. 203–209.
8. Lahti R.A., Vuori E. // *Forensic Sci. Int.* — 2003. — Vol. 136. — P. 35–46.
9. Koski A., Ojanpera I., Vuori E. // *Hum. Exp. Toxicol.* — 2003. — May. — Vol. 22 (5). — P. 281–288.

УДК 615.218.2:543.544.42

ЦВЕТНЫЕ РЕАКЦИИ И ТОНКОСЛОЙНАЯ ХРОМАТОГРАФИЯ КЕТОТИФЕНА

В.В.Болотов, Э.Ю.Ахмедов, Ю.А.Мирошниченко

Изучены цветные реакции кетотифена с общеалкалоидными реактивами: кислотой серной концентрированной, реактивом Марки, реактивом Драгендорфа, раствором кобальта тиоцианата. Предложена реакция на $=C=O$ группу с раствором 2,4-динитрофенілгидразина, с диазотированной сульфаниловой кислотой на группу $-CH_2-C=O$ и реакцию с модифицированным реактивом Марки. Изучено поведение кетотифена методом ТСХ в 14 стандартных системах растворителей.

UDC 615.218.2:543.544.42

THE COLOURED REACTIONS AND THIN LAYER CHROMATOGRAPHY OF KETOTIFEN

V.V.Bolotov, E.Yu.Akhmedov, Yu.O.Miroshnichenko

The ketotifen coloured reactions with general alkaloid reagents such as the concentrated sulphuric acid, the Marqui's reagent, the Dragendorf's reagent, the cobalt thiocyanate solution have been studied. The reaction for $=C=O$ group with the 2,4-dinitrophenylhydrazine solution, with diazotized sulphanic acid for $-CH_2-C=O$ group and the reaction with the modified Marqui's reagent have been offered. The behaviour of ketotifen in 14 standard solvent systems has been studied by the TLC method.

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

УДК 581.6.582.949.2.581.19.615-092

АМИНОКИСЛОТЫ ПЛОДОВ МАКЛЮРЫ ОРАНЖЕВОЙ

Б.К.Махатов, К.К.Орынбасарова, Б.О.Торланова,
С.М.Кудайбергенова, В.С.Кисличенко

Южно-Казахстанская государственная фармацевтическая академия
Национальный фармацевтический университет

Для качественного исследования аминокислотного состава плодов маклюры оранжевой (*Maclura aurantiaca* Nutt.) из сырья получали водное извлечение в соотношении 1:15, в котором было обнаружено 20 аминокислот, путем сравнения величин R_f в исследуемых образцах со стандартными веществами на аминокислотном анализаторе марки "Hitachi". Содержание отдельных аминокислот в разных извлечениях было различным. При этом установлено суммарное содержание свободных аминокислот в сырье указанного растения, которое составило 14,09%.

Терапевтическая эффективность растений обусловлена содержанием в них комплекса разнообразных и сложных по своему химическому составу и фармакологическому действию биологически активных соединений. Большое значение для нормальной жизнедеятельности организма человека имеют аминокислоты.

Объектом наших исследований явились растения семейства Тутовых (*Moraceae*), произрастающие в различных районах юга Казахстана [1].

Маклюра оранжевая — двудомное листопадное дерево высотой до 20 м с густой кроной и колючими ветвями. Листья расположены спирально, цельные от яйцевидных до продолговато-ланцетных, остроконечные. Тычиночные цветки в серёжковидных, пестичные — в густых головчатых соцветиях. Соплодие шарообразное, морщинистое, золотисто-желтого цвета и напоминающее апельсин, но несъедобное; состоит из многочисленных сухих односемянных плодиков, погруженных вместе с околоцветником в разросшуюся мясистую ось соцветия. Соплодия созревают в октябре.

Маклюра оранжевая дико растет в теплоумеренной и тропической зонах Северной Америки, Азии и Африки, в культуре — в Крыму, на Кавказе и в Средней Азии. В Казахстане встречается в городских посадках (Алматы, Шымкент) [4].

Растения рода маклюра — *Maclura* Nutt. содержат комплекс фенольных соединений, относящихся к следующим группам: фенолкарбоновые

кислоты, флавоноиды, в том числе изофлавоноиды. Выявлены также тритерпеноидные гликозиды, углеводы, полисахариды, аминокислоты, жирные кислоты, алкалоиды, дубильные вещества, сапонины [2, 14].

В народной медицине плоды растения используют для лечения опухолевых, сердечно-сосудистых, гинекологических заболеваний, а также в качестве ранозаживляющего, болеутоляющего, противоревматического и общеукрепляющего средства [10, 11, 13].

Целью нашей работы было исследование состава аминокислот и их количественного содержания в плодах маклюры оранжевой (*Maclura aurantiaca* Nutt.).

Для исследований использовали воздушно-сухие измельченные плоды маклюры оранжевой, заготовленные в период плодоношения.

Экспериментальная часть

Для качественного исследования аминокислотного состава из сырья получали водное извлечение в соотношении 1:15. Для этого 1 г сырья заливали 15 мл воды, смесь нагревали на кипящей водяной бане в течение 20 мин в колбе с обратным холодильником. Извлечение охлаждали и процеживали через ватный тампон в колбу. Для проведения нингидриновой реакции к равному объему исследуемого водного извлечения добавляли свежеприготовленный 0,1% водный раствор нингидрина, смесь осторожно нагревали, затем охлаждали. При охлаждении появлялось краснофиолетовое окрашивание, что свидетельствовало о наличии свободных аминокислот [7].

Другую часть водного извлечения упаривали в фарфоровой чашке на кипящей водяной бане до густого остатка, который растворяли в небольшом объеме воды (5 мл) и наносили на хроматографическую бумагу в количестве 0,05 мл. Для хроматографического разделения аминокислот использовали восходящую хроматографию на бумаге Filtrak FN-4 в системе растворителей *n*-бутанол-уксусная кислота-вода (4:1:2). Стандартами служили растворы заменимых и незаменимых кислот в 0,1 н растворе кислоты хлороводородной. Для

Таблица

Идентификация аминокислот

Метчики и объекты исследования	Rf	УФ-свет	Нингидрин
L-аргинин	0,62	—	слабо-розовый
L-тирозин	0,67	—	слабо-розовый
Аминоуксусная кислота	0,66	—	слабо-розовый
Триптофан	0,76	—	слабо-розовый
Метионин	0,80	—	слабо-розовый
DL-орнитин	0,61	—	слабо-розовый
Валин	0,82	—	слабо-розовый
DL-лизин	0,72	—	слабо-розовый
Фенилаланин	0,80	—	слабо-розовый
DL-лейцин	0,86	—	слабо-розовый
DL-орнитин	0,66	—	слабо-розовый
Лейцин	0,86	—	слабо-розовый
L-глутамин	0,53	—	слабо-розовый
Треонин	0,75	темно-зеленый	слабо-розовый
Изотин	0,88	коричневый	зеленый с желтым оттенком
Аспарагиновая кислота	0,50	—	желтый
Глутаминовая кислота	0,57	—	слабо-розовый
Изолейцин	0,78	—	слабо-розовый
Серин	0,57	—	слабо-розовый
DL-аспарагин	0,67	—	слабо-розовый
Извлечения			
H ₂ O	0,48; 0,60	фиолетовый	фиолетовый
Ацетон	0,40; 0,58; 0,82; 0,96	фиолетовый	фиолетовый
50% ацетон	0,48; 0,60; 0,85	слабо-фиолетовый	коричневый
70% спирт	0,85; 0,90	слабо-фиолетовый	коричневый
50% спирт	0,50; 0,86	слабо-фиолетовый	слабо-коричневый
30% спирт	0,87	фиолетовый	коричневый
10% спирт	0,50; 0,45; 0,53	фиолетово-розовый	коричневый
50% диоксин	0,76; 0,82; 0,53; 0,50	розово-фиолетовый	розовый

проявления аминокислот хроматограмму обрабатывали 0,1% водным раствором нингидрина и прогревали в сушильном шкафу при температуре 100-105°C в течение нескольких минут до появления слабо-розовых пятен. По интенсивности окраски после проявления и по значению Rf с достоверными образцами при хроматографировании идентифицировали в анализируемом сырье 20 свободных аминокислот (табл.).

Сравнение величин Rf и цвета пятен аминокислот стандартных веществ и извлечений свидетельствует о наличии всех аминокислот в растении, но содержание отдельных компонентов в разных извлечениях различно [2, 5, 7, 9, 12, 13].

Для более детального изучения содержания свободных и связанных аминокислот использовали аминокислотный анализатор марки "Hitachi".

Общее содержание суммы аминокислот в плодах маклюры оранжевой, среди которых преобладали изотин (0,88%), лизин (0,86%) и DL-лейцин (0,86%), составило 14,09%.

ВЫВОДЫ

1. Изучен аминокислотный состав плодов маклюры оранжевой семейства Тутовых. Обнаружено 20 свободных аминокислот.

2. Установлено суммарное содержание свободных аминокислот в сырье исследованного растения, которое составило 14,09%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Атлас ареалов и ресурсов лекарственных растений Казахстана. — Алматы: Гылым, 1994. — 200 с.
2. Головкин Б.Н., Руденская Р.Н., Трофимова И.А., Шретер А.И. Биологически активные вещества растительного происхождения. — М.: Наука, 2001. — 240 с.
3. Дьяконова Я.В., Кисличенко В.С., Самородов В.М., Поспелов С.В. // Мед. хімія. — 2007. — №3. — С. 97-99.
4. Иллюстрированный определитель растений Казахстана / М.С.Байтенов, А.Н.Васильева, А.П.Рамаюнова. — Алма-Ата: Наука, 1972. — Т.П. — 489 с.
5. Кисличенко В.С., Ярошенко І.В., Кузнецова В.Ю. // Мед. хімія. — Т. 9, №3. — 2007. — С. 109-111.
6. Кисличенко В.С., Вельма В.В. // Химия природ. соед. — 2006. — №1. — С. 98.
7. Копытько Я.Ф., Костенникова З.П., Тимохина Е.А. // Фармація. — 1997. — №6. — С. 31-34.
8. Пронченко Г.Е. Лекарственные растительные средства. — М.: ГЭОТАР-Мед., 2002. — 285 с.
9. Рахматуллаева М.М., Аминов С.Н. // Farmatsevtika J. — 2005. — №2. — С. 25-28.
10. Сбежнева В.Г., Югин В.А. Природные полиацетилены в лечении злокачественных новообразований и пострадиационных поражений // Тез. докл. 5-й (юбилейной) Междунар. конф. "Фитотерапия и новые технологии. 21-й век". — Пятигорск, 2004. — С. 72.
11. Степанов Ю.М., Кононов А.И., Журбина А.И. и др. // Журн. АМН України. — 2004. — Т. 10, №2. — С. 339-351.
12. Фарманова Н.Т., Урманова Ф.Ф., Комилов Х.М. // Farmatsevtika J. — 2005. — №1. — С. 13-15.
13. Шилова И.В., Краснов Е.А., Барановская Н.В. и др. // Хим.-фарм. журн. — 2002. — Т. 36, №11. — С. 36-38.
14. Ohlson M., Nordin A., Nasholm T. (1995) Accumulation of amino acids in forest plants in relation to ecological amplitude and nitrogen supply. *Functional Ecology* 9, 596-605. Contact: Ohlson, M.; Dep. Biol. Nature Conservation, Agric. Univ. Norway, PO Box 5014, N-1432 As, Norway.

УДК 581.6.582.949.2.581.19.615-092

АМІНОКИСЛОТИ ПЛОДІВ МАКЛЮРИ ОРАНЖЕВОЇ
Б.К.Махатов, К.К.Оринбасарова, Б.О.Торланова, С.М.Кудайбергенова, В.С.Кисличенко

Для якісного дослідження амінокислотного складу плодів маклюри оранжевої (*Maclura aurantiaca* Nutt.) із сировини отримували водну витяжку у співвідношенні 1:15, у якій було знайдено 20 амінокислот шляхом порівняння величин Rf у досліджуваних зразках зі стандартними речовинами на амінокислотному аналізаторі марки "Hitachi". Вміст окремих амінокислот у різних витяжках відрізнявся. При цьому встановлений сумарний вміст вільних амінокислот у сировині вказаної рослини, який склав 14,09%.

UDC 581.6.582.949.2.581.19.615-092

AMINOACIDS OF MACLURA AURANTICA FRUITS
B.K.Makhatov, K.K.Orynbasarova, B.O.Torlanova, S.M.Kudaybergenova, V.S.Kislychenko

To study the aminoacid composition of *Maclura aurantiaca* Nutt. fruits from the raw material the water extract was obtained in the ratio of 1:15, and 20 aminoacids were detected in it by comparing the Rf values in the samples examined with reference substances with the help of "Hitachi" aminoacid analyzer. The content of individual aminoacids in different extracts differs. The total content of free aminoacids was determined in the raw material of the plant mentioned, it was 14,09%.

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

УДК 615.322:582.949.27:581.45:547.455:547.466:615.451.16

АМІНОКИСЛОТНИЙ ТА ЦУКРОВИЙ СКЛАД СПИРТОВОГО ЕКСТРАКТУ З ЛИСТЯ ШАВЛІЇ ЛІКАРСЬКОЇ

О.М.Кошовий, Г.П.Зайцев, А.М.Ковальова, А.М.Комісаренко

Національний фармацевтичний університет

Досліджено амінокислотний та цукровий склад спиртового екстракту листя шавлії лікарської, зокрема ідентифіковано 11 вільних та 13 зв'язаних амінокислот, шість з яких є незамінними — треонін, валін, ізолейцин, лейцин, фенілаланін і аргінін, та 4 моноцукри — глюкоза, галактоза, рамноза та арабіноза. У спиртовому екстракті листя шавлії лікарської встановлено вміст вільних (0,15%) та зв'язаних амінокислот (0,41%), моноцукрів (4,2%), вміст яких після гідролізу збільшується до 5,2%.

Вітчизняною фармацевтичною промисловістю у різних лікарських формах випускається антистафілококовий рослинний препарат “Хлорофіліпт” [4]. Як відомо, основними діючими речовинами препарату є хлорофіли *a* та *b*, терпеноїди, зокрема 1,8-цинеол. Щорічно для його виробництва в Україну імпортується близько 25 т листя евкаліпту, що робить українські фармацевтичні заводи залежними від іноземних постачальників.

Для зменшення цієї залежності з цінеоловмісної рослинної сировини, яка характерна для нашої кліматичної зони, нами для дослідження було обрано листя шавлії лікарської, яке можна використовувати для створення препарату, аналогічного “Хлорофіліпту”. Крім того, ця рослина культивується в Україні. Раніше повідомлялося про вивчення якісного складу та кількісного вмісту терпеноїдів та фенольних сполук листя шавлії лікарської (*Salvia officinalis*) та його спиртового екстракту [2, 3, 6, 8, 9]. Оскільки амінокислоти та вуглеводи чинять суттєвий вплив на біодоступність та загальний фармакотерапевтичний ефект екстракту, метою наших подальших досліджень було дослідження амінокислотного та цукрового складу спиртового екстракту листя шавлії лікарської.

Експериментальна частина

Об'єктом дослідження був густий спиртовий екстракт листя *Salvia officinalis*, одержаний з сировини, придбаної в аптеці (сер. 130409, ЗАТ “Ліктрави”, м. Житомир). Аналіз екстракту проводили згідно з ДФУ [1, 5].

Попереднє хроматографічне вивчення якісного складу амінокислот у спиртовому екстракті

листя шавлії лікарської проводили методом висхідної хроматографії на хроматографічному папері “Filtrak № 4” у системі розчинників н-бутанол — кислота оцтова — вода (4:1:2) (БОВ) [3, 7, 10]. Для порівняння використовували стандартний набір амінокислот (ТУ 6-09-3147-83) у концентрації 0,1%. Хроматограми обробляли 0,2% розчином нінгідрину в ацетоні та висушували у сушильній шафі при температурі 60-80°C.

Амінокислоти ідентифікували порівнянням з вірогідними зразками значень R_f при паралельному хроматографуванні. Виявлено 5 амінокислот (табл. 1).

Якісний і кількісний аналіз вільних та зв'язаних амінокислот в екстракті з листя шавлії лікарської проводили за допомогою вискоєфективного рідинного хроматографа фірми “Agilent Technologies” (модель 1100). У кількісному визначенні використовували стандартні розчини амінокислот (ТУ 6-09-3147-83). Для хроматографування використовували: колонку АА 200×2,1 мм та захисну передколонку; як рухому фазу — розчин А (20 мМ натрію ацетату та 0,018% триетиламін, доведений до рН 7,2 1-2% оцтовою кислотою з додаванням 0,3% тетрагідрофурану, та розчин В (40% CH_3CN , 40% MeOH та 20% 100 мМ натрію ацетату, доведений до рН 7,2 1-2% оцтовою кислотою); об'ємна швидкість потоку — 0,450 мл/хв; стискальність розчину А — $50 \cdot 10^{-6}$ бар, В — $115 \cdot 10^{-6}$ бар; температура колонки — 40°C; детектування проводили за допомогою УФ-детектора.

Для визначення зв'язаних амінокислот екстракт гідролізували, при цьому 0,1 г (точна наважка) екстракту вносили в ампулу (скло Пірекс), заливали 6 М розчином кислоти хлористоводневої у співвідношенні 1:200, відкачували повітря, запаявали, поміщали у термостат при температурі 80°C і гідролізували протягом 24 год. Після цього ампулу розкривали, вміст ампули центрифугували та фільтрували крізь мембранний тефлоновий фільтр з розміром пор 0,45 мкм в віалу для аналізу. Хроматограми, одержані при визначенні вмісту вільних та зв'язаних амінокислот, наведені на рис. 1 та 2 відповідно.

Таблиця 1

Амінокислотний склад спиртового екстракту з листя шавлії лікарської

Амінокислота	Час утримання, хв	Вміст амінокислот (мг на 100 г екстракту)		R _f БОВ (4:1:2)
		вільні	зв'язані	
Аспарагінова кислота	2,80	13,7	43,5	0,16
Глутамінова кислота	3,92	16,6	47,2	0,12
Серин	6,89	67,4	74,1	0,15
Гліцин	8,68	4,4	4,1	
Треонін	9,07	8,4	15,1	
Аргінін	10,62	0,0	53,9	
Тирозин	12,15	144,0	53,5	0,40
Цистеїн	12,86	0,0	55,3	
Валін	14,64	9,4	12,5	
Фенілаланін	15,91	12,0	13,5	0,71
Ізолейцин	16,45	10,4	18,7	
Пролін	16,48	2,3	5,2	
Лейцин	16,92	10,1	11,9	

Результати визначення якісного складу та кількісного вмісту вільних та зв'язаних амінокислот у спиртовому екстракті листя шавлії лікарської наведені в табл. 1.

У результаті дослідження амінокислотного складу спиртового екстракту листя шавлії лікарської ідентифіковано 11 вільних та 13 зв'язаних амінокислот, шість з яких є незамінними — треонін, валін, ізолейцин, лейцин, фенілаланін і аргінін. Як видно з табл. 1, в екстракті листя шавлії лікарської переважають тирозин, серин, глутамінова та аспарагінова кислоти, фенілаланін. Вміст вільних амінокислот складає 0,15%, а вміст зв'язаних — 0,41%.

Попередню ідентифікацію моноцукрів проводили за допомогою паперової хроматографії низхідним способом у системі н-бутанол — кислота оцтова — вода (4:1:2) з достовірними зразками нейтральних моноцукрів. Хроматограми проявляли розчином анілінфталату [6]. В екстракті були ідентифіковані глюкоза, галактоза та рамноза, а після гідролізу ще й арабіноза.

Аналіз цукрів проводили на хроматографі фірми "Agilent Technologies" (модель 1100), який укомплектований проточним вакуумним дегазатором G1379A, 4-и каналним насосом градієнта низького тиску G1311A, автоматичним інжекто-

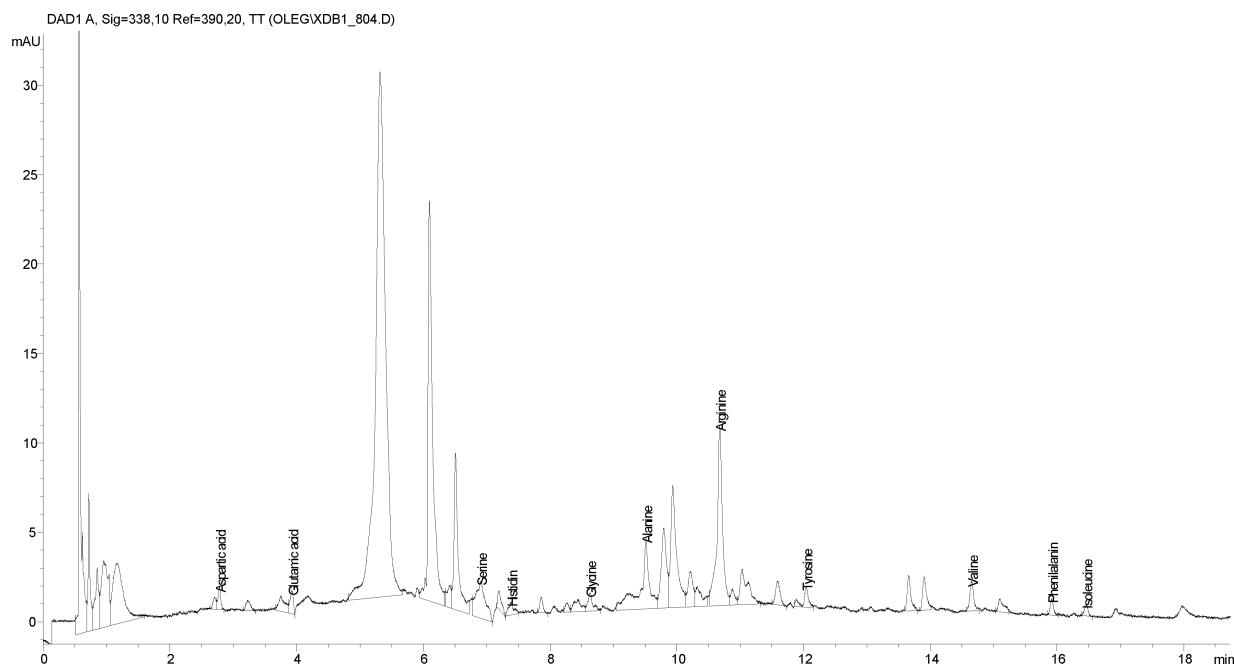


Рис. 1. Хроматограма, одержана при визначенні вмісту вільних амінокислот у спиртовому екстракті листя шавлії лікарської.

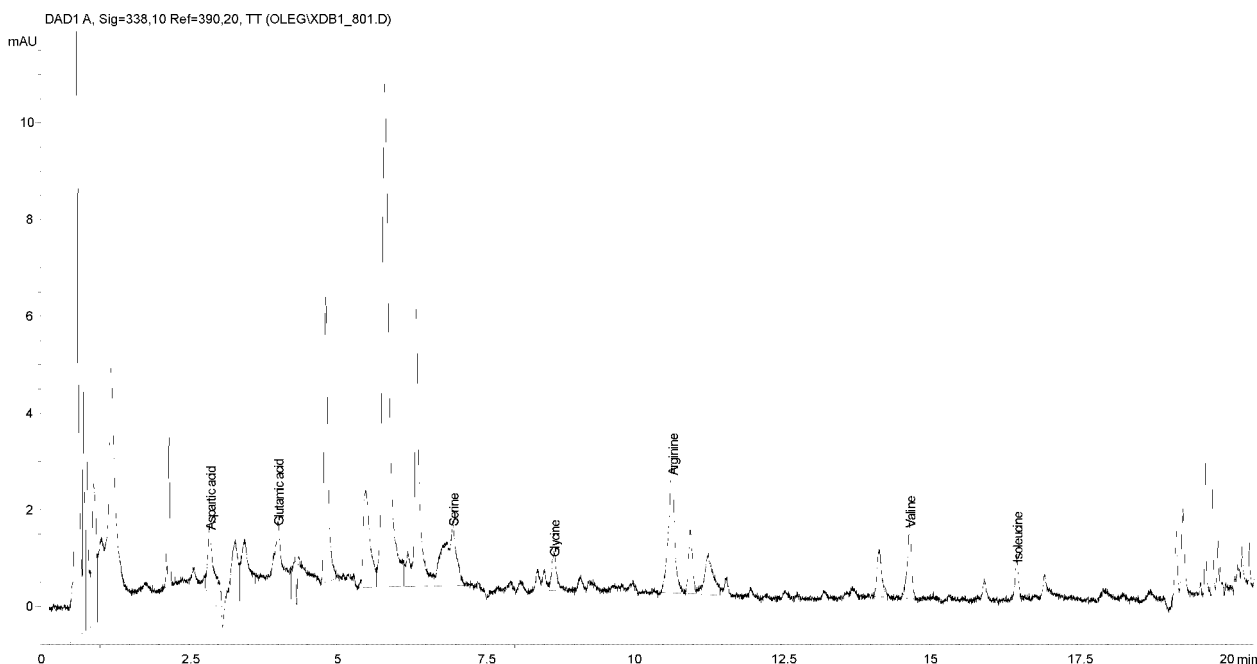


Рис. 2. Хроматограма, одержана при визначенні вмісту зв'язаних амінокислот у спиртовому екстракті листя шавлії лікарської.

Таблиця 2
Цукровий склад спиртового екстракту
з листя шавлії лікарської

Моноцукри	Час утримання, хв	Вміст моноцукрів (мг на 100 г екстракту)	
		до гідролізу	після гідролізу
Глюкоза	11,94	1678	4534
Галактоза	12,47	184	148
Рамноза	12,81	2384	435
Арабіноза	13,74	0	74

ром G1313A, термостатом колонок G13116A та рефрактометричним детектором G1362A. Для проведення аналізу була використана карбогідратна хроматографічна колонка розміром 7,8×300 мм “Supelcogel-C610H” та встановлений такий режим хроматографування: швидкість подачі рухомої фази — 0,5 мл/хв, елюент — 0,1% водний розчин H_3PO_4 , робочий тиск елюенту — 33-36 кПа, температура термостату колонки — 30°C, об'єм проби — 5 мкл. Параметри рефрактометричного детектування були такі: масштаб вимірювання 1,0, час сканування — 0,5 с. Ідентифікацію цукрів проводили за часом утримання стандартів.

Для аналізу зв'язаних цукрів проводили кислотний гідроліз, для чого в скляну віалу на 5 мл вносили 400 мг екстракту (точна наважка) та до-

давали 5 мл 6 М розчину хлористоводневої кислоти. Після цього віалу герметично закривали та витримували протягом 24 год при 100°C в термошафі. Після охолодження вміст віали центрифугували та фільтрували крізь мембранний тефлоновий фільтр з розміром пор 0,45 мкм у віалу для аналізу.

Результати визначення якісного складу та кількісного вмісту цукрів у спиртовому екстракті листя шавлії лікарської наведені в табл. 2.

У результаті дослідження цукрового складу спиртового екстракту листя шавлії лікарської ідентифіковано 4 моноцукри. В екстракті були ідентифіковані глюкоза, галактоза та рамноза, а після гідролізу ще й арабіноза. Вміст моноцукрів у спиртовому екстракті листя шавлії лікарської складає 4,2%, а після гідролізу збільшується до 5,2%.

ВИСНОВКИ

1. Досліджено амінокислотний та цукровий склад спиртового екстракту листя шавлії лікарської, зокрема ідентифіковано 11 вільних та 13 зв'язаних амінокислот, шість з яких є незамінними — треонін, валін, ізолейцин, лейцин, фенілаланін і аргінін, та 4 моноцукри — глюкоза, галактоза, рамноза та арабіноза.

2. У спиртовому екстракті листя шавлії лікарської встановлено вміст вільних (0,15%) та зв'язаних амінокислот (0,41%), моноцукрів (4,2%), вміст яких після гідролізу збільшується до 5,2%.

ЛІТЕРАТУРА

1. Державна фармакопея України / ДП “Науково-експертний фармакопейний центр”. — 1-е вид. — Доп. 2. — Х.: ДП “Науково-експертний фармакопейний центр”, 2008. — 620 с.
2. Кошовий О.М., Комісаренко А.М., Ковальова А.М., Мудрик І.М. // Фітотерапія. Часопис. — 2005. — №3. — С. 59-62.

3. Кошовий О.М., Передерій Є.О., Ковальова А.М., Комісаренко А.М. // *Фармац. часопис.* — 2010. — №1. — С. 17-19.
4. Пат. № 5242 Україна, МПК А 61 К 35/78. Спосіб одержання хлорофілінту / В.Л.Надтока, Н.Г.Божко, А.О.Грижко. — №2753048/SU. — Заявл.: 25.04.79. Опубл.: 28.12.94. — Бюл. №7-1.
5. *European Pharmacopoeia.* — 4-th ed. — Strasbourg: Council of Europe, 2001. — 2416 p.
6. Lu Yinrong, Foo L. Yeap // *Phytochem.: The International J. of Plant Biochem.* — 1999. — Vol. 51, №1. — P. 57-63.
7. Spiller G., Shipley E. // *World Rew. Nutr. Diet.* — 1977. — Vol. 43, №27. — P. 105.
8. Velickovic Anas L., Smelecerovic Andrija A., Randjelovic Novica V. et al. // *J. Serb. Chem. Soc.* — 2003. — Vol. 68, №1. — P. 57-63.
9. Vernon H. Heywood. *Popular Encyclopedia of plants.* — Cambridge University Press. — 1982. — 368 p.
10. *WHO monographs on selected medicinal plants.* — Geneva: World Health Organization, 2002. — Vol. 2 — 586 p.

615.322:582.949.27:581.45:547.455:547.466:615.451.16
АМИНОКИСЛОТНЫЙ И САХАРНЫЙ СОСТАВ СПИР-
ТОВОГО ЭКСТРАКТА ИЗ ЛИСТЬЕВ ШАЛФЕЯ ЛЕКАР-
СТВЕННОГО

О.Н.Кошевой, Г.П.Зайцев, А.М.Ковалева, А.Н.Комиссаренко
Исследованы аминокислотный и сахарный состав спирто-
вого экстракта листьев шалфея лекарственного, в частности
идентифицировано 11 свободных и 13 связанных аминокис-
лот, шесть из которых являются незаменимыми — треонин,
валин, изолейцин, лейцин, фенилаланин и аргинин, и 4
моносахарида — глюкоза, галактоза, рамноза и арабиноза.
В спиртовом экстракте листьев шалфея лекарственного
установлено содержание свободных (0,15%) и связанных
аминокислот (0,41%), моносахаридов (4,2%), содержание
которых после гидролиза увеличивается до 5,2%.

UDC 615.322:582.949.27:581.45:547.455:547.466:615.451.16
THE AMINO ACID AND SUGAR COMPOSITION OF THE
ALCOHOLIC EXTRACT FROM *SALVIA OFFICINALIS*
LEAVES

O.M.Koshovoy, G.P.Zaytsev, A.M.Kovaleva, A.M.Komisarenko
The amino acid and sugar composition of the alcoholic extract
from *Salvia officinalis L.* leaves has been studied. In particular,
11 free and 13 fixed amino acids, six of them are essential —
threonine, valine, isoleucine, leucine, phenylalanine and argi-
nine, as well as 4 monosugars — glucose, galactose, rhamnose
and arabinose have been identified. In the extract from *Salvia*
officinalis L. leaves the composition of free (0.15%) and fixed
amino acids (0.41%), monosugars (4.2%), which content after
hydrolysis increases to 5.2%, has been determined.

Рекомендована д.ф.н., професором Є.В.Гладухом

УДК 615. 616.13. 0046 + 582.783

ВИВЧЕННЯ ПЕРСПЕКТИВ ВИДІЛЕННЯ ТА ІДЕНТИФІКАЦІЇ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН ІЗ ПОБІЧНОГО ПРОДУКТУ ОДЕРЖАННЯ ВОДОРОЗЧИННОГО БІЛКОВО-ПОЛІСАХАРИДНОГО КОМПЛЕКСУ *PLEUROTUS OSTREATUS*

Н.В.Кучеренко

Луганський державний медичний університет

Комплексна переробка сировини та утилізація побічних продуктів виробництва є характерною сучасного господарювання. Побічні продукти містять велику кількість цінних біологічно активних речовин (БАР). Дослідження і раціональне використання цих джерел — актуальна проблема фармацевтичної технології. Побічний продукт одержання водорозчинного білково-полісахаридного комплексу *Pleurotus ostreatus* містить цінні речовини ліпофільної природи. В результаті експерименту із об'єкта дослідження виділена ліпофільна фракція БАР, вихід якої склав 1,5%. Ідентифікація БАР методом тонкошарової хроматографії дозволяє віднести складові ліпофільної фракції до речовин терпеноїдної природи.

Раціональне і комплексне використання сировинних ресурсів має вирішальне значення, тому що в теперішній час у кінцевий продукт включається лише близько 10% маси використаних природних ресурсів, а 90% втрачається [2, 5, 6].

Впровадження у виробництво безвідходних технологій є актуальною проблемою сучасного господарювання. Комплексна переробка сировини суттєво знижує собівартість кінцевої продукції, дозволяє утилізувати побічні продукти, заощаджує допоміжні матеріали та розчинники, виключає затрати на зберігання і транспортування відходів, вирішує екологічні задачі.

Проте, у побічних продуктах виробництва міститься чимало цінних індивідуальних речовин, а, можливо, комплексних субстанцій.

Цікавим у даному сенсі об'єктом є побічний продукт, що залишається після осадження білково-полісахаридного комплексу *Pleurotus ostreatus* [8].

Pleurotus ostreatus (Плеврот черепичастий) — це дереворуйнуючий істівний гриб, який належить до екологічної групи грибів — ксилотрофів (здійснює деструкцію деревини), підгрупи — сапротрофів (живе за рахунок органічної речовини відмерлих залишків деревини) [1, 20].

Хімічний склад гриба *Pleurotus ostreatus* добре вивчений. До цінних складових цієї сировини належать білки (4-5%), вуглеводи (68-74%), ліпіди (1,3-2,7%), вітаміни (РР, В₁, В₂, В₆, В₁₂, С, Е, біотин, пантотенова і фолієва кислоти), мінерали (калій, натрій, кальцій, магній, фосфор, сірка, залізо, цинк, марганець, кобальт, мідь, йод) [1, 3, 11, 15]. До того ж кількість мінеральних речовин у Плевроті черепичастому (ПЧ) можна моделювати, збагачуючи субстрат для вирощування гриба джерелами йоду, цинку, марганцю у збільшених концентраціях [1, 3, 8, 20].

Вміст поліненасичених жирних кислот (з яких 70-80% складає незамінна ліноленова кислота С_{18:3}^{δ⁹,12}) досягає 67% від маси ліпідів гриба ПЧ [1, 8, 11, 15, 20].

Водорозчинний білково-полісахаридний комплекс (ВБПСК) одержують екстракцією сировини гриба *Pleurotus ostreatus* водою питною з наступним осадженням етанолом і висушуванням при температурі 50°C під вакуумом [8].

Полісахаридна частина ВБПСК представлена моносахаридами — глюкозою, манозою, галактозою і фукозою, а білкова — чотирма компонентами, що відрізняються за показниками молекулярної маси [8, 16, 19, 17, 21].

ВБПСК виявляє гіполіпідемічну активність [8, 13-20].

Технологія одержання субстанції передбачає співвідношення екстракт/етанол при осадженні ВБПСК 1:3, тобто побічного продукту залишається значна кількість.

Тому метою даної роботи було виділення та ідентифікація біологічно активних речовин (БАР) з побічного продукту, що залишається після одержання водорозчинного білково-полісахаридного комплексу *Pleurotus ostreatus*.

Матеріали та методи

Об'єктом даного дослідження був побічний продукт одержання ВБПСК *Pleurotus ostreatus*.

Таблиця 1

Вихід ліпофільної фракції при екстрагуванні об'єкту дослідження азеотропною сумішшю

Серія, №	Вихід, %	$x_i \pm \Delta x$	ϵ , %
1	1,5	1,500 \pm 0,097	6,5
2	1,45	1,450 \pm 0,097	6,5
3	1,52	1,520 \pm 0,097	6,5
4	1,48	1,480 \pm 0,097	6,5
5	1,54	1,540 \pm 0,097	6,5

Розрахунки проводилися з довірчою імовірністю (P_2) 95%.

Об'єкт являє собою червоно-буру рідину зі специфічним запахом. Для вирішення поставлених у роботі задач використовувались методи екстрагування вибірково розчинником і тонкошарової хроматографії [4].

Екстрагування проводилось метиленхлоридом, який із об'єктом дослідження утворює азеотропну суміш (3,5% побічного продукту і 96,5% метиленхлориду).

Екстрагування проводили у ділільній лійці протягом 15–20 хв. Після закінчення витяжку концентрували на ротаційному випарнику під вакуумом при температурі 40°C протягом 20 хв.

Залишок висушували в сушильній шафі при температурі 50°C протягом 3 год.

Для хроматографування використовували пластини "Sorbfil UV-254". В якості системи розчинників застосовували суміш: гексан / ацетон (6:2) — 1 напрямом і гексан / ацетон (6:4) — 2 напрямом. Проявником був 10% розчин фосфорномолібденової кислоти в етанолі. Розчини для хроматографування готували у відповідності до вимог ДФУ [4].

Результати вимірювань і розрахунків були оброблені статистично за ДФУ [4].

Результати та їх обговорення

Об'єкт дослідження являє собою етанольний розчин речовин, що мають спорідненість до даного розчинника. Оскільки ліпофільні складові *Pleurotus ostreatus* спочатку перебували у водному екстракті, а потім після осадження ВБПСК перейшли в етанольний розчин, можна припустити, що за фізико-хімічною класифікацією [7] вони належать до неполярних (нейтральних), а за здатністю до омилювання — до неомилюваних. Ці властивості притаманні терпеноїдам, каротиноїдам, стероїдам, простагландінам [7].

Вимірювання міцності спиртового розчину показало, що рідина містить 41% абсолютного етанолу.

Вибір екстрагенту для ліпофільних речовин заснований на спорідненості їх полярностей. На підставі аналізу літературних даних про досвід виділення речовин подібної природи [9, 10] був застосований метод використання азеотропних сумішей.

Для екстрагування ліпофільної фракції *Pleurotus ostreatus* була приготовлена азеотропна суміш

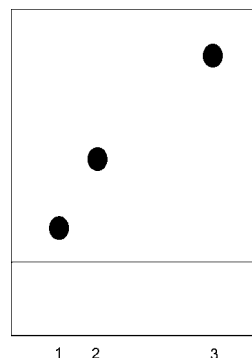


Рис. Схема ТШХ-хроматограми ліпофільної фракції *Pleurotus ostreatus*.

Таблиця 2

Значення R_f компонентів ліпофільної фракції

Пляма, №	R_f середнє	$x_i \pm \Delta x$	ϵ , %
1	0,035	0,035 \pm 0,005	14,3
2	0,403	0,403 \pm 0,007	1,7
3	0,903	0,903 \pm 0,005	0,6

Розрахунки проводилися з довірчою імовірністю (P_2) 95%.

об'єкта дослідження з метиленхлоридом. При цьому мала значення здатність метиленхлориду частково змішуватися з етанольними розчинами (з утворенням азеотропних сумішей) і розчиняти сполуки ліпофільної природи.

У результаті експерименту була отримана ліпофільна фракція, вихід якої склав 1,5%. Дані виходу ліпофільної фракції за серіями із статистичною обробкою результатів дослідження представлені в табл. 1.

Для ідентифікації складових ліпофільної фракції був використаний метод ТШХ [4].

Оскільки цільові речовини належать до ліпофільних, в якості рухомої фази потрібно використовувати компоненти неполярної природи. Таким вимогам зазвичай відповідають гексан та ацетон. Згідно із загальноприйнятими методиками для кращого розділення речовин хроматографування проводять у двох напрямках, перпендикулярних один одному [4].

У результаті хроматографування на хроматограмі були виявлені 3 плями темно-синього кольору (рис.).

За значенням R_f плям (табл. 2) можна припустити, що компоненти випробуваної фракції належать до речовин терпеноїдної природи.

ВИСНОВКИ

1. Побічний продукт одержання водорозчинного білково-полісахаридного комплексу *Pleurotus ostreatus* містить цінні речовини ліпофільної природи.

2. В результаті експерименту виділена ліпофільна фракція БАР, вихід якої склав 1,5%.

3. Ідентифікація плям на хроматограмі дозволяє віднести складові ліпофільної фракції до речовин терпеноїдної природи.

Перспективними у даному напрямку можуть бути дослідження, присвячені вивченню фармакологічної дії і більш детальної ідентифікації терпеноїдів ліпофільної фракції *Pleurotus ostreatus*.

ЛІТЕРАТУРА

1. Вассер С.П. Съедобные и ядовитые грибы Карпат. — Ужгород: Карпаты, 1990. — 204 с.
2. Георгиевский В.П., Дихтярев С.И., Губин Ю.И. и др. // Фармаком. — 1999. — №3-4. — С. 39-43.
3. Грибы и грибоводство / Сост. П.А.Сычев. — Донецк: Сталкер, 2003. — 512 с.
4. Державна фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”. — 1-е вид. — Х.: РИПЕГ, 2001. — 556 с.
5. Ковальов В.М. // Ліки України. — 1999. — №2. — С. 57.
6. Ковальов В.М., Литвиненко В.І., Ісакова Т.І. та ін. // Фітотерапія в Україні. — 1999. — №3-4. — С. 72-74.
7. Ковальов В.М., Павлій О.І., Ісакова Т.І. Фармакогнозія з основами біохімії рослин: підруч. для фармац. ВНЗ і факультетів. — Х.: Прапор, Вид-во НФаУ, 2000. — 703 с.
8. Кучеренко Н.В. Розробка складу і технології гіполіпідемічного засобу з *Pleurotus черепичастого*: дис. ... канд. фарм. наук: 15.00.01. — Х., 2008. — 151 с.
9. Облущинская Е.Д. Совершенствование комплексной технологии лекарственных средств из фукуса пузырчатого (*F. vesiculosus* L.): автореф. дис. ... канд. фарм. наук: спец. 15.00.01. — С.Пб., 2004. — 23 с.
10. Облущинская Е.Д., Минина С.А. // Хим.-фарм. журн. — 2004. — Т. 38, №6. — С. 36-39.
11. Феофилова Е.П. // Иммунопатол., аллергол., инфектол. — 2004. — №1. — С. 27-32.
12. Bano Z., Rajarathnam S. // Crit. Rev. Food Sci. Nutr. — 1988. — Vol. 27, №2. — P. 87-158.
13. Bobek P., Ozdin L., Kuniak L. // Nahrung. — 1996. — Vol. 40, №4. — P. 222-224.
14. Bobek P., Galbavy S. // Br. J. Biomed. Sci. — 2001. — Vol. 58, №3. — P. 164-168.
15. Borchers A.T., Stern J.S., Hackman R.M. et al. // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. — 1999. — Vol. 221, №4. — P. 281-293.
16. Gutierrez A., Bocchini P., Galletti G.C. et al. // Applied & Environmental Microbiol. — 1996. — Vol. 62, №6. — P. 1928-1934.
17. Jennemann R., Geyer R., Sandhoff R. et al. // Eur. J. Biochem. — 2001. — Vol. 268. — P. 1190-1205.
18. Mizuna M., Rawakami S., Hashiota T. et al. // Int. J. Med. Mushrooms. — 2001. — Vol. 3. — P. 5-89.
19. Seljelid R., Bogwald J., Hoffman J.J. et al. // Immunopharmacol. — 1984. — Vol. 7, №1. — P. 69-73.
20. Wasser S.P. // Appl. Microbiol. Biotechnol. — 2002. — Vol. 60, №3. — P. 58-74.
21. Yoshioka Y., Uehara N., Saito H. // Chem. Pharm. Bull. (Tokyo). — 1992. — Vol. 40, №5. — P. 1221-1226.

УДК 615. 616.13. 0046 + 582.783

ИЗУЧЕНИЕ ПЕРСПЕКТИВ ВЫДЕЛЕНИЯ И ИДЕНТИФИКАЦИИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ ПОБОЧНОГО ПРОДУКТА ПОЛУЧЕНИЯ ВОДОРАСТВОРИМОГО БЕЛКОВО-ПОЛИСАХАРИДНОГО КОМПЛЕКСА *PLEUROTUS OSTREATUS*

Н.В.Кучеренко

Комплексная переработка сырья и утилизация побочных продуктов производства являются характеристикой современного хозяйствования. Побочные продукты содержат большое количество ценных биологически активных веществ (БАВ). Исследование и рациональное использование этих источников — актуальная проблема фармацевтической технологии. Побочный продукт получения водорастворимого белково-полисахаридного комплекса *Pleurotus ostreatus* содержит ценные вещества липофильной природы. В результате эксперимента из объекта исследования выделена липофильная фракция БАВ, выход которой составил 1,5%. Идентификация БАВ методом тонкослойной хроматографии позволяет отнести составляющие липофильной фракции к веществам терпеноидной природы.

UDC 615. 616.13. 0046 + 582.783

THE PERSPECTIVE STUDY FOR ISOLATION AND IDENTIFICATION OF BIOLOGY ACTIVE SUBSTANCES FROM BY-PRODUCT OF WATER-SOLUBLE PROTEIN-POLYSACCHARIDE COMPLEX OF *PLEUROTUS OSTREATUS*

N.V.Kucherenko

The complex processing of raw material and utilization of by-products are the modern management characteristics. By-products contain a lot of valuable biologically active substances (BAS). Study and rational use of these sources are the actual problem of pharmaceutical technology. The by-product of water-soluble protein-polysaccharide complex from *Pleurotus ostreatus* contains valuable lipid substances. The lipid fraction of BAS has been isolated from the object experimentally. Its output makes up to 1,5%. The identification of BAS by TLC-chromatography resolved the lipids components as terpenoid substances.

ОРГАНІЗАЦІЯ ТА ЕКОНОМІКА ФАРМАЦІЇ

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

УДК 657.1:006.032

ПІДВИЩЕННЯ РЕЗУЛЬТАТИВНОСТІ ВНУТРІШНІХ АУДИТІВ СИСТЕМ УПРАВЛІННЯ ЯКІСТЮ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПІДПРИЄМСТВ

В.О.Лебединець, Св.М.Коваленко

Національний фармацевтичний університет

Проаналізовані основні аспекти здійснення внутрішніх аудитів систем управління якістю фармацевтичних підприємств. Показано, що на багатьох вітчизняних підприємствах внутрішні аудити проводяться не результативно і не додають очікуваної цінності. Причини низької результативності проаналізовані і систематизовані. Доведено, що проблема підвищення результативності внутрішніх аудитів має вирішуватись системно із застосуванням розроблених авторами і запропонованих у статті методів і підходів. Зроблено висновок, що внутрішнім аудиторам слід приділяти більш пильну увагу на кожному фармацевтичному підприємстві, адже правильно організований процес проведення аудитів є дієвим інструментом аналізування системи управління якістю і дає важливу та актуальну інформацію для своєчасного вживання коригувальних і запобіжних дій.

Згідно з вимогами стандарту ДСТУ ISO 9001:2009 та Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2010 внутрішні аудити (ВА) систем управління якістю (СУЯ) фармацевтичних підприємств (ФП) повинні виступати інструментом аналізування та поліпшення СУЯ шляхом систематичних неупереджених документованих перевірок і розробки пропозицій щодо коригувальних і запобіжних дій [2, 5, 6]. Внутрішнім "замовником" результатів ВА є керівництво, яке повинно застосовувати ці результати при здійсненні регулярного аналізу СУЯ і ухваленні рішень щодо її постійного поліпшення [9, 12]. Результативно проведені ВА дають керівництву підприємства можливість всебічної оцінки СУЯ та підстави для виявлення першопричин зафіксованих невідповідностей. Аналізуючи тенденції у функціонуванні тих чи інших процесів підприємства, а також аудиторські звіти, керівництво має можливість розробити та своєчасно впровадити необхідні коригувальні і запобіжні дії для удоскона-

лення СУЯ [8, 11]. То ж ВА є важливим елементом системи управління якістю, результативне застосування якого для ФП є необхідністю [5].

У той же час, за даними багатьох авторів, і як показує наш власний аудиторський досвід [3, 8, 10], на більшості вітчизняних ФП, що впровадили СУЯ за моделлю ISO 9001, процес ВА зазвичай здійснюється формально і значної цінності для підприємства не дає. Саме тому дослідження цієї проблематики і розробка пропозицій щодо вдосконалення аудиторської діяльності на ФП представляє певний науково-практичний інтерес. Відтак метою нашої роботи було вивчення причин низької результативності ВА на вітчизняних ФП, систематизація такої інформації, а також розробка комплексу типових пропозицій щодо удосконалення процесу ВА.

Вивчаючи практичний досвід українських ФП стосовно проведення аудитів СУЯ, можна констатувати, що підходи до організації і проведення цих перевірок від підприємства до підприємства певною мірою схожі. Так, майже всі ФП визначили ВА як один з процесів СУЯ, розробили відповідну документовану процедуру для його регламентації, призначили керівника цього процесу і встановили схожі показники для оцінки результативності аудитів. Однак, поряд з формальним виконанням вимог ISO 9001 та GMP [5, 7] описана діяльність на більшості ФП виконується не оптимально і тому є нерезультативною. Нижче наведені результати проведеного нами аналізу виконання ВА на вітчизняних ФП та пропозиції щодо їх оптимізації.

1. Зазвичай ВА проводяться по всіх підрозділах підприємства в межах СУЯ, охоплюючи кожен з них приблизно раз на рік. Таку періодичність не можна визнати достатньою, адже всі процеси СУЯ сучасного ФП зазнають частих змін, тому простежити динаміку їх функціонування, отримуючи оцінку раз на рік, найчастіше неможливо. Ми

вважаємо, що для визначення періодичності ВА окремих процесів слід брати до уваги притаманні їм ризики для якості, які мають розраховуватись згідно з чинними нормативними вимогами [5]. Так, процеси безпосереднього створення продукції слід аудитувати частіше, ніж, наприклад, забезпечувальні чи керівні. А в рамках кожної групи процесів періодичність слід також визначати за ступенем їх ризику для якості.

2. Результати ВА, як правило, не містять нової інформації ані для перевірених підрозділів, ані для керівництва ФП. Перш за все, це пов'язано з некоректним складанням аудиторських опитувальних листів (чек-листів) та з непрофесіоналізмом самих аудиторів. Чек-листи слід складати з використанням не тільки відкритих питань, що безпосередньо розкривають виконання нормативних вимог, але й тих, що націлені на виявлення ступеня виконання внутрішніх “системних” вимог. Наприклад, критично необхідною є перевірка реалізації методології PDCA (“Циклу Демінга-Шухарта” [7]) в межах кожного процесу. Отже, має перевірятися не тільки виконання цільових робіт (етап Do), а й діяльність з планування (етап Plan), моніторингу, оцінювання, аналізування (етап Check) та постійного удосконалення (етап Act) кожного процесу СУЯ. Часто саме такі питання аудитори не включають до чек-листа. Крім того, добрі результати дає застосування концепції “In-time audit”, відповідно до якої аудиторські питання слід формувати в різному часі, тобто націлюючись на минуле (як це робилося?), сьогодення (як це робиться?) і майбутнє (як це планується робити?). До того ж кількість питань у чек-листі має бути достатньою для того, щоб охопити всю сферу аудиту і отримати достатньо інформації для винесення рішень про ступінь відповідності об'єкту перевірки. Для підвищення ж компетентності і професіоналізму аудиторів ми вважаємо за необхідне практикувати не лише теоретичне навчання на профільних курсах і тренінгах, а й залучення своїх аудиторів до сумісної роботи з аудиторами органів сертифікації СУЯ. Такі спільні проекти цілком можливі (чому є приклади) і є дуже ефективними [3].

3. Внутрішні аудити на ФП часто проводяться без застосування продуманої програми аудитів, як того вимагає стандарт ISO 19011:2002 [6], а лише згідно з календарним планом-графіком. Такі графіки не містять зазначення цілей і сфери охоплення аудитів, даних щодо їх обсягу і тривалості, відомостей про учасників, що будуть задіяні, визначення застосованих критеріїв аудиту, необхідних ресурсів тощо. Застосування лише таких стислих планів-графіків призводить до виникнення численних проблем, наприклад, через неузгодженість дій аудиторів і представників об'єктів перевірки, та врешті решт — до отримання малоцінних ре-

зультатів і негативного відношення до аудитів з боку персоналу підприємства. На нашу думку, програму аудиту обов'язково слід складати з урахуванням всіх рекомендацій, наведених у стандарті ISO 19011:2002 та інших джерелах [1, 3, 11].

4. На багатьох підприємствах процедури і підходи до проведення ВА не змінюються протягом тривалого часу, що також не сприяє підвищенню їх результативності. На наш погляд, одне з суттєвих упущень при організації ВА і взагалі всіх процесів СУЯ полягає саме у відсутності механізмів моніторингу, оцінювання та аналізу. Часто такі дії або взагалі не виконуються, або виконуються формально. Наприклад, характерним для процесу ВА на вітчизняних ФП є його оцінювання за показниками, що не дають можливість визначити його результативність, а відтак — цінність для організації. Так, на більшості ФП застосовують такі параметри як % виконання плану-графіка ВА, ступінь охоплення аудитами підрозділів підприємства, кількість зафіксованих невідповідностей тощо. Однак, ці показники жодним чином не дають уявлення про “якість результату” та ступінь задоволеності споживачів процесу ВА, а отже — не характеризують його результативність. Ми впевнені, що для реальної оцінки процесу ВА слід розробити бальну систему оцінювання аудиторських звітів з боку керівництва (внутрішніх “споживачів процесу”) після кожного проведеного аудиту. Такий підхід уможливить вимірне оцінювання процесу ВА і дасть підстави для його постійного удосконалення. Поліпшенню ж підлягає як сама процедура проведення ВА, так і аудиторська документація, застосовувані підходи і методи збору інформації тощо.

Крім перелічених вище заходів, для підвищення результативності ВА можна застосовувати елементи проектного управління стосовно програми аудитів. Така програма складається на певний період часу (найчастіше — на рік), обмежена ресурсами і має початок та кінець, тобто має всі атрибути проекту. Для ефективного управління таким проектом доцільно призначити уповноваженого менеджера, яким може бути керівник процесу ВА чи начальник відділу забезпечення якості [4]. Для управління програмою раціонально застосовувати такі проектні інструменти як діаграма Гантта, мережеве планування, структурування робіт за етапами тощо.

З позицій вибору оптимального підходу щодо об'єкта аудиту слід визнати, що процесно-орієнтовані аудити в більшості випадків дають більш цінні результати, ніж аудити окремих підрозділів підприємства [3, 10]. Більша результативність орієнтованих на процеси аудитів пояснюється можливістю оцінити власне кожен процес від його початку (входу) до результатів (виходів). Крім

того, стає можливим оцінити ступінь застосування Циклу PDCA в межах кожного процесу СУЯ, що важко зробити при перевірці підрозділів.

ВИСНОВКИ

1. На багатьох вітчизняних ФП внутрішні аудити СУЯ проводяться нерезультативно і не додають бажаної цінності. Проблема підвищення результативності внутрішніх аудитів СУЯ ФП має вирішуватись системно із застосуванням перелічених у статті та інших методів і підходів.

2. Внутрішнім аудитам слід приділяти більш пильну увагу на кожному ФП, адже ретельно організований процес ВА є дієвим інструментом аналізу СУЯ і дає важливу та актуальну інформацію для своєчасного життя коригувальних і запобіжних дій для удосконалення.

ЛІТЕРАТУРА

1. Коваленко С.М., Лебединець В.О., Зборовська Т.В. Проблеми внутрішніх аудитів систем управління якістю на вітчизняних фармацевтичних підприємствах / Тези доп. II Міжнар. наук.-практ. конф. (12-13 жовтня 2006 р., м. Харків). — Х.: Вид-во НФаУ, 2006. — С. 291.
2. Лебединець В.О. Аудит якості. Фармацевтична енциклопедія / Гол. ред. В.П.Черних. — 2-ге вид., доп. — К.: МОРІОН, 2010. — С. 139-140.
3. Лебединець В.О., Береговенко О.Ю. Актуальність процесно-орієнтованих аудитів систем управління якістю / Тези доп. II наук.-практ. конф. "Управління якістю в фармації" (25 травня 2007 р., м. Харків). — Х.: Вид-во НФаУ, 2007. — С. 26.
4. Лебединець В.О., Коваленко С.М. // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. — 2010. — №2 (10). — С. 4-11.
5. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2010 Лікарські засоби. Належна виробнича практика. — К.: МОЗ України, 2010. — 158 с.
6. Настанови щодо здійснення аудитів систем управління якістю і (або) екологічного управління: ДСТУ ISO 19011:2003 — [Чинний від 2003-11-28]. — К.: Держспоживстандарт України, 2004. — 24 с. — (Національний стандарт України).
7. Системи управління якістю. Вимоги: ДСТУ ISO 9001:2009 — [Чинний від 2009-09-01]. — К.: Держспоживстандарт України, 2009. — 28 с. — (Національний стандарт України).
8. Якушев М.В. // Методы менеджмента качества. — 2004. — №4. — С. 47-48.
9. Juran J.M., Blanton G.A. Juran's Quality Handbook. 5-ed. — New York: McGraw-Hill, 1999. — 1730 p.
10. Lebedinets V.A., Moller K.H. Specific character of the process-focused QMS-audits / Матер. Всеукр. конгр. "Сьогодення та майбутнє фармації" (16-19 квітня 2008 р., м. Харків) / Ред. В.П.Черних. — Х.: Вид-во НФаУ, 2008. — С. 518.
11. Pyzdek T., Keller P. Quality Engineering Handbook. — New York: Springer, 2003. — 744 p.
12. Schlickman J.J. ISO 9001:2000. Quality management system design. — Norwood: Artech House Inc, 2003. — 402 p.

УДК 657.1:006.032

ПОВЫШЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТИВНОСТИ ВНУТРЕННИХ АУДИТОВ СИСТЕМ УПРАВЛЕНИЯ КАЧЕСТВОМ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕДПРИЯТИЙ

В.А.Лебединец, Св.М.Коваленко

Проанализированы основные аспекты осуществления внутренних аудитов систем управления качеством фармацевтических предприятий. Показано, что на многих отечественных предприятиях внутренние аудиты проводятся нерезультативно и не добавляют ожидаемой ценности. Причины низкой результативности проанализированы и систематизированы. Доказано, что проблема повышения результативности внутренних аудитов должна решаться системно с применением разработанных авторами и предложенных в статье методов и подходов. Сделан вывод, что внутренним аудитам следует уделять более пристальное внимание на каждом фармацевтическом предприятии, т.к. правильно организованный процесс проведения аудитов является действенным инструментом анализа системы управления качеством и дает важную и актуальную информацию для своевременного принятия корректирующих и предупреждающих действий.

UDC 657.1:006.032

PRODUCTIVITY IMPROVING OF INTERNAL AUDITS OF THE QUALITY MANAGEMENT SYSTEMS IN PHARMACEUTICAL ENTERPRISES

V.O.Lebedynets, Sv.M.Kovalenko

The basic aspects of internal audits of the quality management systems of pharmaceutical enterprises have been analyzed in the article. It has been shown that at many domestic enterprises internal audits are not productive and did not add the value expected. The reasons of low productivity have been analyzed and systematized. It has been proven that the problems of productivity increase of internal audits should be solved systematically with application of methods and approaches developed by authors and offered in the article. The conclusion is made that more attention should be paid to internal audits at each pharmaceutical enterprise since the correctly organized process of carrying out audits is the effective tool of the analysis of a quality management system and gives the important and actual information for timely acceptance of corrective and preventive actions.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

Рекомендована д.м.н., професором Н.В.Бездітко

УДК 577.121.7:616-055.4:577.24

АНТИГІПОКСИЧНА ТА КАРДІОПРОТЕКТОРНА ДІЯ ІНОКСАРИЛУ ПРИ РІЗНИХ ВИДАХ ГІПОКСИЧНИХ СТАНІВ ТА АДРЕНАЛІНОВОМУ ПОШКОДЖЕННІ МІОКАРДА

Н.М.Кононенко, Д.В.Гаман, Т.І.Тюпка

Національний фармацевтичний університет

Наведені результати досліджень нового похідного α -ариламідо- α -(2-оксоіндолініліден-3)-оцтової кислоти. Встановлено, що іноксарил має виражені антигіпоксичні властивості при гіпоксії з гіперкапнією та при гемічній гіпоксії, підвищує стійкість серця до гіпоксії та аноксії, захищає серце від адреналінового пошкодження, а також покращує адаптаційні можливості міокарда.

До другої половини ХХ століття склалося уявлення про гіпоксію, як про типовий патологічний процес, що викликається різними фізичними, хімічними та біологічними чинниками та призводить до пошкодження клітин [8]. Головною патогенетичною ланкою при кисневому голодуванні тканин будь-якої природи є дефіцит енергії в клітинах [11]. Причини порушення продукції енергії гіпоксичною клітиною залежать від розладу зовнішнього дихання, кровообігу у легенях, кисеньтранспортувальної функції крові, порушення системного, регіонального кровообігу та мікроциркуляції [14]. Безпосередньою причиною більшості патологічних станів є зниження надходження кисню у мітохондрії, що призводить до пригнічення фосфорилування та викликає прогресуючий дефіцит аденозинтрифосфату (АТФ) — основного джерела енергії клітин [14].

Гіпоксія призводить до порушення головних функцій мембран: бар'єрної, рецепторної, каталітичної [9, 12]. Розуміння фундаментальної ролі гіпоксії в патогенезі більшості патологічних станів обумовило проведення цілеспрямованого пошуку антигіпоксантів [10], тобто речовин, які нормалізують енергетичний баланс у клітинах при гіпоксії та ішемії, стабілізують мітохондріальні мембрани, зменшують пригнічення дегідрогеназ циклу Кребса, запобігають відокремленню окиснення та фосфорилування, збільшують продукцію АТФ на одиницю споживаного дефіциту кисню [1, 2, 3, 13].

У цьому відношенні безперечний інтерес викликає група похідних α -ариламідо- α -(2-оксоіндолініліден-3)-оцтової кислоти, в якій в результаті скринінгових досліджень виявлена перспективна сполука з вираженою антигіпоксичною дією, умовно названа "Іноксарил".

Метою нашої роботи було вивчення антигіпоксичної, кардіопротекторної, протиішемічної властивостей іноксарилу та встановлення його ефективної дози.

Матеріали та методи

1. Дослідження ефективності іноксарилу при загальній гіпоксії. Гіпоксію з гіперкапнією в гермооб'ємі [6] відтворювали на мишах-самцях масою 18-20 г шляхом розміщення тварин у герметично закупорених камерах об'ємом 200 мл. Реєстрували тривалість життя тварин. Гемічну гіпоксію моделювали на нелінійних щурах-самцях масою 180-200 г шляхом підшкірного введення нітриту натрію в дозі 200 мг/кг. Оцінювали тривалість життя і виживаність тварин [6]. Іноксарил вводили внутрішньоочеревинно в дозі 1/40 ЛД₅₀, яка складала 88 мг/кг за 30 хв до початку експерименту. Контрольній групі тварин вводили фізіологічний розчин в еквівалентному об'ємі. Як препарат порівняння використовували мексидол (100 мг/кг).

2. Оцінка кардіопротекторної дії іноксарилу при гіпоксії серця. Використовували модель аноксії [4], яка дозволяє оцінювати стан серцевого м'яза в умовах нестачі кисню. Досліди проводили на білих нелінійних мишах-самцях масою 18-20 г та щурах-самцях масою 180-200 г. Аноксію відтворювали шляхом декапітації мишей або здавлюванням трахеї у щурів. Оцінювали час від моменту декапітації або здавлювання трахеї до зникнення ознак електричної активності серця на електрокардіограмі (ЕКГ), тобто тривалість електричної активності серця (ТЕА). Іноксарил вводили внут-

Таблиця 1
Антигіпоксична активність іноксарилу

Препарат	Нормобарична гіпоксія з гіперкапнією	Гемічна гіпоксія	
	тривалість життя, хв	тривалість життя, хв	виживаність, %
Контроль	12,2±0,6	54,0±3,0	0
Іноксарил	17,3±0,5*	212,0±5,3*	50
Мексидол	16,5±0,7*	148,0±4,2*	30

Примітка. * — $p < 0,05$ по відношенню до контролю.

Таблиця 2
Порівняльне вивчення впливу іноксарилу і АТФ на тривалість електричної активності серця в умовах аноксії

Група	Величина параметра, хв
Контроль	12,3±0,6
Іноксарил	30,7±0,9*
АТФ	40,0±1,5*

Примітка. * — $p < 0,05$ по відношенню до контролю.

рішньоочередово одноразово за 30 хв до досліду в дозі 88 мг/кг. Як препарат порівняння використовували АТФ (50 мг/кг), який вводили внутрішньоочередово за 30 хв до експерименту. Препарат вибирали, виходячи з його здатності підсилювати стійкість організму до гіпоксії. Контрольні тварини отримували фізіологічний розчин в еквівалентному об'ємі.

3. Вивчення ефективної дози іноксарилу. Використовували описану вище методику аноксії на мишах. Іноксарил вводили одноразово внутрішньоочередово за 30 хв до початку досліду в дозах 30, 40, 50, 60, 70, 88 мг/кг. Оцінювали тривалість електричної активності серця після декапітації. В якості контролю брали тварин, які отримували фізіологічний розчин в еквівалентному об'ємі.

4. Оцінка протішемічної дії іноксарилу. Досліди проводили на білих нелінійних щурах-самцях масою 190-200 г. Некротичний процес (НП) у міокарді викликали внутрішньом'язовим введенням кардіонекрозогенної дози адреналіну (1 мг/кг) [7]. Спостереження проводили через 24 год після ін'єкції. Іноксарил вводили внутрішньоочередово за 30 хв до моделювання НП в дозі 88 мг/кг. ЕКГ реєстрували через 24 год у стандартних відведеннях на 6-канальному електрокардіографі "Біосет-6000" при $mV=10$ мм та швидкості руху стрічки 50 мм/с. На ЕКГ оцінювали положення сегмента ST-T відносно ізолінії в I та II стандартних відведеннях.

На заключному етапі експерименту тваринам з НП перетискували трахею та реєстрували ТЕА серця в умовах аноксії.

Всі отримані результати експерименту піддавали обробці методами параметричної статистики з використанням t-критерію Стьюдента.

Результати та їх обговорення

Попереднє введення іноксарилу приводить до значного збільшення тривалості життя експериментальних тварин в умовах гіпоксії (табл. 1). Тривалість життя контрольних щурів при гіпоксії з гіперкапнією в гермооб'ємі складала 12,2±0,6 хв; тварин, які отримували іноксарил — 17,3±0,5 хв. Схожа закономірність відмічена при використанні іншого варіанту гіпоксії — гемічної гіпоксії. Так, якщо в контрольній групі тварин тривалість життя складала 54±3 хв, то введення іноксарилу збільшувало цей показник до 212,0±5,3 хв. Таким чином, у більшому ступені захисний ефект іноксарилу виявлявся в умовах гемічної гіпоксії. Він полягав у 4-кратному збільшенні тривалості життя і достовірному підвищенні виживаності експериментальних тварин у порівнянні з контрольними. За виразністю антигіпоксичної дії досліджувана сполука значно перевершувала мексидол. Його введення збільшувало тривалість життя тварин при гіпоксії з гіперкапнією у гермооб'ємі лише на 8% і позитивно не впливало при гемічній гіпоксії.

При дослідженні електричної активності в умовах аноксії встановлено, що у контрольних тварин ТЕА серця складала 12,3±1,9 хв (табл. 2). У групі тварин, які отримували іноксарил, даний показник становив 40,7±0,9 хв, тобто перевищував значення контрольних щурів у 3,3 рази. Використання АТФ у дозі 50 мг/кг приводило до збільшення ТЕА серця щурів до 39,0±2,8 хв відповідно, тобто в 3,2 рази в порівнянні з контролем. Отже, іноксарил проявляє кардіопротекторну дію і за ефективністю не поступається АТФ.

Використання препарату у дозі 88 мг/кг збільшувало тривалість електричної активності серця до 360%, у дозі 70 мг/кг — до 280% у порівнянні з контролем. При використанні менших доз препарату достовірних відмінностей реєстрованого параметра стосовно контролю ми не спостерігали.

У контрольних тварин в умовах адреналінового пошкодження міокарда через 24 год спостерігали значні зміни шлуночкового комплексу. В I відведенні на місці комплексу QRS формувалася патологічний комплекс QS, що свідчило про наявність трансмурального некрозу міокардальної тканини. Одночасно в усіх тварин відмічалася підвищення сегмента ST та зубця T над ізолінією, який вказує на наявність зони пошкодження міокарда та ішемії по периферії зони пошкодження. У II відведенні в усіх щурів спостерігалася формування патологічного зубця Q, зменшення амплітуди зубця R, дугоподібний підйом сегмента ST над ізолінією. Патологічний зубець Q, як і QS свідчить про розвиток некрозу лівого шлуночка серця. Ці зміни були підтверджені кривою у I відведенні.

Далі ми вимірювали підйом сумарного сегмента, який був визначений як ST-T. Достовірну різницю підвищення ST-T ми спостерігали тільки у I стандартному відведенні у порівнянні з контролем. У контрольній групі тварин підйом складав $0,24 \pm 0,02$ мВ; у групі тварин, які отримували іноксарил, його значення відповідало $0,17 \pm 0,02$ мВ. Таким чином, попереднє введення іноксарилу дозволяє зменшити вираженість ішемічних змін у серці при експериментальному інфаркті міокарда.

Дослідження ТЕА серця у тварин з експериментальним інфарктом міокарда показало наступне. Здавлювання трахеї у щурів контрольної групи через добу після адреналінового пошкодження міокарда приводило до зупинки серця та до зникнення

електричної активності міокарда через $13,5 \pm 0,9$ хв. Схожа процедура була проведена у тварин, які отримували іноксарил, і приводила до зникнення ознак електричної активності міокарда через $39,7 \pm 4,6$ хв, що перевищує показник контрольних тварин у 3 рази. Отримані дані свідчили про позитивний вплив іноксарилу на функцію збудження міокарда у тварин, які перенесли експериментальний інфаркт міокарда.

ВИСНОВКИ

1. Іноксарил має виражені антигіпоксичні властивості при різних видах гіпоксії, а також підвищує стійкість серця до гіпоксії і аноксії.

2. Доведено, що іноксарил захищає серце від ішемічного пошкодження і покращує адаптаційні можливості міокарда.

ЛІТЕРАТУРА

1. Каминский Л.С. *Статистическая обработка лабораторных и клинических данных. Применение статистики в научной и практической работе врача.* — 2-е изд. — М.: Медицина, 1964. — С. 251.
2. Коцов С.В., Вахрушев А.Е., Павлов Ю.В. // *Новые Санкт-Петербургские врачеб. ведомости.* — 2002. — №2. — С. 54-56.
3. Костюченко А.Л., Семиголовский Н.Ю. // *ФАРМиндекс: ПРАКТИК.* — 2002. — Вып. 3. — С. 102-122.
4. *Методические рекомендации по экспериментальному изучению препаратов, предлагаемых для клинического изучения в качестве антигипоксических средств / Под ред. Л.Д.Лукьяновой.* — М., 1990. — С. 20.
5. Оковитый С.В., Смирнов А.В. // *Эксперимент. и клин. фармакол.* — 2001. — Т. 64, №3. — С. 76-80.
6. Сернов А.Н., Гацура В.В. *Элементы экспериментальной фармакологии.* — М.: Медицина, 2000. — С. 308-328.
7. Хара М.Р., Сатурська Г.С. // *Патол.* — 2008. — Т. 5, №2. — С. 106.
8. Khazanov V.A., Kiseliyova A.A., Vailiev K.Y., Chernyschova G.A. // *Bull. Exp. Biol. Med.* — 2008. — Vol. 146, №2. — P. 218-222.
9. Khayat R., Patt B., Hayes D. // *Heart Fail Rev.* — 2009. — Vol. 14, №3. — P. 21-30.
10. Pavlov O.O. // *Klin. Khir.* — 2008. — №9. — P. 57-59.
11. Stalney W.C., Chandier M.P. // *Cardiovasc. Res.* — 2002. — Vol. 7. — P. 115-130.
12. Ucar Z.Z., Taymaz Z., Erbaycu A.E. et al. // *South. Med. J.* — 2009. — Vol. 102, №7. — P. 693-700.
13. Wang X.H., Cavell B.E., Syed Alwi S.S., Packham G. // *Biochem. Pharmacol.* — 2009. — Vol. 78, №3. — P. 261-272.
14. Wollt A.A., Rotmensch H.H., Stanley W.C., Ferran R. // *Heart Failure Rev.* — 2002. — Vol. 7. — P. 187-203.

УДК 577.121.7:616-055.4:577.24

АНТИГИПОКСИЧЕСКОЕ И КАРДИОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ ИНОКСАРИЛА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВИДАХ ГИПОКСИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ И АДРЕНАЛИНОВОМ ПОВРЕЖДЕНИИ МИОКАРДА

Н.Н.Кононенко, Д.В.Гаман, Т.И.Тюпка

Представлены результаты тестирования одного из новых производных α -ариламидо- α -(2-оксоиндолинидилден-3)-уксусной кислоты. Установлено, что иноксарил имеет выраженные антигипоксические свойства при гипоксии с гиперкапнией и гемической гипоксией, повышает стойкость сердца к гипоксии и аноксии, защищает сердце от адреналинового повреждения, а также улучшает адаптационные возможности миокарда.

UDC 577.121.7:616-055.4:577.24

ANTIHYPOXIC AND CARDIOPROTECTIVE ACTION OF INOXARILE IN DIFFERENT TYPES OF HYPOXIC STATES AND ADRENALIN DAMAGE OF THE MYOCARDIUM

N.N.Kononenko, D.V.Gaman, T.I.Tyupka

The research results of a new α -arylamido- α -(2-oxoindolindiden-3)-acid derivative is presented in the article. Inoxarile has been found to possess the expressed antihypoxic properties in hypoxia with hypercapnia and hemic hypoxia, promotes heart resistance to hypoxia and anoxia, protects the heart from adrenalin damage, as well as improves the adaptation capacity of the myocardium.

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

УДК 615.214

ВПЛИВ ПОХІДНИХ 3-АМІНОМЕТИЛ-2-МЕТИЛХІНОЛІН-4-ОНУ НА РІВЕНЬ МОНОАМІНІВ У ГОЛОВНОМУ МОЗКУ МИШЕЙ

С.Ю.Штриголь, В.О.Зубков, І.М.Подольський, І.С.Гриценко

Національний фармацевтичний університет

Досліджено вплив похідних 3-амінометил-2-метилхінолін-4-ону на рівень серотоніну, дофаміну, норадреналіну та адреналіну в головному мозку мишей. Встановлено, що під впливом 2-метил-3-феніламінометилхінолін-4-ону, який виявляє антиамнестичні та антидепресивні властивості, відбувається суттєве зниження концентрації серотоніну на тлі підвищення вмісту дофаміну та адреналіну. Для 2,8-диметил-3-диметиламінометилхінолін-4-ону, якому притаманні транквілоноотропні властивості, виявлено, що при значному зниженні вмісту серотоніну він майже не впливає на рівні інших нейромедіаторів. Проведено кореляційний аналіз змін концентрацій церебральних моноамінів під впливом досліджуваних сполук та виявлено певні відмінності та аналогії з референс-препаратами іміпраміном і пірацетамом.

В останні десятиріччя в світі спостерігається стійка тенденція до зростання кількості психічних та психосоматичних захворювань різноманітної природи. За результатами міжнародних епідеміологічних досліджень ця категорія розладів займає третє місце за розповсюдженістю серед причин втрати працездатності у розвинених країнах [5, 9]. Згідно з даними ВООЗ понад 30% населення планети застосовують нейро- та психотропні засоби, а в країнах Європейського Союзу та Північної Америки зазначений показник сягає 45-50% [8]. Це висуває в ряд найбільш актуальних та значущих проблем розробку нових більш ефективних та безпечних засобів фармакокорекції психічних захворювань та психопатологічних станів.

Перспективними сполуками для створення на їх основі нових психотропних засобів зарекомендували себе 3-амінометилзаміщені 2-метилхінолін-4-они. В попередніх скринінгових дослідженнях показано, що зазначеним похідним притаманна значна мнемотропна активність, яка може поєднуватись з вираженими антидепресивними та анксиолітичними властивостями [3]. За допомогою стандартних поведінкових тестів були визна-

чені найбільш перспективні сполуки — 2-метил-3-феніламінометилхінолін-4-он (сполука **1**), який поєднує антиамнестичну активність з антидепресивним ефектом, та 2,8-диметил-3-диметиламінометилхінолін-4-он (сполука **2**), який виявляє транквілоноотропні властивості. Хімічні структури зазначених сполук та їх таутомерних форм, а також серотоніну, з яким вони мають елементи структурної схожості, наведені на рис. 1.

В основі механізму дії багатьох психотропних препаратів лежить втручання в церебральні моноамінергічні процеси [1, 2, 6, 7]. Тому доцільно вивчити вплив найбільш перспективних 3-амінометил-2-метилхінолін-4-онів на рівень моноамінів — нейромедіаторів головного мозку: серотоніну, дофаміну та норадреналіну, а також адреналіну. Останній не є нейромедіатором, але синтезується з норадреналіну в головному мозку [4, 10].

Матеріали та методи

Дослід виконано на 39 дорослих білих мишах самцях, яким внутрішньошлунково вводили сполуку **1** в дозі 100 мг/кг або сполуку **2** в дозі 10 мг/кг, а також препарати порівняння пірацетам (“Дарниця”, Україна, 200 мг/кг) та іміпрамін (Melipramin, “Egis”, Угорщина, 25 мг/кг) протягом 4 діб, останнє введення за 30 хв до вилучення мозку. Контрольні тварини отримували відповідний об’єм води. Евтаназію виконували шляхом дислокації шийних хребців. Головний мозок вилучали негайно при температурі 0-2°C і зберігали до аналізу при -90°C.

У гомогенаті головного мозку методом імуноферментного аналізу кількісно визначали вміст серотоніну, дофаміну, норадреналіну та адреналіну, для чого використовували стандартні набори Serotonin-ELISA та TriCat-ELISA (IBL International, Німеччина). Для статистичної обробки використовували t-критерій Стьюдента та кореляційний аналіз Пірсона за допомогою програми STATISTICA.

Результати та їх обговорення

При аналізі отриманих результатів одразу привертає увагу суттєве зниження концентрації серо-

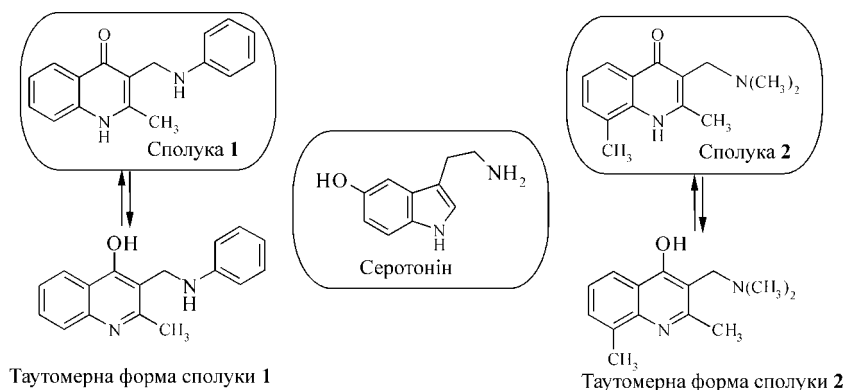


Рис. 1. Хімічна будова досліджуваних 3-амінометил-2-метилхінолін-4-онів і серотоніну.

Таблиця 1

Порівняльний вплив сполук 1 та 2 на вміст церебральних моноамінів у мишей

Група	Серотонін, нг/г	Дофамін, нг/г	Норадреналін, нг/г	Адреналін, нг/г
Інтактний контроль (n=10)	226,8±6,3	52,7±2,1	61,0±3,7	54,6±2,9
Сполука 1, 100 мг/кг (n=6)	188,6±14,4* (-16,8%)	64,3±6,4 (+22,0%)	61,0±7,4 (0%)	61,7±5,1 (+13,0%)
Сполука 2, 10 мг/кг (n=6)	180,3±16,6* (-20,5%)	54,9±4,3 (+4,2%)	58,3±6,0 (-4,4%)	53,0±5,0 (-2,9%)
Пірацетам, 200 мг/кг (n=12)	223,2±3,7 (-1,6%)	62,1±6,0 (+17,8%)	61,3±5,3 (-0,5%)	54,9±4,6 (+0,5%)
Іміпрамін, 25 мг/кг (n=5)	215,7±1,6 (-4,9%)	64,6±6,3 (+22,6%)	65,5±3,1 (+7,4%)	64,5±4,2 (+18,1%)

Примітка. * — достовірні відмінності по відношенню до групи контролю (p<0,05 за t-критерієм Стюдента). У дужках наведено зміни порівняно з інтактним контролем.

тоніну в головному мозку мишей під впливом 2-метил-3-феніламінометилхінолін-4-ону **1** та 2,8-диметил-3-диметиламінометилхінолін-4-ону **2** відповідно на 16,8% та 20,5%, p<0,05 (табл. 1). Ці зміни виявляються цікавими, тому що обидві досліджувані речовини за хімічною будовою мають подібний до серотоніну набір структурних детермінант — і серотонін, і сполуки **1** та **2** містять бензоконденсовану азотовмісну гетероароматичну систему з гідроксильним замісником, що пов'язана з аміногрупою (основним центром) лінкером довжиною 1-2 метиленові групи (рис. 1).

На тлі препаратів порівняння пірацетаму та імипраміну рівень серотоніну був майже на рівні інтактного контролю, хоча і спостерігалась слабка тенденція до його зниження. Враховуючи суттєвість викликаних змін саме під впливом досліджуваних 3-амінометил-2-метилхінолін-4-онів із різною спрямованістю психотропного ефекту, зазначений вплив на концентрацію серотоніну можна вважати особливістю механізму їх фармакологічної дії.

Виявлено також значне підвищення концентрації дофаміну (на 22,0%) під дією сполуки **1**, що добре узгоджується із впливом пірацетаму (на 17,8%) та імипраміну (на 22,6%) на цей показник. При цьому сполука **2** майже не змінила вміст дофаміну в головному мозку піддослідних тварин.

Цікавими є результати стосовно концентрації адреналіну — під впливом сполуки **1** спостерігалось підвищення цього показника на 13,0%, що

нагадує зміни на тлі імипраміну (на 18,1%). Під дією пірацетаму рівень зазначеного катехоламіну не змінювався, а сполука **2** навіть несуттєво знижувала (на 2,9%) його вміст.

Найменшого впливу з боку досліджуваних речовин зазнає концентрація норадреналіну в головному мозку мишей. Проте в нейрохімічних процесах важливе значення має не тільки абсолютний рівень медіаторів, але й співвідношення між ними. Інформативним є коефіцієнт норадреналін/дофамін, що дозволяє оцінити інтенсивність обігу катехоламінів, оскільки в адренергічних нейронах норадреналін синтезується з дофаміну [1, 4, 10].

Як свідчать розрахункові дані, як досліджувані 3-амінометил-2-метилхінолін-4-они, так і препарати порівняння знижують коефіцієнт норадреналін/дофамін, але ці зміни не сягають вірогідного рівня (рис. 2). Такий вплив на дофамінергічну систему є характерним для багатьох препаратів анксиолітичної та антидепресивної дії [1, 6, 7, 11, 12].

Для з'ясування зв'язку між рівнями дофаміну, норадреналіну та адреналіну обчислено коефіцієнт лінійної кореляції Пірсона (рис. 3).

Сполука **1** майже не впливає на кореляційні зв'язки між зазначеними медіаторами, тимчасом як на тлі сполуки **2** суттєво підсилюється додатний зв'язок у парах дофамін-адреналін (r = 0,702) та дофамін-норадреналін (r = 0,514) подібно до ефекту пірацетаму, а для пари дофамін-адреналін — і до ефекту імипраміну. Останній відрізняється від

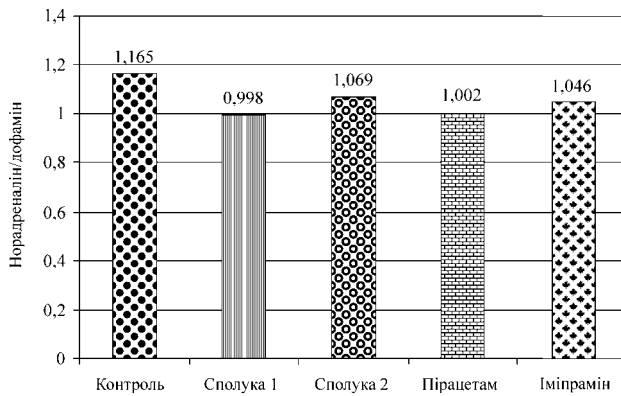


Рис. 2. Порівняльний аналіз впливу сполук **1** та **2**, пірацетаму та іміпраміну на співвідношення норадреналін/дофамін у головному мозку мишей.

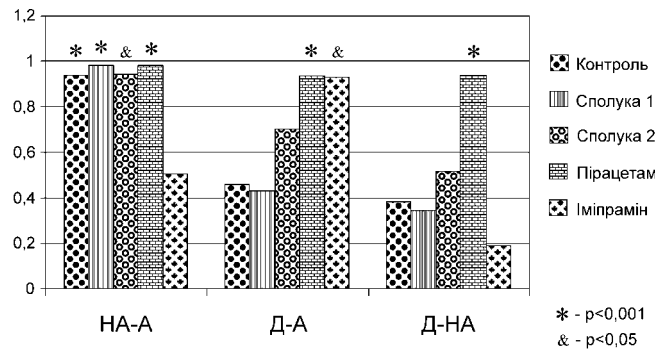


Рис. 3. Кореляційний зв'язок (за коефіцієнтом Пірсона) між дофаміном (Д), норадреналіном (НА) та адреналіном (А) головного мозку мишей під впливом 3-амінометил-2-метилхінолін-4-онів **1** та **2**, пірацетаму та іміпраміну.

Таблиця 2

Кореляційний зв'язок (за коефіцієнтом Пірсона) між вмістом серотоніну та катехоламінів головного мозку мишей під впливом 3-амінометил-2-метилхінолін-4-онів **1** та **2**, пірацетаму та іміпраміну

Група	Серотонін-дофамін	Серотонін-норадреналін	Серотонін-адреналін
Інтактний контроль (n=10)	0,338	-0,234	-0,275
Сполука 1 , 100 мг/кг (n=6)	-0,287	0,483	0,464
Сполука 2 , 10 мг/кг (n=6)	0,550	0,886*	0,773
Пірацетам, 200 мг/кг (n=12)	0,006	-0,016	-0,080
Іміпрамін, 25 мг/кг (n=5)	0,008	-0,103	-0,079

Примітка. * — $p < 0,05$.

обох досліджуваних сполук і пірацетаму зменшеням сили кореляційного зв'язку в парах норадреналін-адреналін, дофамін-норадреналін. Отже, сполука **2** посилює спряженість обігу церебральних катехоламінів у мишей.

Кореляційні зв'язки між рівнями серотоніну та кожного з катехоламінів при застосуванні сполук **1** та **2** наведено в табл. 2. Сполука **1** суттєво послаблює кореляційний зв'язок між вмістом серотоніну та дофаміну ($r = -0,287$), що за спрямованістю змін наближається до ефекту пірацетаму та іміпраміну. Сполука **2**, навпаки, утворює додатний зв'язок середньої сили ($r = 0,550$) в даній парі медіаторів. Ця протилежна спрямованість впливу досліджуваних 3-амінометил-2-метилхінолін-4-онів на співвідношення серотоніну та дофаміну, напевно, може пояснювати відмінності в спектрі психофармакологічної дії за поведінковими тестами [3].

У парах серотонін-норадреналін та серотонін-адреналін спостерігаються однакові тенденції (табл. 2): сполука **2** формує сильні додатні зв'язки ($r = 0,886$ та $r = 0,773$), сполука **1** утворює зв'язки середньої сили ($r = 0,483$ та $r = 0,464$), на тлі пірацетаму та іміпраміну кореляцій не спостерігається, тимчасом як у контрольній групі наявні слабкі від'ємні зв'язки ($r = -0,234$ та $r = -0,275$).

Загалом, враховуючи вищенаведені результати досліджень, можна зробити наступні висновки:

сполука **1** як за характером впливу на абсолютні показники вмісту моноамінів, так і за змінами кореляційних зв'язків між нейромедіаторами наближається до класичного антидепресанта іміпраміну, але до того ж суттєво й вірогідно знижує концентрацію серотоніну. Ці зміни узгоджуються з результатами щодо антидепресивної дії 2-метил-3-феніламінометилхінолін-4-ону (**1**) за тестом поведінки відчаю [3]. 2,8-Диметил-3-диметиламінометилхінолін-4-он (**2**) при значному зниженні концентрації серотоніну майже не впливає на вміст катехоламінів, але кореляційний аналіз свідчить, що на тлі його застосування всі зв'язки є додатними і достатньо сильними, тобто зростає спряженість зазначених моноамінергічних процесів у головному мозку.

Вичерпна інтерпретація змін, що відбуваються в нейромедіаторних процесах головного мозку під впливом досліджуваних 3-амінометил-2-метилхінолін-4-онів, потребує подальшого дослідження. Але вони свідчать про суттєве втручання зазначених сполук у нейрохімічні процеси, пов'язані з обігом серотоніну, дофаміну, норадреналіну та адреналіну.

ВИСНОВКИ

1. Похідні 3-амінометил-2-метилхінолін-4-ону, що виявляють ноотропні, антидепресивні та трансквілізувальні властивості, впливають на вміст церебральних моноамінів і на спряженість їх обміну.

2. Загальна властивість похідних 3-амінометил-2-метилхінолін-4-ону — суттєве зниження вмісту серотоніну в головному мозку, що свідчить про їх вплив на серотонінергічні процеси. 2-Метил-3-феніламінометилхінолін-4-он, якому притаманна ноотропна та антидепресивна активність, також дещо збільшує рівень дофаміну та адреналіну; 2,8-диметил-3-диметиламінометилхінолін-4-он не впливає на вміст церебральних катехоламінів.

3. За характером змін кореляційного зв'язку вмісту церебральних моноамінів похідні 3-аміно-

метил-2-метилхінолін-4-ону мають певні аналогії (в парах дофамін-норадреналін, дофамін-адреналін) та відмінності (в парах серотонін-катехоламіни) від типового ноотропу (пірацетаму) та антидепресанта (іміпраміну).

4. Особливості впливу 3-амінометил-2-метилхінолін-4-онів на обмін нейромедіаторів узгоджуються з даними скринінгових поведінкових тестів, що підтверджує перспективність подальших поглиблених досліджень зазначених похідних як потенційних психотропних засобів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Арушанян Э.Б., Эльбекьян К.С. // *Эксперим. и клин. фармакол.* — 1995. — Т. 58, №6. — С. 14-16.
2. Бородкина Л.Е., Кудрин В.С., Клодт П.М. и др. // *Эксперим. и клин. фармакол.* — 2009. — Т. 72, №1. — С. 60-63.
3. Штрыголь С.Ю., Зубков В.О., Гриценко И.С. та ін. // *Клінічна фармація.* — 2010. — Т. 14, №1. — С. 35-38.
4. Ciaranello R.D., Barchas R.E., Byers G.S. et al. // *Nature.* — 1969. — Vol. 221 (5178). — P. 368-369.
5. De Girolamo G., Bassi M. // *Curr. Opin. Psychiatry.* — 2003. — Vol. 16, №4. — P. 403-411.
6. Dunlop B.W., Nemeroff C.B. // *Arch. Gen. Psychiatry.* — 2007. — Vol. 64, №3. — P. 327-337.
7. Nutt D.J. // *J. Clin. Psychiatry.* — 2006. — Vol. 67, suppl. 6. — P. 3-8.
8. *Pharmacological treatment of mental disorders in primary health care / WHO Report.* — WHO Press, Geneva, 2009. — 68 p.
9. *The WHO World Mental Health Survey Consortium. Prevalence, severity and unmet need for treatment of mental disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys // J. of the Amer. Med. Assoc.* — 2004. — №291. — P. 2581-2590.
10. Torda C. // *Arch. Intern. Med.* — 1977. — Vol. 61, №1. — P. 5-8.
11. Van Praag H.M., Asnis G.M., Kahn R.S. et al. // *Brit. J. Psychiatr.* — 1990. — Vol. 157, №5. — P. 723-734.
12. Van Praag H.M. // *Нейропсихофармакол.* — 1998. — Т. 20, №2. — С. 27-35.

УДК 615.214

ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ 3-АМИНОМЕТИЛ-2-МЕТИЛХИНОЛИН-4-ОНА НА УРОВЕНЬ МОНОАМИНОВ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ МЫШЕЙ

С.Ю.Штрыголь, В.А.Зубков, И.Н.Подольский, И.С.Гриценко
Исследовано влияние производных 3-амінометил-2-метилхінолін-4-она на уровень серотонина, дофамина, норадреналина и адреналина в головном мозге мышей. Установлено, что под действием 2-метил-3-фениламінометилхінолін-4-она, который проявляет антиамнестические и антидепрессивные свойства, происходит существенное снижение концентрации серотонина на фоне повышения содержания дофамина и адреналина. Для 2,8-диметил-3-диметиламінометилхінолін-4-она, которому присущи транквилоноотропные свойства, выявлено, что при значительном снижении содержания серотонина он практически не влияет на уровни других нейромедіаторов. Проведен корреляционный анализ изменений концентраций церебральных моноамінов под действием исследованных соединений и выявлены определенные различия и аналогии с референс-препаратами имипраміном и пірацетамом.

UDC 615.214

THE INFLUENCE OF 3-AMINOMETHYL-2-METHYLQUINOLIN-4-ONE DERIVATIVES ON THE MONOAMINES LEVEL IN THE BRAIN OF MICE

S.Yu.Shtrygol, V.O.Zubkov, I.M.Podolsky, I.S.Gritsenko
The influence of 3-aminomethyl-2-methylquinolin-4-one derivatives on the level of serotonin, dophamine, norepinephrine and epinephrine in the brain of mice has been investigated. A significant decrease of the serotonin concentration accompanied by the increased content of dophamine and adrenalin has been determined under the effect of 2-methyl-3-phenylaminomethylquinolin-4-one, which exhibits the anti-amnesic and antidepressant action. It has been revealed that tranqilonootropic properties of 2,8-dimethyl-3-dimethylaminomethylquinolin-4-one has practically no effect on the levels of other neurotransmitters with a significant decrease of the serotonin content. The correlation analysis of changes in cerebral monoamines concentrations under the action of the compounds examined has been carried out and some differences and analogies with the reference drugs imipramine and pyracetam have been revealed.

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

УДК 615.225.3:616.151.4

ВИЗНАЧЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ “ЛАТИРОН”

Н.М.Шахватова, В.А.Волковой, Л.В.Лук’янова

Національний фармацевтичний університет

При різних шляхах введення (внутрішньошлунково, внутрішньоочеревино) в експерименті на трьох видах лабораторних тварин (мишах, щурах, морських свинках) було вивчено гостру токсичність таблетованої форми “Латирон”. Встановлено, що латирон за класифікацією К.К.Сидорова відноситься до практично нетоксичних речовин. Латирон у 3,8 рази менш токсичний за аймалін, у 4,6 рази — за алапінін. Терапевтичний індекс, що характеризує широту терапевтичної дії, у латирону в 6,4 рази більше, ніж у аймаліну і в 9,4 рази більше, ніж у алапініну.

Лікарські рослини здавна приваблюють увагу дослідників як носії біологічно активних речовин, що зумовлює їх цілющі властивості. Пошук та створення лікарських препаратів рослинного походження — одна з найважливіших задач фармацевтичної науки. Створення з доступної рослинної сировини ефективних лікарських засобів — це актуальна проблема фармакології сучасного періоду. Цілеспрямований пошук природних біологічно активних субстанцій, вивчення їх фізико-хімічних та фармакологічних характеристик є головним напрямком вирішення цієї проблеми. У рослинах біологічно активні речовини (БАР) знаходяться в оптимальних співвідношеннях, що створювалися в процесі еволюції при взаємодії організму з навколишнім середовищем [6, 12].

Препарати рослинного походження діють на організм людини комплексом біологічно активних речовин і мікроелементів і тому чинять на нього різнобічний вплив. Біологічно активні речовини при попаданні до організму легко проникають у тканини і діють на рівні внутрішньоклітинного обміну. При застосуванні лікарських рослин забезпечується надходження активних речовин, що особливо важливо при лікуванні хронічних захворювань. Крім того, перевагою фітотерапії, навіть при довготривалому її застосуванні, є практично повна відсутність явищ лікарської алергії та звикання. За даними народної медицини чина посівна має різні властивості і одна з них — антиаритмічна.

Попередніми дослідженнями, проведеними на кафедрі фізіології НФаУ, було доведено перспективність використання лікарської форми “Латирон”, технологію одержання якої розроблено на кафедрі фармакогнозії НФаУ під керівництвом проф. В.М.Ковальова.

Метою наших подальших досліджень є визначення гострої токсичності лікарської форми “Латирон”.

Експериментальна частина

Гостру токсичність латирону вивчали на трьох видах тварин: мишах, щурах і морських свинках при двох шляхах введення: внутрішньошлунковому і внутрішньоочеревиному [1, 3, 4].

Сполуки вводили у вигляді водних розчинів внутрішньошлунково за допомогою шлункового зонду. Після попереднього випробування препарату на 6 тваринах далі досліджували 3-4 дози (на 10 тваринах). Терапевтичну широту обчислювали за величиною антиаритмічного індексу, що представляє собою відношення середньої летальної дози ЛД₅₀ до середньої ефективної дози ЕД₅₀/ЛД₅₀. Розрахунок середньосмертельної дози проводили за методом Б.М.Штабського зі співавт., використовуючи рівняння [5, 7, 8]

$$X = \frac{Y - b}{a},$$

де Y — обумовлений відсоток ефекту, і

$$a = \frac{Y_1 - Y_2}{X_1 - X_2},$$

$$b = \frac{\sum Y - a \sum X}{n},$$

де: X_1 і X_2 — значення двох крайніх із трьох випробуваних доз, що викликають ефект у менше або більше 50% тварин, третя доза є проміжною; Y_1 і Y_2 — відповідні дозам X_1 і X_2 відсотки летальності; $\sum Y$ — сума трьох випробуваних доз; n — кількість доз, використовуваних при розрахунку, рівна 3.

Підставляючи у формулу значення Y , рівні 50, 84, 16 відсотків летальності, розраховували ЛД₅₀; ЛД₈₄; ЛД₁₆. Потім знаходили m — середню по-

Таблиця

Порівняльна характеристика ЛД₅₀ у щурів при внутрішньошлунковому введенні латирону, аймаліну і алапініну

Об'єкт дослідження	ЕД ₅₀ , мг/кг	ЛД ₅₀ у щурів при внутрішньошлунковому введенні, мг/кг	Терапевтичний індекс
Латирон	40	1948	48,7
Аймалін	66,9	510	7,6
Алапінін	80,8	420	5,2

милку середньосмертельної дози, використовуючи формулу Міллера-Тейнтера:

$$m = \frac{2\delta}{\sqrt{2N}},$$

де: δ = ЛД₈₄ — ЛД₁₆; N — загальне число тварин у групах, у яких загинула або вижила хоча б одна тварина, і визначали довірчі межі [9, 10, 11].

Результати та їх обговорення

Результати експериментів піддавали математичній обробці з використанням критеріїв непараметричної статистики і коефіцієнта Стьюдента [1].

При дослідженні нового лікарського засобу поряд із дослідженням лікувальних властивостей обов'язковим є вивчення загальнотоксичної дії, що дозволяє оцінити ступінь токсичності лікарського засобу, широту його терапевтичної дії, його виду чутливості [2]. Однією з токсикологічних характеристик фармакологічного препарату є показник ЛД₅₀, який визначається при вивченні гострої токсичності.

Гостру токсичність латирону було вивчено на трьох видах тварин: мишах, щурах і морських свинках при двох шляхах введення: внутрішньошлунковому і внутрішньоочеревинному за методом Б.М.Штабського.

Було поставлено 32 серії дослідів на 192 тваринах.

З метою порівняння широти терапевтичної дії латирону і препаратів порівняння — алапініну та аймаліну ми визначали середньосмертельну дозу алапініну, аймаліну і латирону при двох шляхах введення: внутрішньоочеревинному і внутрішньошлунковому на мишах, щурах і морських свинках.

Мишам латирон вводили внутрішньоочеревинно в дозах 1000, 1500, 2000, 2500, 3000, 3500, 4000, 4500, 5000 мг/кг маси тварини. Аналіз результатів свідчить про те, що середньосмертельна доза препарату для цього виду тварин становить 3740 мг/кг.

Внутрішньоочеревинне введення латирону щурам у дозах 1000, 1500, 2000, 2500, 3000, 3500, 4000 мг/кг дозволило розрахувати середню смертельну дозу для цього виду тварин — 2310 мг/кг. Середньосмертельна доза латирону для морських свинок — 2750 мг/кг маси (табл.).

При внутрішньоочеревинному введенні аймаліну і алапініну щурам ЛД₅₀ = 326 і 198 мг/кг маси відповідно. При внутрішньошлунковому введенні щурам аймаліну ЛД₅₀ = 510 мг/кг, алапініну — 420 мг/кг маси.

Внутрішньошлункове введення мишам латирону в дозах від 4000 до 6000 мг/кг, щурам і морським свинкам — від 6000 до 11000 мг/кг маси тіла дозволило встановити, що ЛД₅₀ для мишей складає 4870 мг/кг, для щурів — 1948 мг/кг, для морських свинок — 3190 мг/кг маси. Спостереження за тваринами вели протягом 3-х діб.

Узагальнюючи отримані результати, можна зробити висновок, що латирон за класифікацією Сидорова К.К. відноситься до практично нетоксичних речовин [2].

Порівняльна характеристика латирону і препаратів порівняння наведена в таблиці. Аналіз результатів, представлених у таблиці, свідчить про те, що латирон у 3,8 рази менш токсичний за аймалін і в 4,6 рази — за алапінін.

Терапевтичний індекс, що характеризує широту терапевтичної дії, у латирону в 6,4 рази більше, ніж у аймаліну і в 9,4 рази більше, ніж у алапініну.

ВИСНОВКИ

1. Латирон за класифікацією К.К.Сидорова відноситься до практично нетоксичних речовин.

2. Латирон у 3,8 рази менш токсичний за аймалін і в 4,6 рази — за алапінін.

3. Терапевтичний індекс, що характеризує широту терапевтичної дії, у латирону в 6,4 рази більше, ніж у аймаліну і в 9,4 рази більше, ніж у алапініну.

ЛІТЕРАТУРА

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекоменд. / За ред. член-кор. АМП О.В.Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — 528 с.
2. Сидоров К.К. // Токсикол. новых промышленных химических веществ. — 1973. — №13. — С. 47-51.
3. Трахтенберг И.М., Сова Р.Е., Шефтель В.О., Оникиенко Ф.А. Показатели нормы у лабораторных животных в токсикологическом эксперименте. — М.: Медицина, 1978. — 175 с.

4. Штабский Б.М., Красовский Г.Н., Кудрина В.Н., Жолдакова З.И. // *Гигиена и санитария*. — 1980. — №10. — С. 41-44.
5. Efentakis M., Dressman J.B. // *Eur. J. Drug Metab.* — 1988. — Vol. 23, №2. — P. 97-102.
6. Graefe E.U., Yeit M. // *Phytomedicine*. — 1999. — №6 (4). — P. 239-246.
7. Hep A., Pospisilova J., Dolina J. et al. // *Vnutr. Lek.* — 1988. — Vol. 44, №7. — P. 396-399.
8. Krantis A., Mattar K., Glasgow I. // *Am. J. Physiol.* — 1998. — Vol. 275, №5, Pt. 1. — P. 897-903.
9. Porter S.N., Howard G.S., Butler R.N. // *Eur. J. of Pharmacol.* — 2000. — №397. — P. 1-9.
10. Rastogi L., Patnaik G.K., Dikshit M. // *Pharmacol. Res.* — 1998. — Vol. 38, №2. — P. 125-132.
11. Takeuchi K., Okada M., Niida H., Okabe S. // *J. of Pharmacol. and Exp. Therapeutics*. — 1999. — Vol. 248, №2. — P. 836-841.
12. Weiss R.F., Fintelmann V. *Herbal Medicine*. — Stuttgart — New York: Thieme, 2000. — 438 p.
13. Whelton A. // *J. Clin. Pharmacol.* — 1995. — Vol. 35, №5. — P. 454-463.

УДК 615.225.3:616.151.4

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ “ЛАТИРОН”

Н.Н.Шахватова, В.А.Волковой, Л.В.Лукьянова

При различных путях введения (внутрижелудочном, внутрибрюшинном) в эксперименте на трех видах лабораторных животных (мышьях, крысах, морских свинках) была изучена острая токсичность таблетированной формы “Латирон”. Установлено, что латирон по классификации К.К.Сидорова относится к практически нетоксичным веществам. Латирон в 3,8 раза менее токсичный, чем аймалин, в 4,6 раза — чем алапинин. Терапевтический индекс, характеризующий широту терапевтического действия, у латирона в 6,4 раза больше, чем у аймалина и в 9,4 раза больше, чем у алапинина.

UDC 615.225.3:616.151.4

DETERMINATION OF THE ACUTE TOXICITY OF THE MEDICINAL FORM “LATIRON”

N.N.Shakhvatova, V.A.Volkovoy, L.V.Lukyanova

The acute toxicity of the medicinal form “Latiron” in tablets has been studied in the experiment on three types of laboratory animal (rats, mice, quinea pigs) with different ways of introduction (intra-gastric, intraperitoneal). According to K.K.Sidorov's classification Latiron has been proven to belong to practically non-toxic substances. Latiron is less toxic than aymalin in 3.8 times, and than alapinine in 4.6 times. The therapeutic index of Latiron, which characterises the therapeutic action range, is greater in 6.4 times than the one of aymalin and in 9.4 times than the index of alapinine.

Рекомендована д.б.н., професором Л.М.Малоштан

УДК 615.21:616:831-005.4

АНТИОКСИДАНТНА АКТИВНІСТЬ РЕЦЕПТОРНОГО АНТАГОНІСТА ІНТЕРЛЕЙКІНУ-1 ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ГЕМОРАГІЧНОМУ ІНСУЛЬТІ

Е.В.Супрун, А.В.Глущенко, О.С.Супрун

Національний фармацевтичний університет

На моделі експериментального геморагічного інсульту у щурів (шляхом введення аутокрові у внутрішню капсулу головного мозку) на фоні корекції цитокінового дисбалансу рецепторним антагоністом інтерлейкіну-1 — РАІЛ-1 в дозі 7,5 мг/кг відзначено стабілізацію показників ПОЛ (ДК, ТК, МДА), активності антиоксидантних ферментів (СОД, каталази, ГПР) та нормалізацію функціональної активності мітохондрій (МП та МПЗМ), модуляцію апоптозу (за часткою апоптотичних клітин і вмістом bcl-2 позитивних клітин).

Протягом останніх десятиріч у багатьох економічно розвинутих країнах відзначено зростання розповсюдженості геморагічних інсультів (ГІ), які потребують термінового спеціалізованого лікування в стаціонарі та подальшої реабілітації та призводять до довгострокової тимчасової непрацездатності з високим рівнем інвалідизації [2, 7]. Важливе значення в патогенезі ГІ належить надмірній чутливості тканини мозку до нестачі кисню та глюкози, що виникає після порушення мозкового кровообігу. На тлі наростаючої ішемії зниження кровотоку супроводжується розвитком глутамат-кальцієвого каскаду, формуванням мітохондріальної дисфункції та енергетичного дефіциту, окиснювальним стресом і дестабілізацією клітинних мембран [2, 3]. При ГІ каскад молекулярних та патобіохімічних змін формується в чіткій послідовності та має певні часові межі. Для ефективного лікування ГІ необхідно застосовувати нейропротективні препарати комплексної дії, які переривають ланцюг постішемичного патогенезу на більш ранніх етапах, зокрема засоби з антиоксидантною дією [7, 11].

Серед механізмів вторинного пошкодження тканини мозку особливе значення мають реакції локального запалення навколо зони “ядра” інфаркту, а саме різкий підйом рівнів прозапальних медіаторів — цитокінів, які визначають ступінь виразності запальної реакції, умови для негайної або відстроченої загибелі клітин навколо первинного некрозу і розміри остаточного постішемично-

го дефекту мозку [2, 5]. В першу чергу, підвищується продукція інтерлейкіну-1 (ІЛ-1), який є головним медіатором розвитку місцевої запальної реакції та гострофазової відповіді на рівні організму, координує “цитокіновий каскад” — співвідношення про- та протизапальних медіаторів, що індукує та підтримує запалення в осередку гіпоксії/ішемії, веде до змін мікроциркуляції, гематоенцефалічного бар’єру та віддаленої загибелі нейронів [4, 8].

Експресія ІЛ-1 викликає синтез рецепторного антагоніста інтерлейкіну-1 (РАІЛ-1), який інгібує дію ІЛ-1 шляхом конкурентного зв’язування його специфічних рецепторів мембранного типу I та перешкоджає взаємодії рецептора ІЛ-1 з аксесорним білком, що призводить до відсутності проведення сигналу всередину клітин.

З урахуванням надчутливості тканини мозку до окиснювального стресу та залежності розвитку постішемичних ушкоджень від ефектів “цитокінового каскаду” метою роботи є вивчення антиоксидантної дії препарату інтерлейкінового ряду — РАІЛ-1 на моделі експериментального геморагічного інсульту.

Матеріали та методи

Антагоніст рецепторів інтерлейкіну-1 отримано в Санкт-Петербурзькому НДІ особливо чистих біопрепаратів шляхом генної трансформації бактерій *E.coli*. Дослідження проводили на білих нелінійних щурах масою 180-200 г. Внутрішньомозковий крововилив (ВМК) викликали введенням аутокрові у внутрішню капсулу головного мозку під етамінал-натрієвим наркозом (40 мг/кг). Тварини були розділені на 3 групи по 10 щурів. Перша група — удавано оперовані тварини (УО), друга — тварини з ВМК (контрольна група), третя — тварини з патологією, яким вводили РАІЛ-1 у дозі 7,5 мг/кг внутрішньом’язово відразу після виходу тварин з наркозу і надалі 1 раз на добу протягом 18 днів. Після закінчення гострого періоду ішемії (4 дні) і фази відновлення (18 днів) тварин виводили з експерименту під етамінал-натрієвим наркозом шляхом декапітації. У гомогенаті мозку

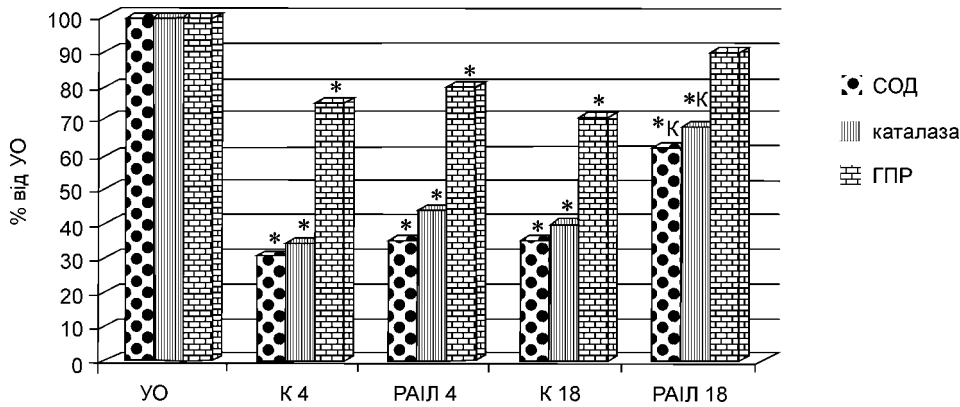


Рис. 1. Показники перекисного окиснення ліпідів у мозку щурів після ВМК.

біохімічними методами визначали вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів (дієнових кон'югатів (ДК), трієнкетонів (ТК), маленового діальдегіду (МДА)) та антиоксидантну активність (за рівнем супероксиддисмутази (СОД), каталази, глутатіонпероксидази (ГПР)). Також у гомогенаті мозку визначали відкриття мітохондріальної пори (МП) після ініціації циклоспорином та мембранний потенціал заряду мітохондрій (МПЗМ) у присутності сафроніну-О. Для виявлення частки апоптотичних клітин та експресії bcl-2-позитивних клітин у сенсомоторній зоні кори щурів використовували імуногістохімічні методи непрямої імунофлуоресценції. Отримані дані були статистично проаналізовані з використанням критерію Стьюдента (t). Вірогідними вважали відмінності з рівнем значення більш ніж 95% ($p < 0,05$), які відзначали як $p^{УО}$ (відносно групи удавано оперованих тварин) або p^K (відносно контрольної групи).

Результати та їх обговорення

В умовах гострої мозкової ішемії/гіпоксії після ВМК формування цитокінового каскаду супроводжується експресією лейкоцитарного адгезивного комплексу та ендотеліальних міжклітинних молекул адгезії ICAM-1, надлишковою продукцією ліпідних медіаторів та вільних радикалів, що додатково погіршує стан нейронів в області ішемічного ушкодження. Безпосередньо IL-1 експресує у гліальних клітинах індуцибельну синтазу

оксиду азоту (iNOS), що призводить до гіперпродукції NO і токсичних ефектів його надлишкових рівнів. Зниження надходження молекулярного кисню в нейрони стимулює утворення активних форм кисню (АФК), які ініціюють ланцюгові реакції перекисного окиснення в мембранних ліпідах, пряму деструкцію нуклеїнових кислот і окиснювальну модифікацію білка. По механізму ланцюгової реакції вільнорадикальні субстрати ПОЛ прискорюють загибель нейронів шляхом пригнічення активності залізо-сульфідних ферментів циклу Кребса та ланцюга перенесення електронів [3, 4].

У нашому дослідженні протягом усього експерименту в корі мозку тварин з ВМК відзначено стабільне підвищення вмісту продуктів ПОЛ — МДА, ТК, ДК в 2-2,3 рази в порівнянні з контрольною групою ($p^{УО} < 0,001$) (рис. 1). Активація вільнорадикальних реакцій проходила на тлі пригнічення активності антиоксидантних ферментів — СОД на 69% в гострому та 65% у відновлювальному періодах постішемічного ушкодження ($p^{УО} < 0,001$), каталази відповідно на 66% і 61%, ($p^{УО} < 0,001$), ГПР — на 25% і 29% ($p^{УО} < 0,05$) (рис. 2). При введенні тваринам з ВМК РАІЛ-1 вже на 4 добу відзначено зниження показників ПОЛ на 14-20% ($p^{УО} < 0,001$, $p^K < 0,05$), в подальшому рівні МДА та ТК практично наблизилися до рівня УО тварин. Також стабілізувались показники антиоксидантної системи — на тлі введення РАІЛ-1 в періоді

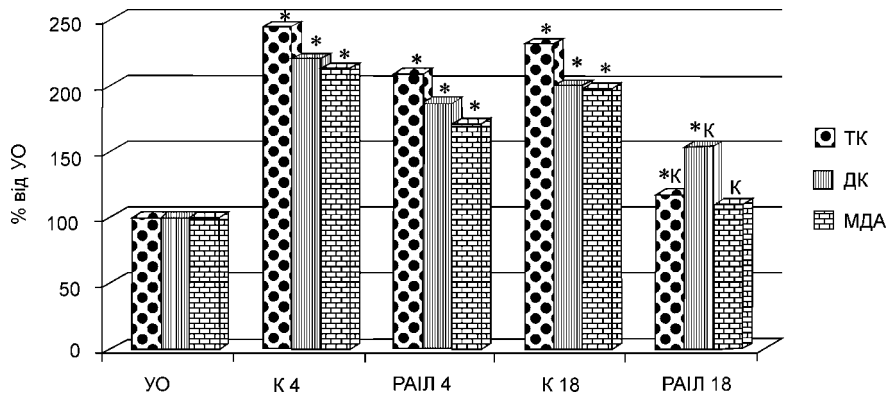


Рис. 2. Показники антиоксидантної системи в мозку щурів після ВМК.

Примітки: УО — група удавано оперованих тварин; К 4 та К 18 — контрольна група на 4 та 18 добу досліді; РАІЛ 4 та РАІЛ 18 — група РАІЛ-1 на 4 та 18 добу досліді. Відхилення вірогідні ($p < 0,05$): * — відносно УО; K — відносно К.

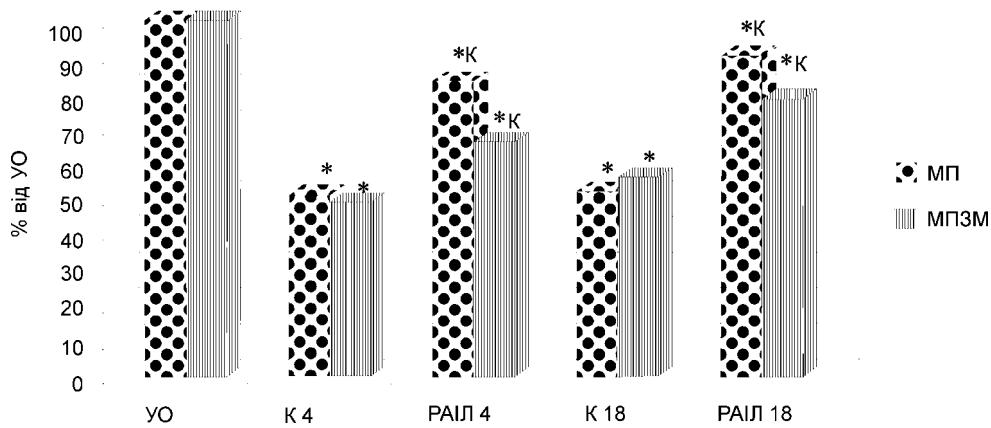


Рис. 3. Відкриття мітохондріальної пори (МП) після ініціації циклоспорином та показник мембранного потенціалу заряду мітохондрій (МПЗМ) у мозку щурів після ВМК.

Примітки: УО — група удавано оперованих тварин; К 4 та К 18 — контрольна група на 4 та 18 добу досліді; РАІЛ 4 та РАІЛ 18 — група РАІЛ-1 на 4 та 18 добу досліді. Відхилення вірогідні ($p < 0,05$): * — відносно УО; ^К — відносно К.

відновлення показники активності СОД, каталази та ГПР збільшилися відносно контрольної групи відповідно на 77%, 72% і 26% ($p^{УО} < 0,001$, $p^K < 0,01$).

В умовах ішемії/гіпоксії після ВМК активація вільнорадикальних реакцій та ПОЛ призводить до пригнічення активності мітохондріальних ферментів та розвитку мітохондріальної дисфункції. Пригнічення мітохондріального дихання призводить до падіння заряду мітохондрій, що може ініціювати ушкодження внутрішньої мембрани мітохондрій та відкриття неселективної пори (permeability transition pore — РТР) і в подальшому загибель клітини. Відкриття пор відбувається за рахунок окиснення або нітрозилування тіольних груп цистеїн-залежної ділянки білка внутрішньої мембрани мітохондрій, що перетворює його на проникний неспецифічний канал-пору, що приводить до виходу цитохрому С, запуску каспазного каскаду, експресії і виходу в цитозоль проапоптичних білків [6, 9].

В експерименті ми досліджували відкриття мітохондріальних пор (МП) на тлі ініціації циклоспорином (блокатор і специфічний інгібітор Ca^{2+} -індукованих змін проникності внутрішньої мембрани мітохондрій) та показник потенціалу, що

генерується на внутрішній мітохондріальній мембрані, в присутності сафроніну-О в якості потенціал-залежного зонду (рис. 3).

Утворення неселективної пори мітохондрій визначали за блокуванням відкриття МП та зниженням МПЗП. Ці показники в контрольній групі знизилися на 50-54% в гострому постішемичному періоді ($p^{УО} < 0,001$) та залишилися практично без змін у періоді відновлення ($p^{УО} < 0,001$). Введення тваринам з ВМК РАІЛ-1 стабілізувало деполаризацію внутрішньої мітохондріальної мембрани — показник МП збільшився до 80% від рівня УО тварин на 4 добу та до 88% на 18 добу ($p^K < 0,05$), МПЗМ зріс відповідно на 64% та 75% ($p^K < 0,01$).

Дисфункція мітохондріального апарату призводить до пригнічення аеробного синтезу енергії, енергозалежних функцій і метаболізму клітин, збільшення проникності мембран та пошкодження їх надлишковими рівнями продуктів ПОЛ, що посилює відкриття пор і вивільнення апоптогенних білків з пошкоджених мітохондрій. В умовах нестачі кисню окиснювальний стрес та енергетичний дефіцит активують строкові регуляторні компенсаторні механізми, індуюють експресію генів раннього реагування та активують механізми па-

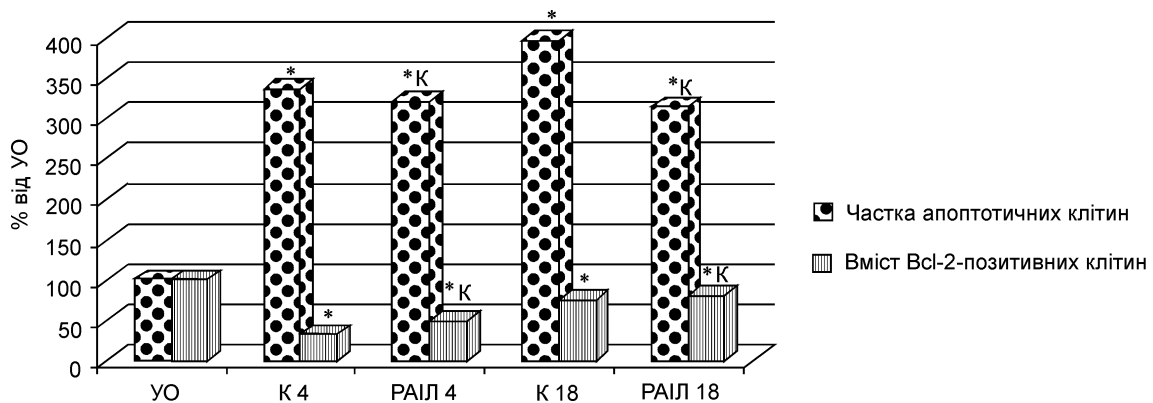


Рис. 4. Частка апоптотичних клітин та вміст c-Fos- позитивних клітин у мозку щурів після ВМК.

Примітки: УО — група удавано оперованих тварин; К 4 та К 18 — контрольна група на 4 та 18 добу досліді; РАІЛ 4 та РАІЛ 18 — група РАІЛ-1 на 4 та 18 добу досліді. Відхилення вірогідні ($p < 0,05$): * — відносно УО; ^К — відносно К.

тологічної клітинної смерті (некроз) та програмованої загибелі клітин (апоптоз) [1, 10].

У нашому експерименті на 4 добу досліду відзначено значне зростання частки апоптотичних клітин (рис. 4) та зниження рівня білка bcl-2 (bcl-2-позитивних клітин), що відображає перевагу некротичних процесів постішемичної загибелі клітин над процесами апоптозу в гострому періоді ($p^{YO} < 0,001$). В подальшому співвідношення загибелі клітин шляхом некрозу/апоптозу змінилось на користь програмованої загибелі — на 18 добу спостереження зростає частка апоптотичних клітин (до 380% від рівня УО тварин ($p^{YO} < 0,001$)) та рівень bcl-2-позитивних клітин ($p^{YO} < 0,001$). При введенні шурам з ВМК РАІЛ-1 відзначено поступову стабілізацію частки апоптотичних клітин та рівнів bcl-2-позитивних клітин з максимальним проявом апоптозomodуючого ефекту в відновлювальному періоді ($p^{YO} < 0,001$, $p^K < 0,01$).

ВИСНОВКИ

Ступінь системних уражень при ГІ залежить від балансу рівнів ІЛ-1 та його рецепторного антагоніста. Застосування з метою корекції цитокінового дисбалансу РАІЛ-1 в дозі 7,5 мг/кг вірогідно блокує прояви агресивного впливу оксидувального стресу при ВМК — знижує рівні метаболітів ПОЛ на тлі корекції активності антиоксидантної системи, що приводить до стабілізації функціонального стану мембран мітохондрій та оптимізації нейрональних втрат і апоптотичних процесів. Отримані дані свідчать про необхідність подальшого вивчення антиоксидантної активності РАІЛ-1, що дозволить оцінити ефективність його застосування для профілактики і лікування ГІ та інших захворювань внутрішніх органів, пусковою ланкою яких є окиснювальний стрес та активація вільнорадикального ушкодження.

ЛІТЕРАТУРА

1. Беленичев И.Ф., Колесник Ю.М., Павлов С.В. и др. // *Международ. неврол. журн.* — 2008. — №4 (20). — С. 23-29.
2. Гусев Е.И., Скворцова В.И. *Ишемия головного мозга.* — М.: Медицина, 2001. — 328 с.
3. Скворцова В.И. // *Инсульт.* — 2003. — №9. — С. 20-22.
4. Arend W.P. // *Cytokine Growth Factor Rev.* — 2002. — Vol. 13, №4-5. — P. 323-340.
5. Blum A., Miller H. // *Am. Heart. J.* — 1998. — Vol. 135. — P. 181-186.
6. Dhar-Mascareno M., Sacramo J.M. // *Free Radic. Biol. Med.* — 2005. — Vol. 38, №10. — P.1548-1554.
7. Donnan G.A. // *Stroke.* — 2008. — Vol. 39. — P. 242-251.
8. Ferrarese C., Mscarucci P., Zoai C. et al. // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* — 1999. — Vol. 19, №9. — P. 1004-1009.
9. Fridlander R.M., Gardiardini V., Rotello R.J., Yuan H. // *J. Exp. Med.* — 1996. — Vol. 184. — P. 717-724.
10. Kehler J.P. // *Teratol.* — 2000. — Vol. 62. — P. 235-246.
11. Muresanu D.F. *Neurotrophic factors.* — Bucuresti: Libripres, 2003. — P. 35-131.

УДК 615.21:616:831-005.4

АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ РЕЦЕПТОРНОГО АНТАГОНИСТА ИНТЕРЛЕЙКИНА-1 ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГЕМОРАГИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ

Э.В.Супрун, А.В.Глушенко, А.С.Супрун

На модели экспериментального геморрагического инсульта у крыс (путем введения аутокрови во внутреннюю капсулу головного мозга) на фоне коррекции цитокінового дисбаланса рецепторным антагонистом интерлейкина-1 — РАІЛ-1 в дозе 7,5 мг/кг отмечена стабилизация показателей ПОЛ (ДК, ТК, МДА), активности антиоксидантных ферментов (СОД, каталаза, ГПР), а также нормализация функциональной активности митохондрий (МП и МПЗМ), модуляция апоптоза (по доле апоптотических клеток и содержанию bcl-2 положительных клеток).

UDC 615.21:616:831-005.4

THE ANTIOXIDANT ACTIVITY OF INTERLEUKIN-1 RECEPTOR ANTAGONIST IN THE EXPERIMENTAL HEMORRHAGIC STROKE

Ye.V.Suprun, A.V.Glushchenko, O.S.Suprun

Stabilization of indexes of peroxidation of lipids (DK, TK, MDA), activity of antioxidant enzymes (SOD, catalase, GPR), normalization of the functional activity of mitochondria (MP, MPSM), modulation of apoptosis (by the part of apoptotic cells and content of bcl-2 positive cells) have been observed in the model of the hemorrhagic stroke in rats (by introduction of autoblood into internal capsule of the brain) on the background of cytokine disbalance correction with interleukin-1 receptor antagonist — IL-1Ra in the dose of 7.5 mg/kg.

Рекомендована д.б.н., професором Л.М.Ворониною

УДК 616.72:612.398.145.3:611.08

ЕФЕКТ ДОПОВНЕННЯ ДИКЛОФЕНАКОМ НАТРІЮ КОМБІНАЦІЙ ГЛЮКОЗАМІНУ ГІДРОХЛОРИДУ З ПАРАЦЕТАМОЛОМ НА ОБМІН ВУГЛЕВОДНО-БІЛКОВИХ СПОЛУК, НЕКОЛАГЕНОВИХ БІЛКІВ ТА МАРКЕРИ ЗАПАЛЕННЯ

В.О.Туляков

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

Порівняльний аналіз біохімічних показників метаболізму макромолекул матриксу сполучної тканини та маркерів запалення у білих щурів із експериментальною кортикостероїдною дистрофією сполучної тканини, пролікованих комбінаціями глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом в інтервалі співвідношень 8:1-1:1 в дозі 50 мг/кг, і тварин, які одержували у якості лікування аналогічні комбінації з додаванням 4 мг/кг диклофенаку натрію, показав, що доповнення комбінацій диклофенаком натрію приводило до збільшення накопичення вуглеводно-білкових сполук у хрящовій тканині та підвищення активності лужної фосфатази у сироватці крові.

Остеоартроз — одне із захворювань, які найбільш часто зустрічаються, що значно знижує якість життя пацієнтів. Його поширеність досягає 20% населення земної кулі, а рентгенологічні ознаки захворювання виявляються, щонайменше, у 50% популяції, старше 65 років [1]. У зв'язку з істотним старінням населення питання профілактики і лікування цього захворювання набувають особливої актуальності [8].

В іноземній літературі терміни “остеоартрит” і “остеоартроз” є аналогами. Тим самим дослідники підкреслюють важливість запалення в механізмі розвитку захворювання [11].

Сучасне лікування остеоартрозу необхідне для пригнічення больових відчуттів пацієнтів, налагодження функції суглобів, а також зупинення розвитку зазначеного захворювання [3].

Основою патогенетичної терапії остеоартрозу є аміноцукри, головним чином, представлені глюкозаміном. Глюкозамін може вбудовуватися хондроцитами в компоненти новосинтезованих глікозаміногліканових ланцюгів у хрящі. Він стимулює синтез фізіологічних протеогліканів і знижує активність катаболічних ферментів у хрящі, зокрема матриксних металопротеаз [10]. Концент-

рація глюкозаміну близько 10 ммоль/л, виявлена в плазмі і синовіальній рідині людини, є ефективною *in vitro* при пригніченні обумовленої інтерлейкіном-1 експресії генів у хондроцитів, що може бути основою механізму дії глюкозаміну при остеоартрозі [9].

Європейські артрологи рекомендують використовувати парацетамол у якості препарату першого вибору пацієнтам із слабо або помірно вираженим больовим синдромом і наявністю великої кількості чинників ризику розвитку побічних ефектів [11].

Матеріали та методи

Кортикостероїдну дистрофію у 54 експериментальних білих щурів лінії Вістар 3-місячного віку, самців з масою тіла 180-200 г моделювали 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. Тварини, випадковим чином розділені на 9 груп, після відтворення моделі кортикостероїдної дистрофії одержували відповідно наступне лікування: комбінації глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом із співвідношенням компонентів 1:1; 2:1; 4:1 та 8:1 в дозі 50 мг/кг, комбінації глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом при співвідношенні компонентів 25:25:4, 33:16:4, 40:10:4 та 53:6:4 в дозі 54 мг/кг. Контрольна група замість лікування одержувала 0,5 мл фізіологічного розчину. Комбінації вводили внутрішньошлунково один раз на добу у водному розчині чи суспензії без стабілізатора протягом 21 доби. Паралельно у якості інтактного контролю досліджували групу з 6-ти тварин без моделювання кортикостероїдної дистрофії. Після закінчення експерименту всіх дослідних тварин забивали декапітацією під ефірним наркозом. При забої проводили забір крові і хрящового покриття кульшових, плечових і колінних суглобів.

Таблиця

Різниця (%) та її достовірність (P) вмісту головних метаболітів макромолекул у хрящі суглобів, маркерів запалення та активність лужної фосфатази в сироватці крові експериментальних тварин із кортикостероїдною дистрофією

Умови досліджуваного 1, n = 6	Умови досліджуваного 2, n = 6	У сироватці крові			У хрящі суглобів	
		вміст глікопротеїнів	вміст сіалових кислот	активність лужної фосфатази	вміст тирозину	вміст гексозамінів
Глюкозаміну гідрохлорид + парацетамол 1:1, 50 мг/кг	Глюкозаміну гідрохлорид: парацетамол: диклофенак натрію 25:25:4 (1:1)*, 54 мг/кг	-8,40% p>0,05	-5,20% p>0,05	+38,90% p<0,001	-11,80% p>0,05	+47,90% p>0,05
Глюкозаміну гідрохлорид + парацетамол 2:1, 50 мг/кг	Глюкозаміну гідрохлорид: парацетамол: диклофенак натрію 33:16:4 (2:1)*, 54 мг/кг	-16,40% p>0,05	-6,10% p>0,05	+39,60% p<0,001	+20,90% p>0,05	+67,35% p<0,05
Глюкозаміну гідрохлорид + парацетамол 4:1, 50 мг/кг	Глюкозаміну гідрохлорид: парацетамол: диклофенак натрію 40:10:4 (4:1)*, 54 мг/кг	+6,30% p>0,05	+7,80% p>0,05	+38,00% p<0,001	+13,00% p>0,05	+84,30% p<0,05
Глюкозаміну гідрохлорид + парацетамол 8:1, 50 мг/кг	Глюкозаміну гідрохлорид: парацетамол: диклофенак натрію 53:6:4 (8:1)*, 54 мг/кг	-14,76% p>0,05	+10,80% p>0,05	+36,00% p<0,001	+29,30% p>0,05	+81,80% p<0,01

* — співвідношення глюкозаміну гідрохлориду і парацетамолу в складі потрійної комбінації з диклофенаком натрію.

Ефективність досліджуваних композицій вивчали з визначенням вмісту в хрящовій тканині суглобів тирозину, визначеного Л.І.Слущким [5], що характеризує метаболізм неколагенових білків у хрящовій тканині суглобів, гексозамінів, досліджуваних за N.F.Voas [6], що відображають вміст вуглеводно-білкових сполук, а також виразність маркерів запальних процесів — вмісту сіалових кислот та глікопротеїнів у сироватці крові [2]. Для непрямой оцінки інтенсивності запалення також визначали активність лужної фосфатази в сироватці крові методом Боданського [2].

Результати біохімічних досліджень були статистично оброблені за допомогою пакету програм Microsoft Excel із використанням t-критерію Стьюдента з визначенням середніх арифметичних, стандартного відхилення і вірогідності ряду. 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 [4].

Результати та їх обговорення

Для оцінки внеску диклофенаку натрію у загальний ефект досліджуваних комбінацій ефект комбінації глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом та диклофенаком натрію в співвідношенні 25:25:4, в якій при дозі 54 мг/кг були присутні 25 мг глюкозаміну гідрохлориду, 25 мг/кг парацетамолу та 4 мг/кг диклофенаку натрію, порівнювали з ефектом комбінації глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом із співвідношенням компонентів 1:1 (25 мг/кг глюкозаміну гідрохлориду + 25 мг/кг парацетамолу).

Вплив 54 мг/кг потрійної комбінації в співвідношенні 33:16:4, (33 мг/кг глюкозаміну гідрохло-

риду, 16 мг/кг парацетамолу та 4 мг/кг диклофенаку натрію) порівнювали з впливом подвійної комбінації із співвідношенням компонентів 2:1 (при дозі 50 мг/кг — 33 мг/кг глюкозаміну гідрохлориду + 16 мг/кг парацетамолу). Ефективність потрійної комбінації в співвідношенні 40:10:4, 54 мг/кг (40 мг/кг глюкозаміну гідрохлориду, 10 мг/кг парацетамолу та 4 мг/кг диклофенаку натрію) порівнювали із таким у подвійної комбінації із співвідношенням компонентів 4:1 (при дозі 50 мг/кг — 40 мг/кг глюкозаміну гідрохлориду + 10 мг/кг парацетамолу), а зміни після лікування тварин потрійною комбінацією в співвідношенні 53:6:4 при дозі 54 мг/кг, (44,9 мг/кг глюкозаміну гідрохлориду, 5,1 мг/кг парацетамолу та 4 мг/кг диклофенаку натрію) порівнювали із впливом двокомпонентної комбінації із співвідношенням компонентів 8:1 (при дозі 50 мг/кг — 44,4 мг/кг глюкозаміну гідрохлориду + 5,6 мг/кг парацетамолу).

Під впливом введення в лікувальну комбінацію глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом із співвідношенням 1:1 за масою, диклофенаку натрію при корекції дистрофічного стану в експериментальних тварин відзначена активація на 47,40% накопичення вуглеводно-білкових сполук у сполучній тканині, оцінюваного по динаміці вмісту гексозамінів у суглобовому хрящі (0,71±0,9 г/100 г проти 0,48±0,10 г/100 г) (таблиця).

Після дії на дослідних щурів потрійною комбінацією із включенням диклофенаку натрію відзначено, що активність лужної фосфатази в сироватці крові експериментальних тварин на 38,90% була вищою, ніж після лікування їх подвійною комбінацією глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом у співвідношенні 1:1 за масою (5,067±

$\pm 0,187$ ммоль/л год проти $3,647 \pm 0,163$ ммоль/л год) (табл.).

Додавання до комбінації глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом у співвідношенні 2:1 диклофенаку натрію приводило до збільшення вмісту у суглобовому хрящі вуглеводно-білкових сполук на 67,30% ($0,82 \pm 0,09$ г/100 г проти $0,49 \pm 0,10$ г/100 г). Можна припустити, що введення даного препарату, пригнічуючи вторинні запальні процеси, створювало оптимальні умови для розгортання репаративних процесів і пригнічення розвитку дистрофічних змін.

Після лікування піддослідних тварин потрійною комбінацією відзначено на 20,90% більш виражене накопичення неколагенових білків у сполучній тканині в порівнянні з таким після лікування подвійною комбінацією ($0,52 \pm 0,04$ г/100 г проти $0,43 \pm 0,05$ г/100 г).

Активність лужної фосфатази в сироватці крові експериментальних тварин з дистрофічним процесом після лікування потрійною комбінацією була більше за таку у групи порівняння на 39,60% ($4,988 \pm 0,207$ ммоль/л год проти $3,574 \pm 0,172$ ммоль/л год). Відмінності значень маркерів запальних процесів у щурів порівнюваних груп не були вираженими.

Оцінка внеску диклофенаку натрію в загальний ефект комбінації із співвідношенням глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом 4:1 по масі показала, що при додаванні диклофенаку натрію спостерігалось на 84,30% інтенсивніше накопичення вуглеводно-білкових сполук у хрящі експериментальних тварин ($0,94 \pm 0,10$ г/100 г проти $0,51 \pm 0,13$ г/100 г).

Присутність диклофенаку натрію в комбінації із глюкозаміну гідрохлоридом та парацетамолом приводила до вищої на 28,00% активності лужної фосфатази в сироватці крові дослідних тварин по відношенню до результатів обстеження тварин, що одержували композицію без даного препарату ($4,521 \pm 0,179$ ммоль/л год проти $3,276 \pm 0,173$ ммоль/л год).

При порівнянні дії композиції глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом і диклофенаком натрію із співвідношенням компонентів 53:6:4 на результати біохімічного дослідження тварин з кортикостероїдною дистрофією по відношенню до такого у комбінації глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом (8:1) виявлено більш виразне від-

новлення метаболізму неколагенових білків у сполучній тканині в порівнянні з таким після дії подвійної комбінації, що виражалось в більшому на 29,30% вмісті тирозину в суглобовому хрящі піддослідних тварин ($0,53 \pm 0,06$ г/100 г проти $0,41 \pm 0,06$ г/100 г).

Активність лужної фосфатази після лікування тварин комбінацією глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом у присутності диклофенаку натрію була вища на 36,00% в порівнянні з такою без зазначеного препарату ($4,859 \pm 0,237$ ммоль/л год проти $3,574 \pm 0,197$ ммоль/л год).

Виразність маркерів запалення у присутності диклофенаку натрію також не зазнала істотних змін. Причиною цього можливо є те, що лікування тварин поєднанням 44,5 мг/кг глюкозаміну гідрохлориду з 5,5 мг/кг парацетамолу само по собі приводило до фізіологічної норми виразності маркерів запального процесу.

ВИСНОВКИ

1. Порівняльний аналіз біохімічних показників метаболізму глікозаміногліканів білих щурів із експериментальною кортикостероїдною дистрофією сполучної тканини, пролікованих комбінаціями глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом в інтервалі співвідношень 8:1-1:1 в дозі 50 мг/кг, і тварин, що одержували у якості лікування комбінації глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом та диклофенаком натрію у відповідних співвідношеннях та дозах, показав, що доповнення лікувальних комбінацій диклофенаком натрію приводить до збільшення накопичення вуглеводно-білкових сполук у хрящовій тканині та підвищення активності лужної фосфатази у сироватці крові.

2. У хрящовій тканині експериментальних тварин з дистрофією сполучної тканини після лікування потрійною комбінацією глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом та диклофенаком натрію спостерігалось збільшення накопичення вуглеводно-білкових сполук.

3. Найбільший ефект на метаболізм вуглеводно-білкових сполук та неколагенових білків хрящової тканини від додавання 4 мг/кг диклофенаку натрію відзначено відносно комбінацій глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом у дозі 50 мг/кг у інтервалі співвідношень компонентів 8:1 — 2:1 за масою.

ЛІТЕРАТУРА

1. Алексеева Л.И., Зайцева Е.М. // Русс. мед. журн. — 2006. — Т. 14, №6. — С. 450-453.
2. Камышников В.С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика: Справ. в 2-х т. — Т. 1. — Мн: Интерсервис, 2003. — 495 с.
3. Корж Н.А., Хвисьюк А.Н., Дедух Н.В. и др. Остеоартроз. Консервативная терапия / Под ред. Н.А.Коржа, Н.В.Дедух, И.А.Зупанца. — Х.: Золотые страницы, 2007. — 424 с.
4. Лапач С.Н., Губенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. — К.: Морион, 2000. — 320 с.

5. Слуцкий Л.И. Биохимия нормальной и патологически измененной соединительной ткани. — Л.: Медицина, 1969. — 375 с.
6. Boas N.F. // *J. Biol. Chem.* — 1953. — Vol. 204, №2. — P. 553-562.
7. Gray R.G., Gottlieb N.L. // *Clin. Orthop. Rel. Res.* — 1983. — №177. — P. 235-263.
8. Michel B.A., Stucki G., Frey D. // *Arthritis Rheum.* — 2005. — Vol. 52. — P. 779-786.
9. Persiani S., Roda E., Rovati L.C. et al. // *Osteoarthritis Cartilage.* — 2005. — Vol. 13. — P. 1041-1049.
10. Tiralocche G., Girard C., Chouinard L. et al. // *Arthritis Rheum.* — 2005. — Vol. 52. — P. 1118-1128.
11. Zhang W. // *Ann. Rheum. Dis.* — 2005. — Vol. 64. — P. 669-681.

УДК 616.72:612.398.145.3:611.08

ЭФФЕКТ ДОПОЛНЕНИЯ ДИКЛОФЕНАКОМ НАТРИЯ КОМБИНАЦИЙ ГЛЮКОЗАМИНА ГИДРОХЛОРИДА С ПАРАЦЕТАМОЛОМ НА ОБМЕН УГЛЕВОДНО-БЕЛКОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ, НЕКОЛЛАГЕНОВЫХ БЕЛКОВ И МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ

В.А.Туляков

Сравнительный анализ биохимических показателей метаболизма макромолекул матрикса соединительной ткани и маркеров воспаления у белых крыс с экспериментальной кортикостероидной дистрофией соединительной ткани, пролеченных комбинациями глюкозамина гидрохлорида с парацетамолом в интервале соотношений 8:1-1:1 в дозе 50 мг/кг, и животных, которые получали в качестве лечения аналогичные комбинации с добавлением 4 мг/кг диклофенака натрия, показал, что дополнение комбинаций диклофенаком натрия приводило к увеличению накопления углеводно-белковых соединений в хрящевой ткани и повышению активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови.

UDC 616.72:612.398.145.3:611.08

THE EFFECT OF ADDITION OF COMBINATIONS OF GLUCOSAMINE HYDROCHLORIDE WITH PARACETAMOL BY SODIUM DICLOFENAC ON THE METABOLISM OF CARBOHYDRATE-PROTEIN COMPOUNDS, NON-COLLAGENOUS PROTEINS AND INFLAMMATORY MARKERS
V.O.Tulyakov

The comparative analysis of the biochemical indexes of metabolism of the connective tissue matrix macromolecules and markers of inflammation in white rats with experimental corticosteroidal dystrophy of the connective treated by combinations of glucosamine hydrochloride with paracetamol in the ratio range of 8:1-1:1 in the dose of 50 mg/kg, and animals treated by the same combination with adding 4 mg/kg of sodium diclofenac has shown that addition of combinations by sodium diclofenac resulted in increase of accumulation of carbohydrate-protein compounds in the cartilaginous tissue and increase of the alkaline phosphatase activity in the blood serum.

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

УДК 616-005.4: 615.217.34:547.756

ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИДЕПРЕСИВНОЇ ТА АНКСІОЛІТИЧНОЇ ДІЇ СПІРОЦИКЛІЧНОГО ПОХІДНОГО ОКСІНДОЛУ

Н.А.Цубанова, С.Ю.Штриголь

Національний фармацевтичний університет

Стаття присвячена дослідженню антидепресивної та анксиолітичної дії спіроциклического похідного оксіндолу, а саме 4,3'-спіро[(2-аміно-3-ціано-4,5-дигідропірано[3,2-с]хромен-5-он)-5-метил-2'-оксіндолу]. Експериментальні дослідження проведені на білих мишах. Антидепресивну дію вивчали за іммобілізаційним тестом, анксиолітичну — за тестом піднесеного хрестоподібного лабіринту та тестом стрижня, що обертається. Досліджувану сполуку вводили внутрішньошлунково у дозі 0,5 мг/кг та 5 мг/кг. Референс-препаратом за антидепресивною активністю обрано іміпрамін у дозі 25 мг/кг, за анксиолітичною — діазепам у дозі 10 мг/кг. З'ясовано, що досліджувана сполука виявляє виражену антидепресивну та анксиолітичну дію без проявів міорелаксації. Значна антидепресивна, анксиолітична та встановлена раніше антигіпоксична активність поряд з низькою токсичністю обумовлюють доцільність подальшого поглибленого доклінічного дослідження даного спіроциклического похідного оксіндолу.

Останні десятиріччя характеризуються значною напруженістю соціально-психологічних умов життя, інформаційним перевантаженням у психологічно значущих сферах та стресами, що призводить до зростання рівня захворюваності на психічні розлади [1].

За даними літератури, близько 70% людей знаходиться в умовах постійного стресу, який у 35% стає причиною соматичних захворювань. Встановлено пряму залежність між депресивними станами, стресом та гострими виразковими ураженнями травного тракту, порушеннями функцій серцево-судинної системи (ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба, атеросклероз), онкологічними захворюваннями та ін. Зокрема, депресія в 1,5-4,5 рази збільшує ризик розвитку ішемічної хвороби серця, інфаркту міокарда [14].

За різними даними, на депресивні розлади страждає від 3 до 6% населення. Від 18 до 25% жінок і 7-12% чоловіків хоча б один раз за життя перенесли чіткий депресивний епізод; 6% жінок і

3% чоловіків при цьому лікувались стаціонарно. Згідно з прогнозом ВООЗ до 2020 р. депресія буде посідати друге місце після ішемічної хвороби серця серед причин інвалідності. Це доводить актуальність оптимізації лікування депресії та коморбідних психічних розладів, поширеність яких набирає загрозливих масштабів [1].

Застосування більшості відомих антидепресивних та анксиолітичних засобів викликає значні побічні ефекти, існують протипоказання та негативна взаємодія з іншими лікарськими препаратами, що суттєво обмежує можливості їхнього використання [2, 13].

Метою нашої роботи було дослідження антидепресивної та анксиолітичної активності нової біологічно активної речовини спіроциклического похідного оксіндолу, а саме 4,3'-спіро[(2-аміно-3-ціано-4,5-дигідропірано[3,2-с]хромен-5-он)-5-метил-2'-оксіндолу] [5], синтезованого к.ф.н. Р.Г.Редькіним під керівництвом проф. Л.А.Шемчука на кафедрі органічної хімії НФаУ.

Матеріали та методи

Вивчення фармакологічної активності спіроциклического похідного оксіндолу, у подальшому сполуки (I), проводили на білих нелінійних мишах масою 18-24 г.

Антидепресивну дію оцінювали за впливом на тривалість іммобілізації мишей за тестом поведінки відчаю [7]. Мишей фіксували за кінчик хвоста на штативі на рівні 10 см від носа тварини до столу. Вимірювали сумарну тривалість нерухомого зависання за 6 хв. Сполуку (I) вводили внутрішньошлунково (розчинник персикова олія) в дозах 0,5 мг/кг та 5 мг/кг протягом двох діб в останнє за 1 год до тестування.

Препарат порівняння іміпрамін (Меліпрамін, "Egis", Угорщина) за антидепресивною дією вводили за аналогічною схемою в дозі 25 мг/кг, яка за даними літератури [12] є оптимальною для виявлення антидепресивного ефекту.

Рівень тривожності тварин визначали за тестом хрестоподібного піднесеного лабіринту на висоті 1 м над підлогою. Тест ґрунтується на природному

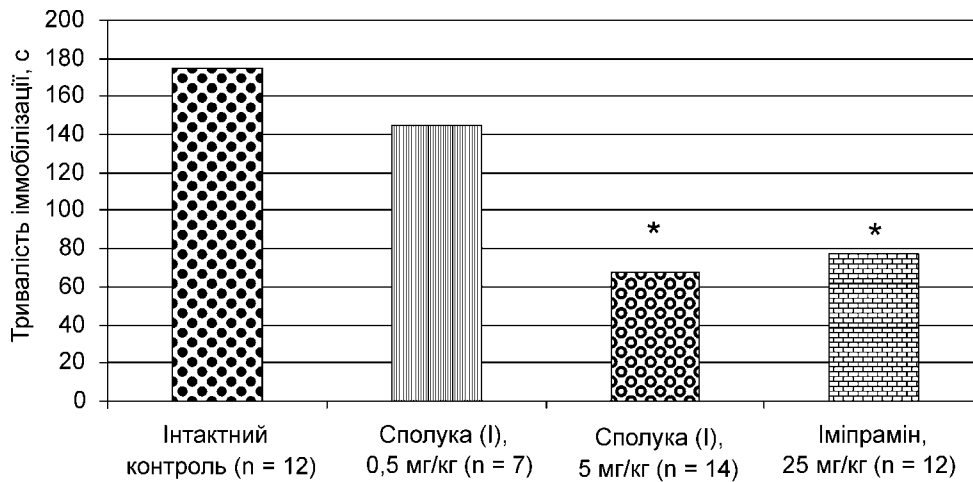


Рис. Антидепресивна активність сполуки (I) та референс-препарату іміпраміну за іммобілізаційним тестом. Примітка. * — відмінність є достовірною відносно інтактного контролю, $p < 0,001$.

для гризунів почутті страху знаходження на відкритих площах та падіння з висоти [4]. Реєстрували кількість відвідувань та час, що миша проводила в освітленому прозорому відсіку, а також кількість відвідувань і час знаходження у темному відсіку. Загальний час тестування складав 5 хв.

Сполуку (I) вводили мишам, як зазначено вище. Препарат порівняння за анксиолітичною дією діазепам (Реланіум, “Polfa”, Польща) вводили в дозі 10 мг/кг за аналогічною схемою. Тварини групи інтактного контролю отримували внутрішньо-шлунково одноразово еквівалентну кількість розчинника — персикову олію.

Порівняльний вплив сполуки (I) та діазепаму на тонус скелетної мускулатури та координацію рухів вивчали на білих нелінійних мишах за тестом стрижня, що обертається (10 обертів/хв).

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програми Statistica 6.0. з використанням критерію Стьюдента та кутового перетворення Фішера [3].

Результати та їх обговорення

Результати вивчення впливу на поведінку відчаю (іммобілізаційний тест) свідчать про виражену дозозалежну активність сполуки (I) (рис.).

Встановлено, що тривалість іммобілізації групи тварин, які отримували сполуку (I) у дозі 5 мг/кг, зменшується у 2,6 рази порівняно з групою інтактного контролю ($68,12 \pm 5,33$ та $174,04 \pm 8,76$ відповідно). Також при введенні досліджуваної сполуки у вищезазначеній дозі відмічається тенденція до збільшення часу активної поведінки порівняно з референс-препаратом іміпраміном ($68,12 \pm 5,33$ та $77,40 \pm 3,41$ відповідно): тривалість іммобілізації зменшується в 1,1 рази, проте різниця показників не має достовірних відмінностей.

За умов введення сполуки (I) у дозі 0,5 мг/кг відбувається значне зниження антидепресивної активності порівняно з дозою 5 мг/кг. Тривалість іммобілізації зменшується лише в 1,2 рази по-

рівняно з групою інтактного контролю ($145 \pm 8,32$ та $174 \pm 8,76$ відповідно), що не сягає достовірного рівня.

Механізм антидепресивної дії 4,3'-спіро[(2-аміно-3-ціано-4,5-дигідропірано[3,2-с]хромен-5-он)-5-метил-2'-оксидолу], імовірно, обумовлено структурною подібністю досліджуваної сполуки до мелатоніну. Антидепресивну дію епіфізарного нейропептиду мелатоніну [8] пов'язують зі зменшенням активності структур лімбічної системи, в якій розташовані центри формування негативних емоцій. Зниження збудливості гіпокампу та інших емоціогенних структур здійснюється через мелатонінові рецептори та мобілізацію ГАМК-ергічних механізмів [6]. На тлі стресу мелатонін обмежує секрецію глюкокортикоїдів, захищає організм від підвищених концентрацій катехоламінів та кортикоїдів, що відбувається за рахунок гальмування синтезу кортиколиберину у гіпоталамусі та гортикотропіну в гіпофізі, зменшення активності симпатoadреналової системи [10]. Антидепресивна активність мелатоніну досить широко вивчена різними авторами у доклінічних дослідженнях, зокрема доведена його ефективність у попередженні виразкових уражень шлунково-кишкового тракту тварин на тлі емоційно-больового та іммобілізаційного стресів [9].

Другим етапом роботи було вивчення анксиолітичної дії сполуки (I) за тестом піднесеного хрестоподібного лабіринту. Результати тесту наведені в табл. 1.

Сполука (I) виявляє дозозалежну анксиолітичну дію: в дозі 0,5 мг/кг спостерігається тенденція до зниження рівня тривожності у піддослідних тварин: зменшується кількість відвідувань темного рукава та час перебування в ньому, дещо збільшується час знаходження в освітлених ділянках лабіринту. В дозі 5 мг/кг сполука (I) значно зменшує тривожність, що виявляється у вірогідних змінах досліджуваних показників відносно інтакт-

Таблиця 1

Вплив сполуки (I) та діазепаму на поведінку мишей у піднесеному хрестоподібному лабіринті

Показники	Групи			
	інтактний контроль (n=12)	діазепам, 10 мг/кг (n=11)	сполука (I), 0,5 мг/кг (n=7)	сполука (I), 5 мг/кг (n=14)
Латентний період входу до темного рукава, с	5,00±0,88	26,73±1,66*	4,28±1,08**	4,07±0,78**
Час перебування в темному рукаві, с	270,12±4,78	95,63±3,91*	239,14±14,72**	148,04±13,03*/**
Час перебування в освітленому рукаві, с	24,81±5,15	178,03±3,24*	56,90±14,6	149,04±12,80*
Кількість відвідувань темного рукава	4,58±0,26	2,00±0,30*	3,00±0,44	2,29±0,22*
Емоційні реакції: — болюси — уринації	0,83±0,27 (0+3) 0±0	0,36±0,15 (0+1) 0±0	0,57±0,30 (0+2) 0±0	0,21±0,11* (0+1) 0±0

Примітки: * — відхилення показника достовірно відносно інтактного контролю, $p < 0,001$; ** — відхилення показника достовірно відносно препарату порівняння, $p < 0,01$.

ного контролю: збільшенні у 6 разів часу перебування тварини на освітлених ділянках лабіринту (149,04±12,80 с проти 24,81±5,15 с у тварин інтактного контролю), у зменшенні в 1,8 рази часу перебування в темному рукаві, достовірній редукції показників вегетативного супроводу емоційних реакцій — кількості фекальних болюсів (табл. 1).

Препарат порівняння діазепам значно збільшує латентний період входу до темного рукава, у 2,8 рази зменшує час перебування в ньому та в 7,3 рази збільшує час перебування на освітленій ділянці лабіринту, також дещо зменшує показники емоційності.

Результати досліджень, наведені в табл. 1, свідчать, що сполука (I) у дозі 5 мг/кг виявляє виражену анксиолітичну активність майже на рівні діазепаму в дозі 10 мг/кг, на що вказує достовірне збільшення часу перебування в освітленій ділянці лабіринту та зменшення кількості відвідувань темного відсіку. Відмінність від дії діазепаму полягає у відсутності зростання латентного часу входу до темного рукава лабіринту та вірогідному зниженні

показника емоційності відносно інтактного контролю.

Механізм анксиолітичної дії досліджуваної сполуки, як і антидепресивної активності, також може бути обумовлений подібністю хімічної структури до мелатоніну. За даними літератури, мелатонін зменшує у тварин тривожність, збільшує латентний період і повністю пригнічує локомоторний компонент переляку при сильному звуковому подразненні, обмежує агресивність [11].

Наступним етапом роботи після виявлення анксиолітичної активності досліджуваної сполуки необхідно було з'ясувати, чи є ця дія вибірковою, оскільки бензодіазепінові транквілізатори несприятливо впливають на мязовий тонус [2].

Результати дослідження впливу сполуки (I) на тонус скелетної мускулатури та координацію рухів у тесті стрижня, що обертається, наведені в табл. 2.

Аналіз даних табл. 2 свідчить, що сполука (I) не чинить негативного впливу на тонус скелетної мускулатури та координацію рухів. На тлі усіх доз сполуки (I) достовірних відмінностей порівняно з інтактним контролем не встановлено на відміну

Таблиця 2

Вплив сполуки (I) та діазепаму на тонус скелетної мускулатури та координацію рухів у тесті стрижня, що обертається (10 обертів/хв)

Час падіння	Кількість мишей, які впали зі стрижня, що обертається (абс./%)			
	Групи			
	інтактний контроль (n=10)	діазепам, 10 мг/кг (n=8)	сполука (I), 0,5 мг/кг (n=8)	сполука (I), 5 мг/кг (n=11)
до 30 с	2/20%	6/75%*	2/25%	3/27,3%
до 1 хв	4/40%	8/100%**	4/50%***	4/36,4%***

Примітки: * — відхилення показника достовірно відносно інтактного контролю, $p < 0,01$; ** — відхилення показника достовірно відносно інтактного контролю, $p < 0,001$; *** — відхилення показника достовірно відносно препарату порівняння діазепаму, $p < 0,001$.

від діазепаму, який вірогідно знижує тонус м'язів та порушує координацію рухів і вже протягом 1 хв призводить до падіння 100% мишей.

Встановлені вірогідні відмінності показників досліджуваної сполуки від діазепаму можна розглядати як суттєві переваги у вигляді анкіоселективності.

ВИСНОВКИ

Результати дослідження 4,3'-спіро[(2-аміно-3-ціано-4,5-дигідропірано [3,2-с]хромен-5-он)-5-метил-2'-оксіндолу] дозволили встановити виражену

антидепресивну та анкіолітичну дію сполуки в дозі 5 мг/кг на рівні препаратів порівняння іміпраміну (за антидепресивною дією) та діазепаму (за анкіолітичною дією). Перевагами досліджуваної сполуки є відсутність впливу на тонус м'язів та координацію рухів. Значна антидепресивна та анкіолітична активність, а також встановлена раніше антигіпоксична дія та низька токсичність обумовлюють доцільність подальшого поглибленого доклінічного дослідження даного спіроциклічного похідного оксіндолу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бахтеева Т.Д. *Невротичні розлади у жінок (етіологія, патогенез, клініка, терапія): Дис. ... доктора мед. наук.* — К., 2008. — 258 с.
2. Дрогвоз С.М., Гудзенко А.П., Бутко Я.А., Дрогвоз В.В. *Побочное действие лекарств.* — Х.: СИМ, 2010. — 480 с.
3. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. *Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel.* — 2-е изд., перераб и доп. — К.: Морион, 2001. — 408 с.
4. Мирзоян Р.С., Саратиков А.С., Плотников М.Б. и др. *Методические указания по экспериментальному изучению препаратов для лечения нарушений мозгового кровообращения и мигрени: Рук-во по эксперим. (доклиническому) изучению новых фармакол. веществ.* — М.: ЗАОИИА "Ремедиум", 2000. — С. 159-161.
5. 4,3'-Спіро[(2-аміно-3-ціано-4,5-дигідропірано[3,2-с]хромен-5-он)-5-метил-2'-оксіндол], який проявляє антигіпоксичну активність / Р.Г.Редькін, Н.А.Цубанова, В.П.Черних, Л.А.Шемчук, А.І.Березнякова, О.В.Репетева. *Деклараційний пат. України на винахід UA 87952 С2.* — Бюл. №16 від 25.08.2009. — 8 с.
6. Шатило В.Б., Антонюк-Щеглова І.А., Бондаренко Е.В., Турта М.І. // *Кровообіг та гемостаз.* — 2007. — №4. — С. 18-24.
7. Штрыголь С.Ю. *Модуляция фармакологических эффектов при различных солевых режимах.* — Х.: Авеста-ВЛТ, 2007. — 360 с.
8. Juszczak M. // *Neuroendocrinol. Lett.* — 2001. — Vol. 22, №3. — P. 169-174.
9. Kato K., Murai I., Asai S. et al. // *Neuroreport.* — 1997. — Vol. 8, №9-10. — P. 2305-2309.
10. Khan R., Daya S., Potgieter B. // *Expertientia.* — 1990. — Vol. 46. — P. 860-862.
11. Lieberman H.R. // *J. Neurol. Transm.* — 1986. — Vol. 21. — P. 233-241.
12. Meltzer D., Fox P. // *Psychopharmacol.* — 1971. — Vol. 21, №3. — P. 187-19.
13. Novakovic R., Toth G., Purdy P.D. // *J. of Neurointerventional Surgery.* — 2009. — №1. — P. 13-26.
14. Rouillon F. // *Int. J. Psychiatr. Clin. Practice.* — 2001. — №5. — P. 3-10.

УДК 616-005.4: 615.217.34:547.756

ИЗУЧЕНИЕ АНТИДЕПРЕССИВНОЙ И АНКСИОЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СПИРОЦИКЛИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДНОГО ОКСИНДОЛА

Н.А.Цубанова, С.Ю.Штрыголь

Статья посвящена исследованию антидепрессивной и анксиолитической активности спироциклического производного оксіндола, а именно 4,3'-спіро[(2-аміно-3-ціано-4,5-дигідропірано[3,2-с]хромен-5-он)-5-метил-2'-оксіндола]. Экспериментальные исследования проведены на белых мышах. Антидепрессивное действие изучали в иммобилизационном тесте, анксиолитическое — в тесте поднятого крестоподобного лабиринта и тесте вращающегося стержня. Изучаемое соединение вводили в дозе 0,5 мг/кг и 5 мг/кг. Препаратом сравнения по антидепрессивной активности был выбран имипрамин в дозе 25 мг/кг, по анксиолитической — діазепам в дозе 10 мг/кг. Установлено, что изучаемое соединение проявляет выраженное антидепрессивное и анксиолитическое действие без проявления миорелаксации. Значительная антидепрессивная, анксиолитическая и установленная ранее антигіпоксическая активность, низкая токсичность обуславливают целесообразность дальнейшего углубленного изучения данного спироциклического производного оксіндола.

UDC 616-005.4: 615.217.34:547.756

THE STUDY OF THE ANTIDEPRESSANT AND ANXIOLYTIC ACTION OF SPIROCYCLIC OXINDOLIC DERIVATIVE

N.A.Tsubanova, S.Yu.Shtrygol

The article deals with the research of the antidepressant and anxiolytic action of spirocyclic oxindolic derivative, namely 4,3'-spiro [(2-amino-3-ciano-4,5-dehydropyrano[3,2-c]chromen-5-one)-5-methyl-2 oxindol]. The experimental research were carried out in white mice. The antidepressant action was studied in immobilization test, the anxiolytic action was investigated according to the elevated plus maze test and the test of a rotating core. The substance under research was injected in the doses of 0.5 mg/kg and 5 mg/kg. Imipramine in the dose of 25 mg/kg was chosen as a reference medicine for studying the antidepressant action, and diazepam in the dose of 10 mg/kg was a reference medicine for the anxiolytic action. It has been found that the substance studied reveals the marked antidepressant and anxiolytic action without revealing myorelaxation. A significant antidepressant, anxiolytic and antihypoxic action, which has been found earlier, as well as a low toxicity stipulate the expediency of the further profound research of the given spirocyclic oxindolic derivative.

АВТОРСЬКИЙ ПОКАЖЧИК СТАТЕЙ ЖУРНАЛУ “ВІСНИК ФАРМАЦІЇ” ЗА 2010 РІК

Алексеева Т.В. — №2. — с. 38-41.	Зайченко Г.В. — №3. — с. 76-78.	Петрушова Л.О. — №2. — с. 38-41.
Андреева І.В. — №2. — с. 74-76.	Зайченко О.С. — №3. — с. 76-78.	Петюнін Г.П. — №2. — с. 38-41.
Ахмад І.С. — №1. — с. 59-61.	Зарічкова М.В. — №3. — с. 62-65;	Печененко Н.М. — №3. — с. 55-57.
Басакіна І.І. — №4. — с. 10-12.	№4. — с. 62-65.	Подольський І.М. — №2. — с. 26-29.
Баранова І.І. — №1. — с. 10-12;	Здорик О.А. — №2. — с. 43-37.	Половко Н.П. — №3. — с. 19-21.
№4. — с. 15-18.	Зубков В.О. — №2. — с. 26-29.	Пономаренко М.С. — №1. — с. 43-46.
Башура О.Г. — №1. — с. 10-12;	Зубченко Т.М. — №4. — с. 3-6.	Попова Н.В. — №4. — с. 50-54.
№4. — с. 15-18.	Зупанець І.А. — №1. — с. 55-58,	Попович В.П. — №1. — с. 66-68.
Баюрка С.В. — №1. — с. 32-35;	№2. — с. 69-71;	Пуляев Д.С. — №2. — с. 22-25.
№2. — с. 53-56;	№2. — с. 64-67.	Раменська Г.В. — №2. — с. 62-63;
№3. — с. 35-37;	Іванчук І.М. — №3. — с. 42-46.	№3. — с. 66-68.
№4. — с. 33-37.	Львіна Т.В. — №4. — с. 59-61.	Рибачук В.Д. — №3. — с. 13-15.
Безугла О.М. — №4. — с. 46-49.	Ісаєв С.Г. — №1. — с. 55-58.	Рибачук Д.В. — №3. — с. 13-15.
Березнякова Н.Л. — №2. — с. 38-41.	Іщенко О.М. — №3. — с. 79-82;	Риженко І.М. — №3. — с. 76-78.
Білошицька І.В. — №1. — с. 16-18.	№4. — с. 71-74.	Романова С.В. — №4. — с. 46-59.
Блажеєвський М.Є. — №1. — с. 23-26;	Казарінов М.О. — №1. — с. 16-18.	Ромась К.П. — №3. — с. 5-8.
№2. — с. 30-33.	Карпова С.П. — №1. — с. 23-26.	Русанова С.В. — №4. — с. 59-61.
Бобрицька Л.О. — №2. — с. 13-15.	Карпушина С.А. — №1. — с. 32-35;	Самура Б.А. — №1. — с. 62-65,
Богущька О.Є. — №4. — с. 13-14.	№2. — с. 53-56;	№2. — с. 72-75;
Болотов В.В. — №1. — с. 19-22;	№3. — с. 35-37;	№2. — с. 26-29.
№3. — с. 30-34,	№4. — с. 33-37.	№1. — с. 19-22.
№4. — с. 42-46;	Кисіль О.П. — №3. — с. 38-41.	Семенов А.М. — №1. — с. 55-58.
№4. — с. 33-37,	Клименко Л.Ю. — №3. — с. 42-46;	Сіра Л.М. — №2. — с. 49-52.
№4. — с. 42-45.	№4. — с. 42-45.	Соколова Л.В. — №2. — с. 10-12;
Бондар В.С. — №3. — с. 9-12.	Ковалевська І.В. — №2. — с. 22-25.	№3. — с. 16-18.
№4. — с. 35-37;	Коваленко О.В. — №3. — с. 51-54.	Сотнікова Н.В. — №2. — с. 57-60.
№4. — с. 33-37.	Коваленко С.М. — №2. — с. 6-9;	Спиридонов С.В. — №2. — с. 19-21.
Бориков О.Ю. — №3. — с. 73-75.	№3. — с. 19-21.	Стадниченко А.В. — №2. — с. 6-9.
Бреусова С.В. — №4. — с. 22-26.	Ковальов В.В. — №1. — с. 59-61.	Степаненко В.І. — №1. — с. 32-35.
Бурцева О.В. — №2. — с. 46-48.	Ковальов В.М. — №2. — с. 42-45;	Столетов Ю.В. — №3. — с. 79-82.
Буряк М.В. — №1. — с. 13-15.	№3. — с. 47-50;	Тернінко І.І. — №2. — с. 46-48.
Бухтіярова І.П. — №4. — с. 71-74.	№4. — с. 46-49,	Тихонов О.І. — №1. — с. 3-6,
Владимирова І.М. — №2. — с. 49-52;	№3. — с. 55-58.	№2. — с. 16-18;
№3. — с. 38-41.	Ковальов С.В. — №1. — с. 27-31;	№3. — с. 3-5.
Вовк К.В. — №1. — с. 43-46.	№2. — с. 42-45;	№4. — с. 16-18,
Волоцька Н.А. — №4. — с. 66-70.	№3. — с. 47-50;	№3. — с. 74-76;
Вороніна Л.М. — №1. — с. 66-68.	№4. — с. 46-49.	№3. — с. 5-8,
Гайдюкова О.О. — №1. — с. 3-6.	Ковальова А.М. — №4. — с. 59-61.	№4. — с. 22-25;
Галій Л.В. — №1. — с. 39-42.	Ковальова Є.О. — №1. — с. 59-61.	№4. — с. 3-6,
Гамуля О.В. — №3. — с. 47-50;	Ковальова О.О. — №2. — с. 3-5.	№1. — с. 19-21,
№4. — с. 55-58.	Козар В.В. — №2. — с. 68-70.	№2. — с. 27-29.
Гаркавцева О.А. — №1. — с. 7-9.	Колісник С.В. — №1. — с. 19-22;	Тихонова С.О. — №1. — с. 3-6;
Георгіянець В.А. — №2. — с. 34-37.	№3. — с. 30-34.	№2. — с. 10-12;
Гербіна Н.А. — №4. — с. 10-12.	№2. — с. 34-37;	№3. — с. 16-18.
Гладух Є.В. — №4. — с. 15-18,	№3. — с. 51-54.	№1. — с. 39-42;
№4. — с. 30-32.	Кравченко Г.Б. — №1. — с. 66-68.	№3. — с. 62-65;
Гончаров М.І. — №2. — с. 13-15.	Краснопольський Ю.М. — №2. — с. 6-9.	№4. — с. 62-65.
Гриздуб О.І. — №1. — с. 36-38.	Кривов'яз О.В. — №4. — с. 3-6.	Тоцька Н.В. — №1. — с. 7-9.
Грищенко І.С. — №2. — с. 26-29.	Криворучко О.В. — №4. — с. 55-58.	№1. — с. 43-46.
Грінцова О.Є. — №2. — с. 64-67.	Крутченко О.Ю. — №1. — с. 72-75.	Трохимчук В.В. — №1. — с. 76-78;
Грубник І.М. — №1. — с. 36-38;	Кукес В.Г. — №2. — с. 61-63;	№2. — с. 71-73;
№4. — с. 30-32.	№3. — с. 66-68.	№3. — с. 69-72.
Грудько І.В. — №4. — с. 59-61.	Лабузова Ю.Ю. — №2. — с. 30-33.	Тутутченко О.В. — №1. — с. 47-50;
Губарь С.М. — №3. — с. 19-21.	Левачкова Ю.В. — №4. — с. 7-9.	№2. — с. 57-60.
Губін Ю.І. — №2. — с. 6-9.	Левашов Д.В. — №4. — с. 75-77.	Убогов С.Г. — №1. — с. 43-46.
Гусаров В.І. — №3. — с. 19-21.	Лєницька О.Б. — №4. — с. 27-29.	Українець І.В. — №2. — с. 38-41,
Давиденко О.О. — №2. — с. 77-78.	Литвиненко В.І. — №4. — с. 50-54.	№3. — с. 77-78.
Давидова К.С. — №2. — с. 61-63;	Мазурець С.І. — №3. — с. 47-50.	Упир Л.В. — №1. — с. 66-68.
№3. — с. 66-68.	Маслій Ю.С. — №1. — с. 36-38.	Хохленкова Н.В. — №1. — с. 13-15.
Демешко О.В. — №2. — с. 42-45;	Маслова Н.Ф. — №4. — с. 50-54.	Цокало І.Є. — №4. — с. 38-41.
№4. — с. 46-59.	Мерзлікін С.І. — №4. — с. 42-45.	Черненко В.П. — №1. — с. 3-6.
Дем'яненко В.Г. — №4. — с. 22-26.	Мнушко З.М. — №1. — с. 47-50;	Черних В.П. — №4. — с. 75-77.
Дем'яненко Д.В. — №4. — с. 22-26.	№2. — с. 57-60;	Чорна Н.А. — №2. — с. 16-18.
Дикий І.Л. — №4. — с. 75-77.	№3. — с. 58-61.	Чуєшов В.І. — №2. — с. 22-25.
Діхтярьов С.І. — №4. — с. 50-54.	Моспанова О.В. — №2. — с. 77-78.	Шевченко В.О. — №3. — с. 9-12.
Дмитрієвський Д.І. — №2. — с. 13-15;	Музика Т.Ф. — №4. — с. 62-65.	Шемчук Л.А. — №4. — с. 75-77.
№3. — с. 26-29;	Мурашко А.М. — №3. — с. 55-57.	Шишкіна І.В. — №3. — с. 62-65.
№4. — с. 10-12,	Наріжна О.Б. — №4. — с. 55-58.	Шовкова З.В. — №4. — с. 42-45.
№4. — с. 22-26.	Ніколаєв В.О. — №2. — с. 26-29.	№2. — с. 61-63;
Добра О.О. — №1. — с. 62-65.	Ніколайчук Н.О. — №4. — с. 30-32.	№3. — с. 66-68.
Дученко М.А. — №2. — с. 42-45.	Немченко А.С. — №3. — с. 51-54.	Шпичак О.С. — №4. — с. 19-21.
Євтіфеева О.А. — №2. — с. 34-37.	Немятих О.Д. — №3. — с. 26-29;	Штриголь С.Ю. — №3. — с. 79-82;
Євтушенко О.М. — №1. — с. 51-54;	№4. — с. 78-80.	№4. — с. 71-74,
№3. — с. 58-61.	Олійник С.В. — №4. — с. 27-29.	№3. — с. 75-77.
Єгоров І.А. — №1. — с. 36-38.	Осолодченко Т.П. — №2. — с. 26-29.	Юр'єва Г.Б. — №1. — с. 3-6.
Ємельянов А.В. — №3. — с. 22-25.	Отришко І.А. — №1. — с. 69-71.	Яковлева Л.В. — №1. — с. 59-61.
Жукова Т.В. — №2. — с. 16-18.	Павленко Н.Я. — №3. — с. 76-78.	Яременко Ф.Г. — №2. — с. 68-70.
Загайко А.Л. — №1. — с. 66-68.	Пестун І.В. — №1. — с. 47-50;	№1. — с. 7-9.
Зайцев О.І. — №4. — с. 38-41.	№2. — с. 57-60.	№1. — с. 13-15.

ЗМІСТ

ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ	3
ВИВЧЕННЯ АНТИМІКРОБНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ЦИПРОФЛОКСАЦИНУ ГІДРОХЛОРИДУ ТА НАСТОЙКИ ПРОПОЛІСУ 20% Л.О.Бондаренко, О.І.Тихонов, О.О.Ковальова	3
РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ПЕСАРІЇВ “КЛІМЕДЕКС” Ю.В.Левачкова, Т.Г.Ярних, В.М.Чушенко, Л.М.Малоштан	6
СТВОРЕННЯ ЛІКАРСЬКОГО ПРЕПАРАТУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЧОЛОВІЧОГО БЕЗПЛІДДЯ А.Т.Олмесекова, О.І.Тихонов	9
РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ЕКСТЕМПОРАЛЬНОЇ ЕМУЛЬСІЇ З ХЛОРОФІЛІПТОМ Т.Г.Ярних, О.С.Данькевич	13
РОЗРОБКА ТАБЛЕТОК З СУХИМ ЕКСТРАКТОМ НАСІННЯ ВИНОГРАДУ З МОДИФІКОВАНИМ ВИВІЛЬНЕННЯМ Б.А.Сагіндікова, О.І.Тихонов, Д.С.Ісабекова	16
ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИМІКРОБНОЇ ВЛАСТИВОСТІ ГУСТОГО ЕКСТРАКТУ ЛИСТЯ ДУБА ЧЕРЕШЧАТОГО В.М.Кукіна, Т.П.Осолодченко, Д.І.Дмитрієвський	20
ВИВЧЕННЯ ЗАЛЕЖНОСТІ ФРАКЦІЙНОГО СКЛАДУ ПОРОШКІВ ВІВСА ТА ВИСІВОК ПШЕНИЧНИХ ВІД НИЗЬКИХ ЗНАЧЕНЬ ТЕМПЕРАТУРИ В ПРОЦЕСІ ЇХ ПОДРІБНЕННЯ С.В.Спиридонов	23
ТЕРМОГРАВІМЕТРИЧНИЙ АНАЛІЗ КАПСУЛ З ДИБАМКОМ Н.О.Ніколайчук, Є.В.Гладух, О.А.Рубан, Є.А.Безрукавий	26
ВИБІР ТЕХНОЛОГІЇ ОТРИМАННЯ ДИТЯЧОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ АЦЕТАЗОЛАМІДУ О.М.Безчаснюк, О.В.Улесов, Л.Г.Хомякова, Л.В.Яковлева, О.М.Шаповал, С.В.Русанова	29
СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН	33
СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ БЕНЗИЛАМІДІВ 1-R-4-ГІДРОКСИ-2-ОКСО-1,2-ДИГІДРОХІНОЛІН-3-КАРБОНОВИХ КИСЛОТ М.Ю.Голік, І.В.Українець, В.М.Кравченко, О.В.Колісник	33
СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ ІМІДАЗО[1,2-f]КСАНТИНІЛ-8-АЛКАНОВИХ КИСЛОТ М.І.Романенко, Т.М.Рак, О.О.Мартинюк, Б.А.Самура, В.І.Корнієнко, Б.О.Приймєнко	38
КОЛЬОРОВІ РЕАКЦІЇ І ТОНКОШАРОВА ХРОМАТОГРАФІЯ КЕТОТИФЕНУ В.В.Болотов, Е.Ю.Ахмедов, Ю.О.Мирошниченко	43
АМІНОКИСЛОТИ ПЛОДІВ МАКЛЮРИ ОРАНЖЕВОЇ Б.К.Махатов, К.К.Оринбасарова, Б.О.Торланова, С.М.Кудайбергенова, В.С.Кисличенко	46
АМІНОКИСЛОТНИЙ ТА ЦУКРОВИЙ СКЛАД СПИРТОВОГО ЕКСТРАКТУ З ЛИСТЯ ШАВЛІЇ ЛІКАРСЬКОЇ О.М.Кошовий, Г.П.Зайцев, А.М.Ковальова, А.М.Комісаренко	49
ВИВЧЕННЯ ПЕРСПЕКТИВ ВИДІЛЕННЯ ТА ІДЕНТИФІКАЦІЇ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН ІЗ ПОБІЧНОГО ПРОДУКТУ ОДЕРЖАННЯ ВОДОРОЗЧИННОГО БІЛКОВО-ПОЛІСАХАРИДНОГО КОМПЛЕКСУ PLEUROTUS OSTREATUS Н.В.Кучеренко	53
ОРГАНІЗАЦІЯ ТА ЕКОНОМІКА ФАРМАЦІЇ	56
ПІДВИЩЕННЯ РЕЗУЛЬТАТИВНОСТІ ВНУТРІШНІХ АУДИТІВ СИСТЕМ УПРАВЛІННЯ ЯКІСТЮ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПІДПРИЄМСТВ В.О.Лебединець, Св.М.Коваленко	56
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ	59
АНТИГІПОКСИЧНА ТА КАРДІОПРОТЕКТОРНА ДІЯ ІНОКСАРИЛУ ПРИ РІЗНИХ ВИДАХ ГІПОКСИЧНИХ СТАНІВ ТА АДРЕНАЛІНОВОМУ ПОШКОДЖЕННІ МІОКАРДА Н.М.Кононенко, Д.В.Гаман, Т.І.Тюпка	59
ВПЛИВ ПОХІДНИХ 3-АМІНОМЕТИЛ-2-МЕТИЛХІНОЛІН-4-ОНУ НА РІВЕНЬ МОНОАМІНІВ У ГОЛОВНОМУ МОЗКУ МИШЕЙ С.Ю.Штриголь, В.О.Зубков, І.М.Подольський, І.С.Гриценко	62

ВИЗНАЧЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ “ЛАТИРОН” Н.М.Шахватава, В.А.Волковой, Л.В.Лук’янова	66
АНТИОКСИДАНТНА АКТИВНІСТЬ РЕЦЕПТОРНОГО АНТАГОНІСТА ІНТЕРЛЕЙКІНУ-1 ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ГЕМОРАГІЧНОМУ ІНСУЛЬТІ Е.В.Супрун, А.В.Глушенко, О.С.Супрун	69
ЕФЕКТ ДОПОВНЕННЯ ДИКЛОФЕНАКОМ НАТРІЮ КОМБІНАЦІЙ ГЛЮКОЗАМІНУ ГІДРОХЛОРИДУ З ПАРАЦЕТАМОЛОМ НА ОБМІН ВУГЛЕВОДНО-БІЛКОВИХ СПОЛУК, НЕКОЛАГЕНОВИХ БІЛКІВ ТА МАРКЕРИ ЗАПАЛЕННЯ В.О.Туляков	73
ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИДЕПРЕСИВНОЇ ТА АНКСІОЛІТИЧНОЇ ДІЇ СПІРОЦИКЛІЧНОГО ПОХІДНОГО ОКСІНДОЛУ Н.А.Цубанова, С.Ю.Штриголь	77

АВТОРСЬКИЙ ПОКАЖЧИК СТАТЕЙ ЖУРНАЛУ “ВІСНИК ФАРМАЦІЇ” ЗА 2010 РІК	81
-------------------------------------------------------------------------------	----

СОДЕРЖАНИЕ

ИЗУЧЕНИЕ АНТИМИКРОБНЫХ СВОЙСТВ ЦИПРОФЛОКСАЦИНА ГИДРОХЛОРИДА И НАСТОЙКИ ПРОПОЛИСА 20% Л.А.Бондаренко, А.И.Тихонов, О.А.Ковалева	3
РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ИССЛЕДОВАНИЕ ПЕССАРИЕВ “КЛИМЕДЕКС” Ю.В.Левачкова, Т.Г.Ярных, В.Н.Чушенко, Л.Н.Малоштан	6
СОЗДАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ А.Т.Олмесекова, А.И.Тихонов	9
РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ЭКСТЕМПОРАЛЬНОЙ ЭМУЛЬСИИ С ХЛОРОФИЛЛИПТОМ Т.Г.Ярных, О.С.Данькевич	13
РАЗРАБОТКА ТАБЛЕТОК С СУХИМ ЭКСТРАКТОМ СЕМЯН ВИНОГРАДА С МОДИФИЦИРОВАННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ Б.А.Сагиндыкова, А.И.Тихонов, Д.С.Исабекова	16
ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ ГУСТОГО ЭКСТРАКТА ЛИСТЬЕВ ДУБА ЧЕРЕШЧАТОГО В.М.Кукина, Т.П.Осолдченко, Д.И.Дмитриевский	20
ИЗУЧЕНИЕ ЗАВИСИМОСТИ ФРАКЦИОННОГО СОСТАВА ПОРОШКОВ ОВСА И ОТРУБЕЙ ПШЕНИЧНЫХ ОТ НИЗКИХ ЗНАЧЕНИЙ ТЕМПЕРАТУРЫ В ПРОЦЕССЕ ИХ ИЗМЕЛЬЧЕНИЯ С.В.Спирidonov	23
ТЕРМОГРАВИМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КАПСУЛ С ДИБАМК Н.О.Николайчук, Е.В.Гладух, Е.А.Рубан, Е.А.Безрукавый	26
ВЫБОР ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ ДЕТСКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ АЦЕТАЗОЛАМИДА Е.М.Безчаснюк, А.В.Улесов, Л.Г.Хомякова, Л.В.Яковлева, О.Н.Шаповал, С.В.Русанова	29
СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА БЕНЗИЛАМИДОВ 1-Р-4-ГИДРОКСИ-2-ОКСО- 1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-3-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ Н.Ю.Голік, І.В.Українець, В.Н.Кравченко, Е.В.Колесник	33
СИНТЕЗ, ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ ИМИДАЗО[1,2-f]КСАНТИНИЛ-8-АЛКАНОВЫХ КИСЛОТ Н.І.Романенко, Т.Н.Рак, О.О.Мартынук, Б.А.Самура, В.І.Корниенко, Б.О.Приймєнко	38
ЦВЕТНЫЕ РЕАКЦИИ И ТОНКОСЛОЙНАЯ ХРОМАТОГРАФИЯ КЕТОТИФЕНА В.В.Болотов, Э.Ю.Ахмедов, Ю.А.Мирошниченко	43

CONTENTS

THE STUDY OF ANTIMICROBIAL PROPERTIES OF CIPROFLOXACIN HYDROCHLORIDE AND 20% PROPOLIS TINCTURE L.O.Bondarenko, O.I.Tikhonov, O.O.Kovalyova	3
DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF “CLIMEDEX” PESSARIES Yu.V.Levachkova, T.G.Yarnykh, V.M.Chushenko, L.M.Maloshtan	6
CREATION OF MEDICINE FOR MALE STERILITY TREATMENT A.T.Olmesekova, O.I.Tikhonov	9
DEVELOPMENT OF THE TECHNOLOGY OF EXTEMPORAL EMULSION OF CHLOROPHYLLIN T.G.Yarnykh, O.S.Dankevych	13
DEVELOPMENT OF TABLETS WITH A DRY EXTRACT FROM GRAPE SEEDS WITH MODIFIED RELEASE B.A.Sagindykova, O.I.Tikhonov, D.S.Isabekova	16
RESEARCH OF THE ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF A DENSE EXTRACT OF QUERCUS ROBUR LEAVES V.M.Kukina, T.P.Osolodchenko, D.I.Dmitriyevskiy	20
THE STUDY OF DEPENDENCE OF THE FRACTIONAL COMPOSITION OF POWDERS OF OAT AND WHEAT BRANS ON THE LOW VALUES OF TEMPERATURE IN THE PROCESS OF THEIR GRINDING S.V.Spiridonov	23
THERMOGRAVIMETRIC ANALYSIS OF CAPSULES WITH DIBAMK N.O.Nikolaychuk, Ye.V.Gladukh, O.A.Ruban, Ye.A.Bezrukaviy	26
THE CHOICE OF THE TECHNOLOGY OF THE MEDICINAL FORM OF ACETAZOLAMIDE FOR CHILDREN O.M.Bezchasnyuk, O.V.Ulesov, L.G.Khomyakova, L.V.Yakovleva, O.M.Shapoval, S.V.Rusanova	29
SYNTHESIS AND BIOLOGICAL PROPERTIES OF 1-R-4-HYDROXY-2-OXO-1,2-DIHYDROQUINOLINE- 3-CARBOXYLIC ACIDS BENZYLAMIDES M.Yu.Golik, I.V.Ukrainets, V.M.Kravchenko, O.V.Kolisnyk	33
SYNTHESIS, PHYSICAL-CHEMICAL AND BIOLOGICAL PROPERTIES OF IMIDAZO[1,2-f]XANTHINYL-8-ALKANIC ACIDS DERIVATIVES M.I.Romanenko, T.M.Rak, O.O.Martynuk, B.A.Samura, V.I.Kornienko, B.O.Priymenko	38
THE COLOURED REACTIONS AND THIN LAYER CHROMATOGRAPHY OF KETOTIFEN V.V.Bolotov, E.Yu.Akhmedov, Yu.O.Miroshnichenko	43

АМИНОКИСЛОТЫ ПЛОДОВ МАКЛЮРЫ ОРАНЖЕВОЙ Б.К.Махатов, К.К.Орынбасарова, Б.О.Торланова, С.М.Кудайбергенова, В.С.Кисличенко	46	AMINOACIDS OF MACLURA AURANTICA FRUITS B.K.Makhatov, K.K.Orynbasarova, B.O.Torlanova, S.M.Kudaybergenova, V.S.Kislychenko	46
АМИНОКИСЛОТНЫЙ И САХАРНЫЙ СОСТАВ СПИРТОВОГО ЭКСТРАКТА ИЗ ЛИСТЬЕВ ШАЛФЕЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО О.Н.Кошевой, Г.П.Зайцев, А.М.Ковалева, А.Н.Комиссаренко	49	THE AMINO ACID AND SUGAR COMPOSITION OF THE ALCOHOLIC EXTRACT FROM SALVIA OFFICINALIS LEAVES O.M.Koshovoy, G.P.Zaytsev, A.M.Kovaleva, A.M.Komisarenko	49
ИЗУЧЕНИЕ ПЕРСПЕКТИВ ВЫДЕЛЕНИЯ И ИДЕНТИФИКАЦИИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ ПОБОЧНОГО ПРОДУКТА ПОЛУЧЕНИЯ ВОДОРАСТВОРИМОГО БЕЛКОВО-ПОЛИСАХАРИДНОГО КОМПЛЕКСА PLEUROTUS OSTREATUS Н.В.Кучеренко	53	THE PERSPECTIVE STUDY FOR ISOLATION AND IDENTIFICATION OF BIOLOGY ACTIVE SUBSTANCES FROM BY-PRODUCT OF WATER-SOLUBLE PROTEIN-POLYSACCHARIDE COMPLEX OF PLEUROTUS OSTREATUS N.V.Kucherenko	53
ПОВЫШЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТИВНОСТИ ВНУТРЕННИХ АУДИТОВ СИСТЕМ УПРАВЛЕНИЯ КАЧЕСТВОМ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕДПРИЯТИЙ В.А.Лебединец, Св.М.Коваленко	56	PRODUCTIVITY IMPROVING OF INTERNAL AUDITS OF THE QUALITY MANAGEMENT SYSTEMS IN PHARMACEUTICAL ENTERPRISES V.O.Lebedynets, Sv.M.Kovalenko	56
АНТИГИПОКСИЧЕСКОЕ И КАРДИОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ ИНОКСАРИЛА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВИДАХ ГИПОКСИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ И АДРЕНАЛИНОВОМ ПОВРЕЖДЕНИИ МИОКАРДА Н.Н.Кононенко, Д.В.Гаман, Т.И.Тюпка	59	ANTIHYPoxic AND CARDIOPROTECTIVE ACTION OF INOXARILE IN DIFFERENT TYPES OF HYPoxic STATES AND ADRENALIN DAMAGE OF THE MYOCARDIUM N.N.Kononenko, D.V.Gaman, T.I.Tyupka	59
ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ 3-АМИНОМЕТИЛ- 2-МЕТИЛХИНОЛИН-4-ОНА НА УРОВЕНЬ МОНОАМИНОВ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ МЫШЕЙ С.Ю.Штрыголь, В.А.Зубков, И.Н.Подольский, И.С.Гриценко	62	THE INFLUENCE OF 3-AMINOMETHYL- 2-METHYLQUINOLIN-4-ONE DERIVATIVES ON THE MONOAMINES LEVEL IN THE BRAIN OF MICE S.Yu.Shtrygol, V.O.Zubkov, I.M.Podolsky, I.S.Gritsenko	62
ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ "ЛАТИРОН" Н.Н.Шахватава, В.А.Волковой, Л.В.Лукьянова	66	DETERMINATION OF THE ACUTE TOXICITY OF THE MEDICINAL FORM "LATIRON" N.N.Shakhvatova, V.A.Volkovoy, L.V.Lukyanova	66
АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ РЕЦЕПТОРНОГО АНТАГОНИСТА ИНТЕРЛЕЙКИНА-1 ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГЕМОРАГИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ Э.В.Супрун, А.В.Глущенко, А.С.Супрун	69	THE ANTIOXIDANT ACTIVITY OF INTERLEUKIN-1 RECEPTOR ANTAGONIST IN THE EXPERIMENTAL HEMORRHAGIC STROKE Ye.V.Suprun, A.V.Glushchenko, O.S.Suprun	69
ЭФФЕКТ ДОПОЛНЕНИЯ ДИКЛОФЕНАКОМ НАТРИЯ КОМБИНАЦИЙ ГЛЮКОЗАМИНА ГИДРОХЛОРИДА С ПАРАЦЕТАМОЛОМ НА ОБМЕН УГЛЕВОДНО-БЕЛКОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ, НЕКОЛЛАГЕНОВЫХ БЕЛКОВ И МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ В.А.Туляков	73	THE EFFECT OF ADDITION OF COMBINATIONS OF GLUCOSAMINE HYDROCHLORIDE WITH PARACETAMOL BY SODIUM DICLOFENAC ON THE METABOLISM OF CARBOHYDRATE-PROTEIN COMPOUNDS, NON-COLLAGENOUS PROTEINS AND INFLAMMATORY MARKERS V.O.Tulyakov	73
ИЗУЧЕНИЕ АНТИДЕПРЕССИВНОЙ И АНКСИОЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СПИРОЦИКЛИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДНОГО ОКСИНДОЛА Н.А.Цубанова, С.Ю.Штрыголь	77	THE STUDY OF THE ANTIDEPRESSANT AND ANXIOLYTIC ACTION OF SPIROCYCLIC OXINDOLIC DERIVATIVE N.A.Tsubanova, S.Yu.Shtrygol	77

Адреса для листування: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, Національний фармацевтичний університет, редакція журналу "Вісник фармації", тел./факс (57) 706-30-63; E-mail: press@ukrfa.kharkov.ua.
Передплатні індекси: для індивідуальних передплатників — 74102; для підприємств — 74103.

Свідоцтво про державну реєстрацію серія КВ №14938-3910ПР від 04.02.2009 р.

Підписано до друку 10.03.2011 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.