

Bісник
ФАРМАЦІЇ

№ 4(64) 2010



МІНІСТЕРСТВО ОХОРONИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ВІСНИК ФАРМАЦІЇ



NEWS
OF PHARMACY

№4(64)2010

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.Грищенко (Харків),
О.П.Гудзенко (Луганськ), Д.І.Дмитрієвський (Харків), Т.Г.Калинюк (Львів),
Ю.М.Краснопольський (Харків), В.Й.Кресюн (Одеса), М.О.Лозинський (Київ),
I.A.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.Яковлєва (Харків),
Т.Г.Ярних (Харків)**

У черговому випуску журналу представлені оригінальні роботи з технології лікарських препаратів, надані роботи з аналізу біологічно активних речовин, фітохімічні дослідження та результати токсикологічного аналізу. 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 Вченуою радою Національного фармацевтичного університету
(протокол №4 від 24.11.2010 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 П.Д.Пашнєвим

УДК 615.454.21:638.135: 001891.5

ВИВЧЕННЯ СТРУКТУРНО-МЕХАНІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ СУПОЗИТОРІЇВ З ВМІСТОМ ФЕНОЛЬНОГО ГІДРОФОБНОГО ПРЕПАРАТУ ПРОПОЛІСУ ТА ЛІПОФІЛЬНОГО ЕКСТРАКТУ ПИЛКУ КВІТКОВОГО

О.І.Тихонов, О.В.Кривов'яз, Т.М.Зубченко

Національний фармацевтичний університет
Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова

Вивчені реологічні властивості супозиторіїв комбінованої дії під умовою назвою “Ліпропрост” та встановлено характер впливу діючих та допоміжних речовин на їх структурно-механічні властивості. За результатами досліджень було підібрано оптимальну температуру гомогенізації та розливу супозиторіїв $50,0 \pm 0,2^{\circ}\text{C}$.

Серед усіх захворювань значний відсоток належить запальним захворюванням передміхурової залози та прямої кишки. Так, за даними професійного світового уролога Nickel J.C. 9% чоловіків мають ознаки простатиту, причому 80% усіх хворих складають пацієнти віком від 21 до 60 років [9]. Своєчасне лікування цього захворювання передгає розвиток гіперплазії передміхурової залози і adenomi простати та поліпшує якість життя пацієнтів. На відміну від простатитів, запальні захворювання прямої кишки спостерігаються у осіб як чоловічої, так і жіночої статі. За даними ВООЗ на 100 тисяч населення 110 осіб страждають на проктит. На початку 21 століття лікування цих захворювань набуло великого соціального значення, оскільки простатити та проктити часто зумовлюють тривалу непрацездатність та інвалідизацію людей як літнього, так і молодого віку [7, 8, 10, 12]. З метою лікування зазначених захворювань на ринку України представлена група засобів, що звичайно призначаються для лікування простатитів, та окрема група — для лікування проктитів. Лікарського засобу з полівалентною дією, що одночасно застосовувався б для лікування простатитів та проктитів, на ринку України на сьогодні не існує [6].

У зв'язку з вищевказаним були проведені дослідження по розробці нового вітчизняного пре-

парату комбінованої дії — ректальних супозиторіїв “Ліпропрост”. На підставі отриманих результатів реологічних, фізико-хімічних, біофармацевтичних досліджень було обрано супозиторну основу саломас : віск бджолиний (95:5). Зважаючи на симптоми та патогенез хронічного простатиту та проктиту, з усього арсеналу біологічно активних сполук в якості основних діючих речовин було обрано нові стандартизовані субстанції продуктів бджільництва — фенольний гідрофобний препарат прополісу (ФГПП) та ліпофільний екстракт пилку квіткового (ЛЕПК) [6].

Наступним етапом досліджень була розробка технології супозиторіїв. Технологічний процес виготовлення супозиторіїв повинен забезпечувати однорідність вмісту лікарських речовин у супозиторній основі та у супозиторіях зі збереженням при цьому реопараметрів лікарської форми [1, 3, 4].

Тому метою даної роботи стало дослідження структурно-механічних властивостей супозиторійних лікарських форм, яке є важливим для вивчення технологічного процесу виробництва, а саме: температури введення діючих речовин у супозиторну масу, температури введення допоміжних речовин, визначення температури початку плавлення. Саме визначення температури початку плавлення, при якій здійснюється вивільнення лікарських речовин, і є головним чинником біодоступності [2, 5, 11].

Матеріали та методи

Вивчалися структурно-механічні властивості супозиторійних мас у залежності від введення діючих та допоміжних речовин при певній температурі технологічного процесу (50°C) і температурі початку плавлення (37°C) та швидкостях зсуву від $18,6 \text{ c}^{-1}$ до 93 c^{-1} .

Таблиця 1

Реологічні показники супозиторної основи саломас : віск бджолиний (95:5)

Швидкість обертання шпинделя V (об/хв)	Температура				Швидкість зсуву Dr (с ⁻¹)	
	37°C		50°C			
	в'язкість η (Па · с)	напруга зсуву, τ (Па)	в'язкість η (Па · с)	напруга зсуву, τ (Па)		
20	11000	107,3	1300	21,8	18,6	
30	8000	119,1	500	20	27,9	
35	6000	128,2	270	17,5	32,5	
40	4000	136,4	246	16	37,2	
50	3500	146,4	220	11,5	46,5	
60	3050	158	206	10,8	55,8	
80	2500	170	205	10	74,4	
100	1800	190	192	10	93	
80	2100	146	215	11,1	74,4	
60	2200	119	195	12,8	55,8	
50	2300	101	165	16,3	46,5	
40	2400	85	145	17,8	37,2	
35	3100	79,1	137	17,9	32,5	
30	4000	72,7	60	18,4	27,9	
20	4500	60	50	19,1	18,6	

Дослідження реологічних властивостей проводили за допомогою віскозиметра обертового типу "Brookfield HB DV-II PRO" (США) за методикою ДФУ [2]. Виготовлені зразки поміщали в спеціальну камеру об'ємом 8,3 мл, яка знаходитьться в адаптері, підключенному до циркуляційної бані віскозиметра. Після цього занурювали шпиндель та змушували його обертатися, починаючи з малих швидкостей деформації, фіксуючи покази віскозиметра. При вимірюванні показників було використано шпиндель SC4-21. Прилад дозволяє вимірювати такі параметри: напругу зсуву (Па) ($\text{Н}/\text{м}^2$), швидкість зсуву Dr (с⁻¹), динамічну в'язкість η (мПа · с). Принцип роботи віскозиметра заснований на обертанні шпинделя, зануреного в досліджуваний зразок. В'язкий опір досліджуваного зразка обертання шпинделя визначається за змі-

ною швидкості приводу, яка встановлюється за допомогою датчика обертання. Діапазон змін DV-II + PRO визначають за швидкістю обертання шпинделя, розміром та формою шпинделя, контейнера, в якому обертається шпиндель, та ширину діапазону обертових моментів каліброваного приладу. Перевагою віскозиметра "Брукфільд HB DV-II PRO" (США) є більш швидкісний метод вимірювання в'язкості при мінімальній кількості досліджуваного зразка. Сучасна циркуляційна баня, підключена до приладу, дає змогу провести дослідження при температурах від 5°C до 100°C.

Результати та їх обговорення

У результаті проведених досліджень було встановлено, що при 50°C супозиторна основа, яка складається із саломасу та воску у співвідношенні 95:5, розріджується, і значення ефективної в'язкості сягає 1300 Па · с (рис. 1, табл. 1).

При введенні антиоксиданту бутилоксианізолу (БОА) спостерігається незначне зниження в'язкості (рис. 2), а при додаванні до цього складу ліпофільного екстракту пилку квіткового (ЛЕПК) відбувається значне розрідження маси (рис. 3) майже у 2 рази. Проте додавання розчину ФГПП в диметилсульфоксиді з пропіленгліколем вирівнює цю розбіжність (табл. 2, рис. 4).

Для усіх композицій, що вивчалися, при температурі 37°C та 50°C були побудовані графіки залежності швидкості зсуву від напруги зсуву (рис. 1-4).

Необхідно відмітити, що при температурі 50°C для кожного зразка спостерігається тиксотропія,

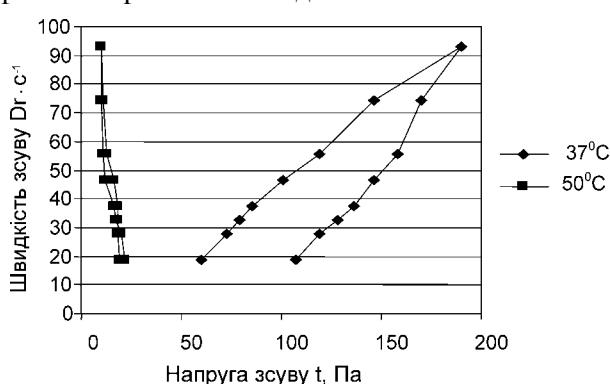


Рис. 1. Залежність швидкості зсуву від напруги зсуву; супозиторна основа саломас : віск бджолиний (95:5).

Таблиця 2

Реологічні показники супозиторіїв “Ліпропрост”

Швидкість обертання шпинделя V (об/хв)	Температура				Швидкість зсуву Dr (с ⁻¹)	
	37°C		50°C			
	в'язкість η (Па · с)	напруга зсуву, τ (Па)	в'язкість η (Па · с)	напруга зсуву, τ (Па)		
20	15000	158	1020	15	18,6	
30	11000	204	600	17	27,9	
35	8100	216	540	19	32,5	
40	7300	225	510	20	37,2	
50	5900	256	392	21,5	46,5	
60	5200	276	380	22	55,8	
80	4500	320	355	26	74,4	
100	3700	360	316	29,5	93	
80	3900	285	340	23	74,4	
60	4100	232	373	19,5	55,8	
50	4300	200	385	18	46,5	
40	4900	176	400	16,9	37,2	
35	4950	160	420	15,3	32,5	
30	5200	148	450	11,0	27,9	
20	6300	117	540	10,0	18,6	

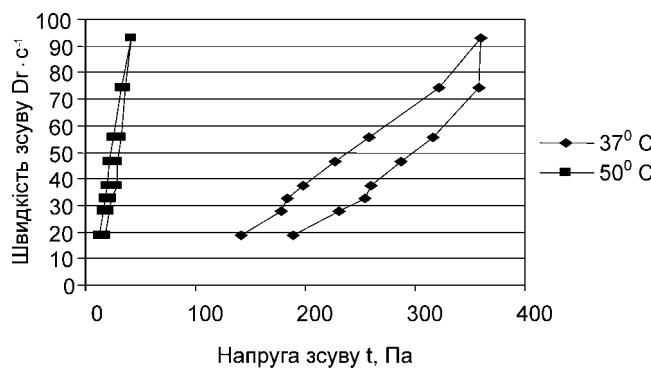


Рис. 2. Залежність швидкості зсуву від напруги зсуву; супозиторна основа (95:5) з антиоксидантом БОА.

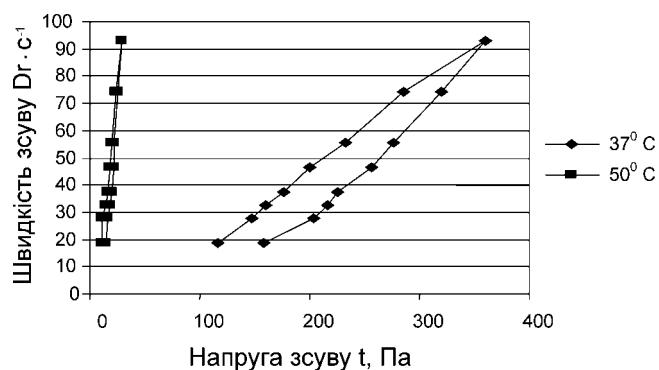


Рис. 4. Залежність швидкості зсуву супозиторіїв “Ліпропрост” від напруги зсуву.

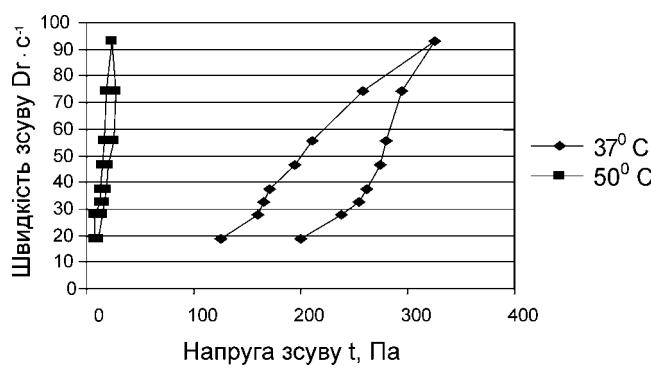


Рис. 3. Залежність швидкості зсуву від напруги зсуву; супозиторна основа саломас : віск бджолиний (95:5); з БОА та ЛЕПК.

яка відображається утворенням петлі гістерезису. Площа петлі гістерезису для усіх зразків дослідження при температурі 50°C достатньо мала, але її утворення свідчить про те, що це структуровані дисперсні системи, де відбувається рівномірний розподіл біологічно активних речовин.

Наступним етапом було дослідження реопараметрів вищезазначених зразків при 37°C — температурі людського організму. В результаті експерименту було визначено, що саме температура 37°C є температурою початку плавлення даної форми і це є позитивним показником при введенні лікарського засобу в організм людини.

За даними структурно-механічного дослідження зразків при 37°C були побудовані криві течії (петлі гістерезису) (рис. 1-4). Їх площа у порів-

нянні з площами петель попереднього дослідження, значно більша, але це тільки підтверджує структурованість дисперсної системи і рівномірний розподіл біологічно активних речовин при застосуванні.

Таким чином, за даними реологічних досліджень супозиторну основу і досліджувані супозиторні композиції можна охарактеризувати як структуровані дисперсні системи, в яких рівномірно розподіляються біологічно активні речовини як на момент виготовлення, так і при їх застосуванні.

ВИСНОВКИ

1. Вивчені реологічні властивості супозиторіїв комбінованої дії під умовою назвою "Ліпропрост" та встановлено характер впливу діючих та допоміжних речовин на структурно-механічні властивості.

2. Встановлено, що при підвищенні температури до 50°C суттєво знижується структурна в'яз-

кість супозиторної маси і вона має тип течії, характерний для ньютонівських рідин.

3. Наявність петель гістерезису свідчить про те, що лікарська форма має тиксотропні властивості, а отже є структурованою дисперсною системою, де відбувається рівномірний розподіл біологічно активних речовин як на момент виготовлення, так і при застосуванні та тривалому зберіганні.

4. Враховуючи отримані дані, було обрано оптимальний температурний режим виготовлення супозиторіїв: процес приготування супозиторної основи, введення до її складу діючих та допоміжних речовин, гомогенізація та розлив супозиторіїв у форми повинні проводитись при температурі $50,0\pm0,2^{\circ}\text{C}$, оскільки саме при такій температурі супозиторна маса має достатню текучість, здатну забезпечити рівномірний розподіл діючих речовин у супозиторіях та однорідність їх дозування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бузовский А.Н., Казарян И.А. // Фармация. — 1988. — №5. — С. 21-23.
2. Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
3. Ляпунов М.О., Безугла О.П., Терно І.С. та ін. // Фармаком. — 2002. — №3. — С. 11-22.
4. Таджиева А.Д., Тиллаева Г.У., Тулаганов А.А. и др. // Вопр. бiol., мед. и фарм. химии. — 2001. — №1. — С. 49-50.
5. Технология и стандартизация лекарств: Сб. науч. тр. — Т. 2. — Х.: ИГ "РИРЕГ", 2000. — С. 415-444.
6. Тихонов О.І., Біліченко О.В., Черненко В.П. // Вісник фармації. — 2008. — №1 (53). — С. 16-20.
7. Bianchi Porro G., Campieri M., Bianchi P. et al. // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 1996. — №8. — P. 229-233.
8. Debruyne F., Koch G., Boyle P. et al. // Prog. Urol. — 2002. — Vol. 6, №12. — P. 384-392.
9. Nickel J.C. // Rev. Urol. — 2006. — Vol. 1, №8. — P. 26-34.
10. Paubert-Braquet M., Cousse H., Raynaud J. P. et al. // Eur. Urol. — 1998. — Vol. 1, №33. — P. 340-347.
11. USP Pharmacists Pharmacopoeia. — II ed. — Rockville: The United States Pharmacopoeial, Inc., 2008. — 1519 p.
12. Wright J.P., Winter T.A., Candy S. et al. // Digestive Dis. and Sci. — 1999. — Vol. 44, №9. — P. 1899-1901.

УДК 615.454.21:638.135: 001891.5

ИЗУЧЕНИЕ СТРУКТУРНО-МЕХАНИЧЕСКИХ СВОЙСТВ СУППОЗИТОРИЕВ, СОДЕРЖАЩИХ FGPP И ЛЕПК

А.И.Тихонов, Е.В.Кривовяз, Т.Н.Зубченко

Изучены реологические свойства суппозиториев комбинированного действия под условным названием "Ліпропрост" и установлено характер влияния действующих и вспомогательных веществ на их структурно-механические свойства. По результатам исследований было подобрано оптимальную температуру гомогенизации и разлива суппозиториев $50,0\pm0,2^{\circ}\text{C}$.

UDC 615.454.21:638.135: 001891.5

THE STUDY OF STRUCTURAL AND MECHANICAL PROPERTIES Of SUPPOSITORIES CONTAINING FGPP AND LEBP

O.I.Tikhonov, O.V.Krivovyaz, T.M.Zubchenko

Rheological properties of the suppositories with combined action under the conditional name "Liproprost" have been studied and the character of the impact of the active and auxiliary substances on their structural and mechanical properties have been determined. The optimal temperature of homogenization and pouring of suppositories has been selected. According to the research results the best condition is $50,0\pm0,2^{\circ}\text{C}$.

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

УДК 615.012:615.454.2:57.083.1

МІКРОБІОЛОГІЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ПЕСАРІЙВ “КЛІМЕДЕКС”

Ю.В.Левачкова

Національний фармацевтичний університет

**Наведені дані мікробіологічного дослідження пе-
сарійв “Клімедекс” на основі кліндаміцину, мет-
ронідазолу, дексаметазону та субстанції природ-
ного походження (обліпихової олії) та показано
перспективність розробки комбінованого засобу
для застосування в гінекології. Експерименталь-
ним шляхом визначено синергізм між діючими
речовинами, що дозволило підвищити антимік-
робну дію препарату у порівнянні з прототипом.**

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

Перевагами локальної терапії генітальних інфекцій є: мінімальний ризик побічних реакцій, простота і зручність застосування, відсутність протипоказань (крім індивідуальної непереносимості препарату), можливість застосування у хворих з екстрагенітальною патологією, особливо, коли йде мова про локалізовані форми інфекційного процесу, а саме: гострі вульвіти, вагініти і цервіцити або загострення хронічних процесів піхви і шийки матки [2, 9].

Лікування сечостатевого трихомоніазу є одним з актуальних і серйозних завдань, які стоять перед лікарями всіх країн світу, що обумовлено високим рівнем захворюваності на цю інфекцію, відсутністю гарантованого етіологічного лікування трихомоніазу і значною питомою вагою післятрихомонадних ускладнень.

Для лікування трихомоніазу використовується безліч протистоцидних засобів, таких як метронідазол, трихопол, тинідазол, тиберал, наксоджин тощо. Місцеве лікування трихомоніазу призначають за наявності протипоказань до застосування метронідазолу, а також хворим з торпідним рецидивуючим перебігом захворювання. Для місцевого лікування при коліпітах застосовують препарати “Клон-Д”, “Тержинан”, “Макмірор” та ін. [4, 7].

Недивлячись на величезну кількість і широке розповсюдження нітроіміазольних препаратів, метронідазол є одним з найбільш ефективних препаратів загальної дії і фактично основним при лікуванні трихомонадної інфекції. Метронідазол діє не тільки на простійші організми, але і на анаеробну флору [3].

Додатково в якості діючої речовини було обрано дексаметазон, який є синтетичним фторованім глюкокортикоїдом з вираженою протизапальною, протиалергічною та імуносупресивною дією, проте сам засіб не проявляє антимікробної дії.

Крім того, нами був введений до складу розроблених песярійв кліндаміцин — напівсинтетичний антибіотик групи лінкозамідів (цю групу ще називають “групою лінкоміцину”). Він володіє достатньо вузьким спектром антимікробної активності. Активний по відношенню до грампозитивних коків (переважно в якості препарату другого ряду, тобто, якщо інші антибіотики не можуть з якоїсь причини застосовуватись) і неспро-роутворюючої анаеробної мікрофлори. Кліндаміцин призупиняє внутрішньоклітинний біосинтез білка бактерій, спричиняючи таким чином бактеріостатичну дію. У високих концентраціях по відношенню до високочутливих мікроорганізмів він може виявляти бактерицидний ефект [5, 8].

Введення до складу розробленого препарату обліпихової олії, яка має виражені репаративні та протизапальні властивості, дозволяє зменшити вміст компонентів з негативною побічною дією (метронідазол, кліндаміцин, дексаметазон) у порівнянні з відповідними однокомпонентними засобами при збереженні високого рівня фармакологічної активності заявленого засобу і зниженні його токсичності [6, 10].

Отже, створення комбінованих лікарських препаратів, які поєднують ефективність синтетичних засобів з безпечністю рослинних засобів, дозволяючи знизити кількість препарату та шкідливу побічну дію компонентів синтетичного походження, є перспективним.

Згідно з аналізом номенклатури комбінованих лікарських засобів для лікування інфекційно-за-

Таблиця 1
Склад дослідних зразків

Склад	Дослідний зразок, песарії "Клімедекс"	Песарії "Мілагін"
Кліндаміцин	0,100	0,100
Метронідазол	0,150	—
Дексаметазон	0,025	—
Обліпікова олія	0,200	—
Ліпофільна основа	до 3,2	до 2,0

пальних гінекологічних захворювань препарат порівняння, близький за складом та лікарською формою, відсутній. Отже, прототипом для дослідження антибактеріальної дії зразка песаріїв під умовною назвою "Клімедекс" були обрані вагінальні супозиторії "Мілагін", які містять 0,100 г кліндаміцину.

Недоліки супозиторіїв "Мілагін" обумовлені однокомпонентністю засобу, що звужує спектр його фармакологічної дії. Засіб також не має вираженої протизапальної дії.

Метою даної роботи стало мікробіологічне обґрунтування складу пессаріїв, які поєднують ефективність синтетичних засобів і безпечність рослинних засобів, дозволяючи знизити кількість пре-

Таблиця 2

Антимікробна активність досліджуваних засобів

Мікроорганізми	Діаметри зон затримки росту препаратів, мм $M \pm m$, $p \leq 0,05$	
	песарії "Клімедекс"	песарії "Мілагін"
Staphylococcus aureus ATCC 25923	30,32±0,91	15,14±0,37
Staphylococcus aureus ATCC 6538	30,33±0	91
Escherichia coli ATCC 25922	12,00±0,36	x
Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853	16,18±0,37	14,14±0,42
Pseudomonas aeruginosa ATCC 9027	15,15±0,35	12,12±0,36
Proteus vulgaris ATCC 4636	x	x
Streptococcus pyogenes 2432	22,23±0,67	13,14±0,34
Candida albicans ATCC 885/653	15,14±0,42	12,11±0,29
Peptococcus niger 1	23,25±0,63	16,17±0,42
Peptostreptococcus anaerobius 20	24,22±0,73	15,14±0,40
Bacteroides fragilis ATCC 13/83	16,17±0,43	14,15±0,38

Примітка: x — відсутність antimікробної активності.

парату та шкідливу побічну дію компонентів синтетичного походження.

Матеріали та методи

Для проведення мікробіологічних досліджень нами було розроблено зразок препаратору у вигляді пессаріїв, що містять 0,100 г кліндаміцину, 0,150 г метронідазолу, 0,025 г дексаметазону та 0,200 г олії обліпіхової (табл. 1). Досліджуваний зразок був приготований на тій же самій основі, що і препарат порівняння (контроль) — вагінальні супозиторії "Мілагін", які містять 0,100 г кліндаміцину.

Мікробіологічні дослідження проводились на базі інституту мікробіології ім. І.І.Мечникова під керівництвом канд. біол. наук Т.П.Осолодченко.

У відповідності до рекомендацій ВООЗ з оцінки antimікробної активності препаратів використовували тест-штами Staphylococcus aureus ATCC 25923, Escherichia coli ATCC 25922, Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853, Bacillus subtilis ATCC 6633, Candida albicans ATCC 885/653. З анаеробних мікроорганізмів використовували Peptococcus niger 1, Peptostreptococcus anaerobius 20, Bacteroides fragilis ATCC 13/83, Prevotella melaninogenica 97. Мікробна наважка складала 10^7 мікробних клітин на 1 мл середовища і визначалась за стандартом каламутності за Мак-Фарлендом.

Дифузію препаратору в агар проводили за методом "колодязів". Визначення antimікробної активності препаратів проводили на двох шарах щільного поживного середовища, розлитого у чашки Петрі. У нижньому шарі використовували "голодні", незасіяні середовища (агар-агар, вода тощо).

Статистичну обробку результатів проводили згідно з вимогами ДФУ 1.1, ст. 5.3 [1].

Результати вивчення antimікробної активності заявленого засобу та препаратору порівняння "Мілагін" наведені у табл. 2.

Результати та їх обговорення

Результати вивчення антибактеріальної активності препаратів наведені у табл. 2, з якої видно, що по відношенню до штамів S. aureus antimікробна активність досліджуваного зразка складає ($30,32 \pm 0,91$ мм, $30,33 \pm 0,91$ мм) і перевищує препарат порівняння ($15,14 \pm 0,37$ мм) у 2 рази.

Дані табл. 2 також свідчать, що по відношенню до штамів Proteus vulgaris antimікробна активність відсутня у досліджуваного зразка, включаючи препарат порівняння. По відношенню до штаму E.coli досліджувані пессарії виявляють слабку antimікробну дію ($12 \pm 0,36$ мм), в той час як у препаратору порівняння вона взагалі відсутня. Відносно штамів Pseudomonas aeruginosa пессарії "Клімедекс" виявляють помірну antimікробну дію ($16,18 \pm 0,37$ мм та $15,15 \pm 0,35$ мм) порівняно з пессаріями "Мілагін", що проявляють слабкий antimікробний ефект ($14,14 \pm 0,42$ мм та $12,12 \pm 0,36$ мм).

Показники antimікробної дії заявленого засобу по відношенню до ряду анаеробних мікроорганізмів (Peptococcus niger 1 ($23,25 \pm 0,63$ мм), Pept-

tostreptococcus anaerobius 20 ($24,22 \pm 0,73$ мм), *Vasteroides fragilis* ($16,17 \pm 0,43$ мм)) перевищують дію препарату порівняння (*Peptococcus niger* 1 ($16,17 \pm 0,42$ мм), *Peptostreptococcus anaerobius* 20 ($15,14 \pm 0,40$ мм), *Bacteroides fragilis* ($14,15 \pm 0,38$ мм)) у 1,5-2 рази. Тобто, сукупність діючих речовин заявленого засобу підвищує антимікробну активність діючого компоненту кліндаміцину до наведених мікроорганізмів у 2 рази.

Заявлений засіб також має більш виражену протигрибкову дію ($15,14 \pm 0,42$ мм), ніж препарат порівняння "Мілагін" ($12,11 \pm 0,29$ мм).

Таким чином, доведено перспективність застосування антибактеріальних та антипротозойних

речовин у поєднанні з субстанцією природного походження з метою зменшення побічної дії в створенні комбінованих пессаріїв.

ВИСНОВКИ

1. Проведено мікробіологічні дослідження з метою обґрутування складу пессаріїв "Клімедекс" для застосування в гінекології.

2. Експериментальним шляхом визначено синергізм між діючими речовинами, кліндаміцином (0,100 г), метронідазолом (0,150 г), дексаметазоном (0,025 г) та олією обліпиховою (0,200 г), що дозволило підвищити антимікробну дію препарата в 2 рази у порівнянні з препаратом порівняння, який вже застосовується у медичній практиці.

ЛІТЕРАТУРА

1. Державна фармакопея України. Доп. 1 / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". — 1-е вид. — Х.: PIPEГ, 2004. — 520 с.
2. Кира Е.Ф. // Вісник Асоціації акушерів-гінекологів України. — 1999. — №3 (3). — С. 68-70.
3. Кисина В.И. // Инфекции, передающиеся половым путем. — 2001. — №6. — С. 14-17.
4. Самохін В.Л. // Инфекции, передающиеся половым путем. — 2002. — №5. — С. 15-18.
5. Сольський С.Я., Ворона Г.Ч. Деякі аспекти лікування трихомоніазу в сучасних умовах / Зб. наук. праць Асоціації акушерів-гінекологів України. — К.: Інтермед, 2003. — С. 281-283.
6. Francis J. Bowden, Geoffrey P. Garnett // Sex. Transm. Infect. — 2000. — Vol. 76. — P. 248-256.
7. Inceboz T., Inceboz U., Ozturk S. // J. Chemother. — 2004. — Vol. 16. — P. 459-462.
8. Sahoo B., Brandari H., Sharma M. // Ind. J. Med. Res. — 2000. — Vol. 1, Suppl. 12. — P. 9-14.
9. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. Centers for Disease Control and Prevention // MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep. — 2002. — Vol. 51, №4. — P. 1-78.
10. Wilson J. // Sex. Transm. Infect. — 2004. — Vol. 80. — P. 8-11.

УДК 615.012:615.454.2:57.083.1

МИКРОБІОЛОГІЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ СОСТАВА ПЕССАРИЕВ "КЛІМЕДЕКС"

Ю.В.Левачкова

Приведены данные микробиологического исследования пессариев "Климедекс" на основе клиндамицина, метронидазола, дексаметазона и субстанции природного происхождения (облепихового масла) и показано перспективность разработки комбинированного средства для применения в гинекологии. Экспериментальным путем определен синергизм между действующими веществами, что позволило повысить антимикробное действие препарата по сравнению с прототипом.

UDC 615.012:615.454.2:57.083.1

THE MICROBIOLOGICAL GROUNDING OF THE COMPOSITION OF "CLIMEDEX" PESSARIES

Yu.V.Levachkova

The data of microbiological investigation of "Climedex" pessaries on the basis of clindamycine, metronidazole, dexamethazone and the substance of the natural origin (Hippophae oil) are presented and the perspective of creating a combined medicine for application in gynaecology has been shown. The synergism between active substances has been determined experimentally, and it allowed to increase the antimicrobial action of the medicine in comparison with a reference medicine.

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

УДК 517:615.23:615.453.6.014.21

ВИБІР ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН ДЛЯ ОТРИМАННЯ ШИПУЧИХ ТАБЛЕТОК ПУЛЬМОНОЛОГІЧНОГО ПРИЗНАЧЕННЯ КОМПЛЕКСНОЇ ДІЇ, ОТРИМАНИХ МЕТОДОМ ВОЛОГОЇ ГРАНУЛЯЦІЇ

Д.І.Дмитрієвський, І.І.Басакіна, Н.А.Гербіна

Національний фармацевтичний університет

Представлені результати досліджень впливу 12-ти допоміжних речовин на фармакотехнологічні властивості гранулятів та основні показники якості комбінованих шипучих таблеток пульмонологічного призначення, отриманих методом вологої грануляції.

Розробка та створення нових ефективних лікарських засобів для лікування захворювань бронхолегенової системи залишається одним з пріоритетних завдань сучасної медицини та фармації. Це питання набуває особливого значення, враховуючи ту обставину, що на теперішній час на фармацевтичному ринку України спостерігається негативна тенденція до підвищення насиченості та питомої ваги аналогів і дженериків [1, 7]. У сучасних умовах конкурентоспроможність лікарських засобів визначається направленістю їх дії, актуальністю, а також рівнем якості і співвідношенням ціна-якість. З метою комплексного підходу до лікування захворювань органів дихання доцільним є створення вітчизняного комбінованого лікарського препарату на основі ацетилцистеїну, амброксолу гідрохлориду, сальбутамолу сульфату і кислоти аскорбінової [11, 14-19], а для підвищення біологічної доступності лікарського засобу варто розробити раціональну лікарську форму — шипучі таблетки, що, в свою чергу, дозволить поповнити асортимент ліків пульмонологічного призначення новими ефективними та доступними препаратами.

При створенні умов для виробництва конкурентоспроможних твердих лікарських форм суттєве значення має науково обґрунтowany підбір якісних допоміжних речовин. Тому метою даної роботи було проведення дослідження впливу допоміжних речовин на якість готових шипучих таблеток для обґрунтування оптимального складу та раціональної технології лікарської форми.

Матеріали та методи

На підставі попередніх досліджень технологічних і фізичних властивостей діючих речовин

було встановлено, що отримання шипучих таблеток даного складу методом прямого пресування неможливе. Тому таблетки готували методом сумісного вологого гранулювання всіх компонентів (діючих, допоміжних речовин та газоутворюючої системи) з використанням у якості гранулюючого агента неводного розчину зв'язуючої речовини. Цей метод дозволяє спростити технологію та підвищити стабільність препарату завдяки зменшенню питомої поверхні контакту та реакційної здатності компонентів лікарської форми [2, 8, 10, 13, 20]. Перелік допоміжних речовин, які були використані при створенні таблеток, наведено у табл. 1. Враховуючи ту обставину, що шипуча лікарська форма потребує швидкого розчинення при додаванні води, було обрано допоміжні речовини, які забезпечують швидке змочування та проникнення води всередину таблетки, викликаючи шипучу реакцію всього об'єму таблетки [8, 10, 12]. З метою зменшення помилки експерименту був застосований метод математичного планування експерименту — трифакторний дробний план на основі латинського квадрату 4×4 , який дозволяє при проведенні 16 дослідів встановити вплив 12-ти допоміжних речовин на фоні добрих у статистичному значенні властивостей [3, 9]. Відгуками служили плинність, насипна густина грануляту, його кут природного укусу, стійкість до роздавлювання, стираність і розпадання отриманих таблеток, які оцінювали за загальноприйнятими методиками [4, 5, 6].

Результати та їх обговорення

Матриця планування експерименту та отримані результати наведені у табл. 2.

Результати досліджень підлягали дисперсійному аналізу. Отримані дані показали, що на насипний об'єм та кут природного укусу грануляту впливають фактори $A > C > B$, на його плинність — $C > A > B$ при взаємодії між ними та незначущості фактора B . На міцність таблеток у найбільшій мірі впливають фактори C і A , на стираність — лише фактор A . Слід зауважити, що при визначені часу

Таблиця 1

Допоміжні речовини, які вивчалися
при створенні таблеток

Фактори	Рівні факторів
A. Структуро-утворюючі речовини	a ₁ — сорбіт; a ₂ — маніт; a ₃ — глюкоза; a ₄ — лактоза
B. Зв'язуючі речовини	b ₁ — 5% спиртовий розчин ПВП с/м; b ₂ — 5% спиртовий розчин Kollidon 90; b ₃ — 5% спиртовий розчин Plasdone S630; b ₄ — 5% спиртовий розчин Kollidon 25
C. Опудрюючі речовини	c ₁ — кислота фумарова; c ₂ — поліетиленоксид-4000 (ПЕО-4000); c ₃ — лейцин; c ₄ — гліцин.

роздавання таблеток всі три фактори статистично незначущі, що дозволяє стверджувати про отриманий близький за значенням результат при використанні будь-якої речовини. При цьому варто зазначити, що час розпадання всіх серій має оптимальне значення, яке не перевищує 4 хв, при фармакопейній нормі — 5 хв.

На наступному етапі було проведено множинні порівняння отриманих результатів за допомогою критерію Дункана і відібрано кращі з них.

Так наприклад, при вивчені показника насипної густини грануляту ряд переваг для рівнів

фактора А можна розмістити в такій послідовності: маніт > сорбіт = глюкоза = лактоза. Вплив фактора С на цей же показник має наступну залежність: лейцин > кислота фумарова > ПЕО-4000 = гліцин.

Найбільший вплив на плинність гранулятів чинить вид опудрюючих речовин. Отримані результати вказують на те, що кращі показники плинності зафіковані при опудрюванні кислотою фумаровою, лейцином та гліцином, дещо гірший результат має додавання ПЕО-4000. При введенні речовин групи А ряд переваг відображається наступною послідовністю: маніт = глюкоза = лактоза > сорбіт. При цьому слід відмітити, що плинність усіх гранулятів знаходиться у межах 10–16 с на 100 г зразка, що відповідає оптимальним технологічним властивостям (не менше 5–6 г/с).

Ефективність впливу рівнів фактора А на показник кута природного укусу грануляту відображається наступним ранжуванням рядом: маніт > сорбіт = лактоза > глюкоза; для фактора С найкращі результати мають кислота фумарова, лейцин і гліцин.

Проведені дослідження показника стираності таблеток дозволили встановити, що найбільший вплив на досліджувану характеристику таблеток має вид наповнювача (фактор А), при цьому одночасно три речовини сорбіт, маніт і глюкоза мають значну перевагу над лактозою.

Таблиця 2

Трифакторний дробний план експерименту на основі латинського квадрату 4×4
та результати досліджень таблеток

№ серії	A	B	C	y ₁	y ₂	y ₃	y ₄	y ₅	y ₆	D
1	a ₁	B ₁	c ₁	14,41	0,43	39,8	69,66	0,10	2,41	0,52
2	a ₂	B ₁	c ₂	12,26	0,48	37,2	50,40	0,12	1,72	0,80
3	a ₃	B ₁	c ₃	11,26	0,46	41,6	32,34	0,52	1,20	0,47
4	a ₄	B ₁	c ₄	11,24	0,38	38,4	41,16	0,96	1,42	0,38
5	a ₁	B ₂	c ₂	15,47	0,40	37,2	46,20	0,12	1,31	0,44
6	a ₂	B ₂	c ₁	10,88	0,50	33,4	81,70	0,09	2,13	0,87
7	a ₃	B ₂	c ₄	10,52	0,43	37,4	78,30	0,13	2,07	0,84
8	a ₄	B ₂	c ₃	12,20	0,48	37,6	13,52	0,48	1,10	0
9	a ₁	B ₃	c ₄	14,53	0,41	36,4	95,94	0,17	2,31	0,60
10	a ₂	B ₃	c ₃	10,89	0,49	34,2	50,70	0,19	3,05	0,64
11	a ₃	B ₃	c ₁	13,98	0,43	39,2	24,78	0,20	2,30	0,40
12	a ₄	B ₃	c ₂	15,89	0,40	41,0	23,88	0,40	2,09	0
13	a ₁	B ₄	c ₃	14,03	0,44	35,2	62,94	0,14	3,38	0
14	a ₂	B ₄	c ₄	12,76	0,44	32,2	111,72	0,44	1,33	0,89
15	a ₃	B ₄	c ₂	16,15	0,36	44,4	10,02	0,46	1,04	0
16	a ₄	B ₄	c ₁	12,12	0,44	37,8	60,80	1,18	1,23	0

Примітки: y₁ — плинність грануляту, с/100г зразка; y₂ — насипна густина грануляту, г/мл; y₃ — кут природного укусу грануляту, град; y₄ — стійкість таблеток до роздавлювання, Н; y₅ — стираність таблеток, %; y₆ — розпадання таблеток, хв; D — функція бажаності.

Порівняння середніх значень показників стійкості таблеток до роздавлювання показало, що лідируючі позиції серед опудрюючих речовин займає гліцин, тоді як найгірші схожі результати мають лейцин, кислота фумарова та ПЕО-4000. При введені структуроутворюючих речовин маємо наступну залежність: $a_1 = a_2 > a_3 = a_4$, тобто найбільш стійкі таблетки до роздавлювання отримано при використанні поліолів (сорбіту і маніту), а найгірший результат — при використанні глукози і лактози.

Враховуючи ту обставину, що при розгляданні ряду переваг по кожному з відгуків були отримані у деяких випадках суперечливі результати, нами для вибору оптимального складу було використано узагальнений показник — функцію бажаності. Для цього всі значення відгуків переводили у безрозмірні величини та проводили дисперсійний аналіз.

На основі порівняння отриманих середніх значень рівнів вивчених факторів, можна зробити висновки, що за сукупністю шістьох відгуків із використанням функції бажаності ряд переваг можна відобразити наступними залежностями: $a_2 > a_1 = a_3 > a_4$; $b_1 = b_2 = b_3 > b_4$; $c_4 > c_1 = c_2 = c_3$. Отже, для подальших досліджень було відібрано використання маніту у якості структуроутворюючої речовини, для опудрювання залишити гліцин, а із зразків зв'язуючих речовин — спиртові розчини ПВП с/м, Kollidon 90 і Plasdone S630.

ВИСНОВКИ

1. Вивчено вплив 12-ти допоміжних речовин на фармакотехнологічні властивості шипучих таблеток пульмонологічного призначення.
2. Для подальших досліджень оптимального складу таблеток відібрано п'ять допоміжних речовин.

ЛІТЕРАТУРА

1. Басакіна І.І., Дмитрієвський Д.І. // Укр. журн. клін. та лабор. медицини. — 2009. — Т. 4, №3. — С. 15-19.
2. Беляцкая А.В. // Фармация. — 2008. — №3. — С. 38-39.
3. Грошовий Т.А., Марценюк В.П., Кучеренко Л.І. та ін. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень у фармації. — Тернопіль: Укрмедкнига, 2008. — 367 с.
4. Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". — 1-е вид. — Х.: PIPEГ, 2001. — 556 с.
5. Державна фармакопея України. Доп. 2 / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". — 1-е вид. — Х.: PIPEГ, 2001. — 620 с.
6. Державна фармакопея України. Доп. 3 / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". — 1-е вид. — Х.: PIPEГ, 2001. — 280 с.
7. Компендіум 2008 — лекарственные препараты / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова. — К.: МОРИОН, 2008. — 2270 с.
8. Кушнарева М.А., Крячко Л.И., Оглодкова Т.Б. Производство лекарств по GMP. — М.: Медицинский бизнес, 2005. — 344 с.
9. Маркова О.В., Грошовий Т.А., Любін В.Й. та ін. // Фармац. журн. — 1992. — №5-6. — С. 59-63.
10. Шевченко А.М. Методологические аспекты разработки технологии твердых быстрорастворимых лекарственных форм: Автoref. дис. ... докт. фарм. наук: спец. 15.00.01 "Технология лекарств и организация фармацевтического дела" / А.М.Шевченко. — Пятигорск, 2009. — 43 с.
11. Chung K.F., Pavord I.D. // The Lancet. — 2008. — Vol. 371, №19. — P. 1364-1371.
12. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology: 3-rd Ed. / Ed. by J.Swarbrick. — New York / London: Informa Healthcare, 2007. — 4128 p.
13. Jivraj I.I., Martini L.G., Thomson C.M. // Pharm. Sci. Technol. — 2000. — №3 (2). — P. 58-63.
14. Kirczyk M., Kuna P. // Pol. Merkuriusz Lek. — 2002. — №12. — P. 248-252.
15. Ottonello L., Arduino N., Bertolotto M. et al. // Br. J. Pharmacol. — 2003. — Vol. 40, №4. — P. 736-742.
16. Patrick H., Patrick F. // Med. Clin. N. Am. — 1995. — Vol. 79, №2. — P. 361-372.
17. Pavord I.D., Chung K.F. // The Lancet. — 2008. — Vol. 371, №19. — P. 1375-1383.
18. Poole P.J., Black P.N. // J. Respir. Med. — 2003. — №2. — P. 367-370.
19. Yang B., Yao D.F., Ohuchi M. et al. // Eur. Respir. J. — 2002. — Vol. 19. — P. 952-958.
20. Yanze F.M., Duru C., Jacob M. // Drug. Dev. and Ind. Pharm. — 2000. — №26 (11). — P. 1167-1176.

УДК 517:615.23:615.453.6.014.21

ВЫБОР ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ШИПУЧИХ ТАБЛЕТОК ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ КОМПЛЕКСНОГО ДЕЙСТВИЯ, ПОЛУЧЕННЫХ МЕТОДОМ ВЛАЖНОЙ ГРАНУЛЯЦИИ
Д.И.Дмитриевский, И.И.Басакина, Н.А.Гербина
В статье представлены результаты исследований влияния 12-ти вспомогательных веществ на фармакотехнологические свойства гранулятов и основные показатели качества комбинированных шипучих таблеток пульмонологического назначения, полученных методом влажной грануляции.

UDC 517:615.23:615.453.6.014.21

THE CHOICE OF EXCIPIENTS FOR MANUFACTURING EFFERVESCENT PULMONOLOGICAL TABLETS WITH THE COMBINED PHARMACOLOGICAL ACTION BY WET GRANULATION METHOD
D.I.Dmitrievsky, I.I.Basakina, N.A.Gerbina
The results of investigation of influence of 12 auxiliary components on technological properties of granulates and basic quality parameters of combined effervescent pulmonological tablets obtained by wet granulation are presented in the article.

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

УДК 615.014.24:615.451.16:638.1

ОБГРУНТУВАННЯ ВИБОРУ ЕКСТРАГЕНТУ ПРИ ПРИГОТУВАННІ НАСТОЙКИ З ЛИЧИНОК ВОГНІВКИ БДЖОЛИНОЇ

О.Є.Богуцька

Національний фармацевтичний університет

Вивчено вплив екстрагенту на процес вивільнення біологічно активних речовин при приготуванні настойки “Гретавоск”. Експериментальним шляхом доведено, що оптимальна концентрація спирту етилового складає 70%. Встановлено раціональні методи аналізу етанолу у розробленій настойці.

Настойки — це рідкі препарати, які звичайно одержують із висушеної рослинної або тваринної сировини. Настойки виготовляють методами макерації, перколяції або іншим підходящим валідованим методом із застосуванням спирту відповідної концентрації шляхом розчинення сухих або густих екстрактів. При приготуванні настоек із сировини з однієї вагової частини рослинної сировини одержують 10 об'ємних частин настойки, співвідношення вихідної сировини і готового продукту становить 1:5 [2, 3].

На кафедрі аптечної технології ліків НФаУ під керівництвом академіка О.І.Тихонова проводяться дослідження зі створення нових лікарських препаратів з продуктів бджільництва широкого спектра фармакологічної дії. Запропонована робота присвячена створенню лікарського препарата для лікування та профілактики туберкульозу у формі настойки. В якості сировини використовували личинки вогнівки бджолиної. У попередніх розробках доведено оптимальне співвідношення біологічно активних сполук у настойці (1:5). Вміст діючих сполук залежить не тільки від природи діючих речовин, а також і від якості та кількості екстрагенту, тому однією з вимог ДФУ до приготування настоек є визначення концентрації екстрагенту. Цей змінний чинник суттєво впливає на процес екстракції [1-4], тому метою даної роботи є визначення оптимальної концентрації спирту етилового.

Матеріали та методи

Для проведення експерименту методом макерації було приготовлено декілька дослідних зразків настойки з подрібнених личинок вогнівки

бджолиної на спирті етиловому з концентрацією від 40% до 90%. Співвідношення “сировина-екстрагент” складало 1:5. Отримані зразки настойки — прозорі солом'яно-жовтого кольору з характерним смаком та запахом спирту.

При проведенні досліджень якість зразків настойки визначали за сухим залишком. Встановлення міцності спирту проводили за допомогою спиртометра, за температурою кипіння, а також при перерахунку густини з таблиці ДФУ. При застосуванні кожного методу проводили 5 випробувань, результати підлягали статистичній обробці згідно з ДФУ [2].

Результати та їх обговорення

Вибір концентрації спирту етилового дослідних зразків здійснювали за допомогою критеріїв оцінки максимального вилучення екстрактивних сполук з подрібненої сировини личинок вогнівки бджолиної. Результати проведених досліджень наведені у таблиці. Як видно з отриманих даних, максимальні показники біологічно активних сполук (БАС) виявлені у настойці, яка приготовлена на 70% спирті етиловому. Отримані результати спростовують літературні дані про використання 40% спирту етилового для приготування екстракту з личинок вогнівки бджолиної у домашніх умовах [12]. Нами доведено, що при приготуванні настойки на спирті етиловому меншої або більшої концентрації, ніж 70%, кількість біологічно активних речовин, екстрагованих з личинок вогнівки бджолиної, зменшується або практично не змінюється.

Наступним етапом нашої роботи є вибір методу визначення концентрації екстрагенту в розробленій настойці. Отримані результати представлені на рисунку.

1-й метод: вміст екстрагенту за допомогою спиртометра. Концентрація спирту етилового складає $59,96 \pm 0,07$ мас. об. %. Концентрація спирту етилового занижена.

2-й метод. Визначали вміст концентрації спирту в настойці за температурою кипіння [2]. До-

Таблиця

Результати визначення сухого залишку дослідних зразків настоїки “Гретавоск”

Дослідний зразок	Сухий залишок, %
№1 (концентрація спирту етилового 40%)	1,34±0,01
№2 (концентрація спирту етилового 70%)	1,57±0,02
№3 (концентрація спирту етилового 90%)	1,43±0,02

Примітки: 1. Кількість вимірюв n = 5. Зазначені довірчі інтервали для P = 95%.

слідження проводили при атмосферному тиску 748 мм рт. ст. У перерахунку тиск складав 995,4 Па: $760 - 748 = 12$ (мм рт. ст.) $1 \text{ мм рт. ст.} = 1,3 \text{ Па}$

$$\frac{12}{x} = \frac{1}{1,3}$$

$$x = 15,6 \text{ Па}$$

$$1011 - 15,6 = 995,4 \text{ (Па)}$$

$$\text{Поправка } 0,04 \times 12 = 0,48^\circ\text{C}$$

$$\bar{x} \pm \Delta x = 69,88 \pm 1,42 \text{ мас. об. \%}$$

Даний метод можна використовувати для визначення концентрації спирту в розробленій настоїці.

3-й метод: на підставі густини настоїки, яка складала $0,9123 \pm 0,0002$, проводили перерахунок концентрації спирту по таблиці ДФУ: $\bar{x} \pm \Delta x =$

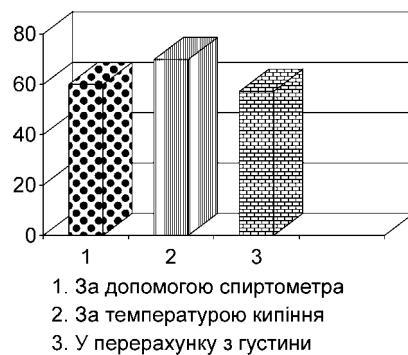


Рис. Результати визначення концентрації спирту етилового (%) у настоїці з личинок вогнівки бджолиної за допомогою різних методів.

$58,58 \pm 0,08$ мас. об. %. Отримані дані свідчать, що показники концентрації спирту заниженні, тому використовувати метод для визначення концентрації неможливо, так як заважають діючі сполуки, які входять до складу настоїки.

ВИСНОВКИ

1. Оптимальною за максимальним вмістом екстрактивних речовин у дослідних зразках є настоїка з личинок вогнівки бджолиної, яка була приготовлена з подрібненої сировини на 70% спирті етиловому.

2. Проведені експериментальні дослідження свідчать, що найбільш точним для дослідження концентрації екстрагенту у розробленій настоїці є метод її визначення за температурою кипіння.

ЛІТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея СССР. — X изд. — М.: Медицина, 1968. — 1079 с.
2. Державна фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”. — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
3. Державна фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”. — 1-е вид. Доп. I. — Х.: ООО “РІРЕГ”, 2004. — 531 с.
4. Корнеев Ф.Д. // Пчеловодство. — 1999. — №4. — С. 55-56.
5. Надлежащая производственная практика лекарственных средств. Активные фармацевтические ингредиенты. Готовые лекарственные средства. Руководства по качеству. Рекомендации РIC/S / Под ред. Н.А.Ляпунова, В.А.Загория, В.П.Георгиевского, Е.П.Безуглой. — К.: МОРИОН, 2001. — 472 с.
6. Настанова 42-01-2003. Лікарські засоби. Технологічний процес. Документація. — К.: Моріон, 2003. — 42 с.
7. Технология и стандартизация лекарств: Сб. науч. тр. — Т. 2. — Х.: ИГ “РИРЕГ”, 2000. — С. 415-444.
8. Tikhonov A.I., Shpichak O.S., Bogutskaya E.E. // International Scientific Conference “Pharmacy in contemporary society”, Kaunas. — lapkričio 21 d. — 2003. — P. 89-92.
9. Treatment of tuberculosis: guidelines, for national programs. — Geneva: WHO, 1993. — 49 p.
10. Tuberculosis programme: Framework for effective tuberculosis control. — Geneva: WHO/TB, 1994. — 13 p.
11. Tuberculosis Guide for low income countries. — 4-th ed. — Paris: IUATLD, 1996. — 65 p.
12. USP Pharmacists Pharmacopoeia. — II ed. — Rockville: The United States Pharmacopoeial, inc., 2008. — 1519 p.

УДК 615.014.24:615.451.16:638.1

ОБОСНОВАННЯ ВЫБОРА ЭКСТРАГЕНТА ПРИ ПРИГОДЛЕНИИ НАСТОЙКИ ЛИЧИНОК ОГНЕВКИ ПЧЕЛИНОЙ

Е.Е.Богуцкая

Изучено влияние экстрагента на процесс высвобождения биологически активных веществ при приготовлении настойки “Гретавоск”. Экспериментальным путем установлено, что оптимальная концентрация спирта этилового составляет 70%. Определены рациональные методы анализа этанола в разработанной настойке.

UDC 615.014.24:615.451.16:638.1

SUBSTANTIATION OF EXTRAGENT CHOICE WHEN PREPARING THE TINCTURE FROM THE BEE LARVA

O.Ye.Bogutska

The influence of the extragent on the process of biological active substances realeasing when preparing “Gretavosk” tincture has been studied. It has been found experimentally that the optimal concentration of ethyl alcohol is 70%. The rational methods of analysis of ethanol in the tincture developed have been determined.

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

УДК 615.262.3:615.454.1:615.014.22:593.437

ОБГРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ГЕЛЮ-МАСКИ З БОДЯГОЮ

І.І.Баранова, О.Г.Башура, Є.В.Гладух

Національний фармацевтичний університет

На підставі проведених комплексних досліджень розроблено оптимальний склад та раціональну технологію гелю-маски для обличчя з бодягою (*Spongilla lacustris L.*). Встановлено, що цей засіб має оптимальні структурно-механічні та споживчі властивості. На дану рецептуру гелю-маски з бодягою отримано гігієнічний висновок, наукова новизна підтверджена патентом України №40643.

За допомогою досліджень, які включали вивчення структури, фітохімічного складу та безпеки порошку губки бодяги (*Spongilla lacustris L.*), а також опираючись на рецепти народної медицини [1], нами була прогнозована основна дія обраної активної речовини — бодяги: місцевоподразнююча, що посилює кровообіг, репаративна та протизапальна при місцевому застосуванні.

Однак у зв'язку з високою розпилюваністю порошку бодяги та, відповідно, можливим подразнюючим ефектом на слизові оболонки очей та носа при його використанні оптимальним є введення даної речовини в основу по типу суспензії. На наш погляд, оптимальною є гідрофільна гелева основа: вона легко наноситься і розподіляється на шкірі, а при необхідності швидко змивається [5, 6].

Крім того, кремнієві голки бодяги (за рахунок яких виявляється основна дія бодяги) не будуть покриті олійною плівкою (як це спостерігається при використанні кремової або мазової основи), і відповідно, активність проявиться максимально.

Експериментальна частина

В якості об'єктів дослідження нами були використані сучасні гелеутворювачі, порошок бодяги, гідрофільні неводні розчинники (ГНР), консервант — бронітрол, а також гідрогелі на основі даних речовин.

Вологоутримуючу здатність зразків визначали ваговим експрес-методом при висушуванні інфрачервоним промінням на вологомірі на базі торсійних терезів BT-500. Спочатку налагоджували балансир терезів на нульову точку за допомогою важеля балансиру, потім у шальці для наважок відважували приблизно 0,2 г зразка гелю і вмикали електричну лампу, розташовану під шалькою.

У процесі сушіння в результаті випаровування вологи балансир відхилявся від нульового рівня, тому його регулярно доводили до нуля за допомогою важеля. Кінцем сушки вважали положення, при якому балансир залишався на нульовій точці, незалежно від подальшого сушіння. Дослідження проводили протягом 20 хв [4].

Дослідження реопоказників (структурної в'язкості η (мПа · с), напрягу зсуву τ_f (Па), швидкість зсуву Dr або γ (s^{-1})) проводили на віскозиметрі BROOKFIELD DV-II + PRO (США) [10, 12]. Показники pH зразків гелів визначали потенціометричним методом на іонометрі універсальному EB-74.

Результати та їх обговорення

З двох вибраних раніше гелеутворювачів (“Aristoflex” і ксантан) у даному випадку оптимальним буде ксантан. Гель на ксантані утворює більш щільну плівку, яка не буде відразу всмоктуватися, що дозволить без мікротравм активно втирати гель-маску в шкіру [2, 3].

У результаті проведених біологічних досліджень встановлена оптимальна концентрація бодяги — 10%. Даною концентрацією забезпечує необхідний місцево подразнюючий ефект на шкіру, не надаючи біологічної нешкідливості. За допомогою мікробіологічних досліджень було обрано у якості консерванту — бронітрол у концентрації 0,01%.

Додавання такої кількості порошку бодяги приведе до дегідратації гелевої основи, що, відповідно, приведе до погіршення структурно-механічних, фізико-хімічних та споживчих властивостей гелю-маски. Також виникнуть певні технологічні труднощі при приготуванні даного засобу (гомогенізація, ступінь дисперсності та ін.). Тому логічним є попереднє змішування порошку бодяги з ГНР. Виходячи з раніше проведеного експерименту зі змочуванням порошку бодяги, оптимальним буде додавання комплексу ГНР — гліцерин : пропіленгліколь у загальній кількості 15%. Менша концентрація повністю поглиналась порошком, а більша кількість утворювала плівку, яка погіршувала нанесення гелю-маски на поверхню шкіри (відсутній подразнюючий ефект).

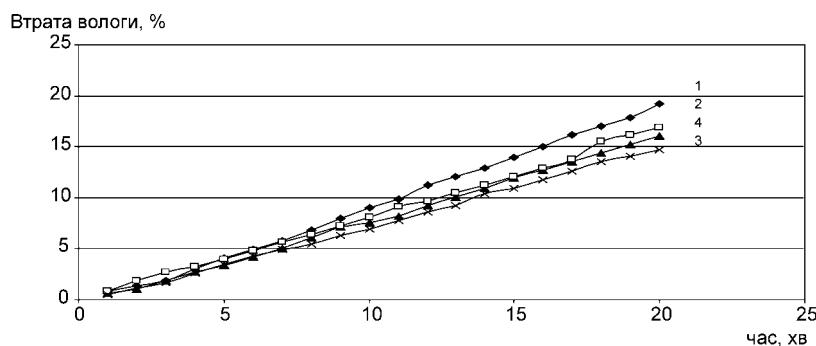


Рис. Дослідження вологоутримуючої здатності гелів, де: 1 — зразок №1; 2 — зразок №2; 3 — зразок №3; 4 — зразок №4.

З метою вибору оптимального співвідношення даних розчинників нами були приготовані зразки з комплексом ГНР у наступних пропорціях: зразок №1 — гліцерин : пропіленгліколь у співвідношенні 10:5; зразок №2 — гліцерин : пропіленгліколь у співвідношенні 5:10; зразок №3 — гліцерин : пропіленгліколь у співвідношенні 7,5:7,5; зразок №4 — без додавання ГНР.

З метою дослідження вологоутримуючих властивостей брали свіжевиготовлені гелі та зразки, що пройшли структуризацію протягом доби.

Як видно з рисунка, втрата маси у всіх випадках знижується прямо пропорційно. Додавання ГНР знижує цей процес в декілька разів. Найменша втрата вологи була відмічена у зразка №3.

Вивчення структурно-механічних властивостей гелів необхідне при розробці і удосконаленні технологічних процесів виробництва [4, 6, 9, 10, 12].

Як видно з даних таблиці, в'язкість гелю при додаванні бодяги збільшилась, так як і у зразків при додаванні ГНР, що досліджувалися раніше. Однак додавання ГНР незначно підвищило в'язкість зразків, що пов'язано з незначною кількістю їх введення (до 15%). Також представляє інтерес порівняльне вивчення показника механічної стабільності (МС). Як видно з таблиці, оптимальне значення МС є у зразка №3, яке наближається до 1.

У зв'язку з тим, що гель-маска наноситься на обличчя і за рекомендаціями косметологів після втирання даний засіб необхідно залишити на 20–30 хв, доцільним є введення віддушки з метою маскування специфічного запаху бодяги.

Для позиціонування засобу як “натуального” в якості віддушки була обрана олія розмарину в кількості 0,5%. Данна концентрація обрана на підставі даних літератури та органолептичних досліджень [7].

Відомо, що для введення у гідрофільні гелі з метою розчинення обраної ефірної олії раціональне додавання солюбілізатора (у співвідношенні 1:1). На теперішній час найбільш розповсюдженими солюбілізаторами є твіни та ПЕГ-40 гідрогенізована рицинова олія [9, 11].

Нами були приготовлені зразки з твіном-80 та з ПЕГ-40 — гідрогенізована рицинова олія. За допомогою реологічних досліджень доведено, що при введенні комплексу ефірна олія + солюбілізатор тип течії та значення реопараметрів практично не змінилися.

Однак зразки з твіном-80 були більш липкими, до того ж вартість цього солюбілізатора вище, ніж ПЕГ-40 гідрогенізована рицинова олія. Виходячи з цього, у якості солюбілізатора був обраний ПЕГ-40 гідрогенізована рицинова олія.

Таким чином, у результаті проведених комплексних досліджень теоретично і експериментально обґрунтовано склад гелю-маски для обличчя, %: бодяга — 10,00, ксантан — 2,00, гліцерин — 7,50, пропіленгліколь — 7,50, бронітрол — 0,05, олія розмарину — 0,50, ПЕГ-40 гідрогенізована рицинова олія — 0,50, вода очищена — до 100,00.

Новизна складу гелю-маски для обличчя з бодягою захищена патентом України №40643. Відомо, що технологія будь-якого засобу дуже впливає на якість кінцевого продукту, його властивості та задовільні споживчі характеристики [4, 5, 7]. Технологічний процес виробництва повинен складатися з раціональної спланованої системи взаємозв'язаних процесів, кожна технологічна операція в якій повинна бути обґрунтована.

При отриманні дослідно-промислових серій гелю-маски для обличчя постійність уведення компонентів встановлювали згідно з розробленими лабораторними умовами приготування гелю;

Таблиця

Вивчення впливу на структурно-механічні показники гелів гідрофільних неводних розчинників (при 20°C і 20 об/хв)

Найменування показника	Основа + 5% бодяги	Зразок №1	Зразок №2	Зразок №3	Зразок №4
η , Па · с	2680	3890	3700	3800	3500
МС	1,15	1,32	1,2	1,05	1,22

при виготовленні були використані лабораторні зразки бодяги.

Необхідну швидкість перемішування при приготуванні гелевої основи встановлювали за допомогою технологічних досліджень у лабораторії.

Технологічний процес отримання гелю складається з:

- стадії допоміжних робіт;
- стадії основного технологічного процесу;
- стадії упаковки, маркування і відвантаження на склад готової продукції.

Стадія 1. Відважування компонентів гелю

Сировину для приготування гелю-маски (ксантан, бодяга, пропіленгліколь, гліцерин, ПЕГ-40 гідрогенізована рицинова олія, бронітрол, олія розмаринова та вода очищена) після проходження вхідного контролю доставляють на дільницю за допомогою транспортних віzkів.

Стадія 2. Змішування бодяги з пропіленгліколем та гліцерином

У реактор завантажують зі збірників пропіленгліколь та приблизно половину відваженого гліцерину.

Додають зі збірника відважену необхідну кількість порошку бодяги, суміш перемішують. Закінчивши перемішування, отриману суміш вручну перевантажують у збірник, щільно закривають кришкою і передають на стадію 5.

Стадія 3. Розчинення олії розмарину у солубілізаторі

У реактор з пропелерною мішалкою завантажують ПЕГ-40, гідрогенізовану рицинову олію та розчиняють при кімнатній температурі у ньому олію розмарину, постійно перемішуючи до повного розчинення інгредієнтів і отримання однорідного прозорого в'язкого розчину. Закінчивши перемішування, отриману суміш вручну перевантажують у збірник, щільно закривають кришкою і передають на стадію 5.

Стадія 4. Отримання основи

У реактор завантажують зі збірника залишок гліцерину, загружають необхідну кількість порошку ксантану зі збірника і перемішують. Закінчивши перемішування, за допомогою мірника у реактор завантажують воду очищенну.

Перемішують при малих обертах (не більше 70 об./хв) протягом 20 хв при кімнатній температурі з увімкнутою мішалкою до отримання однорідної гелеподібної маси жовтого кольору.

Стадія 5. Одержання гелю-маски

У реактор з попередньо приготовленою гелевою системою на стадії 4 вводять послідовно суміш бодяги з пропіленгліколем та гліцерином зі

стадії 2, ретельно перемішують, додають розчин олії розмарину у солубілізаторі зі стадії 3. Вмикають рамну мішалку і перемішують протягом 30 хв до отримання однорідної маси.

Після перемішування зі збірника в реактор завантажують необхідну кількість бронітролу і за допомогою рамної мішалки перемішують (не більше 70 об./хв) до повного його розчинення.

Стадія 6. Гомогенізація гелю

Гомогенізацію проводять у реакторі з рамною мішалкою протягом 30 хв з одночасним вакуумуванням для уникнення процесу аерації гелю.

Після одержання позитивних результатів міжоперацийного контролю гель-маску передають на стадію 7.

Стадія 7. Фасовка гелю у туби

Отриманий гель перекачують у бункер турбонаповнюючого автомата, за допомогою якого гель фасують по $(100,0 \pm 0,9)$ г у полімерні туби з бушонами.

Контролюють точність дозування, продуктивність автомatu та марковку туб (номер серії і термін придатності).

Стадія 8. Упаковка туб у пачки

Туби з інструкцією до застосування упаковують у пачки. Контролюють комплектність упаковки (туба, інструкція, бушон).

Стадія 9. Упаковка пачок у коробки

На столі для упаковки вручну проводять упаковку пачок у коробки. Серію готової продукції формують із розрахунку одного завантаження реактора-гомогенізатора.

За результатами проведених комплексних досліджень з розробки складу і технології гель-маски для обличчя з бодягою була затверджена технологічна інструкція та отримано гігієнічний висновок.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що додавання до розробленої ксантанової гелевої основи з бодягою комплексу гліцерину та пропіленгліколю зменшує вологутичу здатність.

2. За допомогою технологічних, фізико-хімічних та реологічних досліджень розроблено оптимальний склад гелю-маски з бодягою для обличчя, %: бодяга — 10,00, ксантан — 2,00, гліцерин — 7,50, пропіленгліколь — 7,50, бронітрол — 0,05, олія розмарину — 0,50, ПЕГ-40 гідрогенізовану рицинову олію — 0,50, вода очищена — до 100,00.

3. Визначено, що розроблений засіб є структурованою системою з неньютонівським типом течії з пластичними властивостями та незначними тиксотропними властивостями.

ЛІТЕРАТУРА

1. Баранова І.І., Гладух Є.В., Целюба Ю.С. // Актуальні питання фарм. і мед. науки та практики. — 2010. — №1. — С. 11-13.
2. Баранова І.І. // Запорожский мед. журн. — 2008. — №5 (50). — С. 106-108.

3. Баранова І.І. // *Фарм. журн.* — 2009. — №5. — С. 112-116.
4. Котенко О.М. *Теоретичне та експериментальне обґрунтування технології ліпофільного екстракту обніжжя бджолиного та препаратів на його основі: Дис. ... д-ра фарм. наук.* — Х., 2009. — 357 с.
5. Кутц Г. *Косметические кремы и эмульсии. Состав, методы получения и испытаний.* — М.: Косметика и медицина, 2004. — 272 с.
6. Малкин А.Я., Исаев А.И. *Реология: концепции, методы, приложения.* — С.Пб.: Профессия, 2007. — 557 с.
7. Назарова О.С. // *Фармаком.* — 2004. — №2. — С. 59-65.
8. Селлар В. *Энциклопедия эфирных масел / Пер. с англ.* — М.: Фаир-Пресс, 2004. — 400 с.
9. Структура и текстура пищевых продуктов. Продукты эмульсионной природы / Под ред. Б.М.МакКенна. — С.Пб.: Профессия, 2008. — 471 с.
10. Уїнвуд Р. // *SOFW (Russian version).* — 2002. — №3. — С. 22-24.
11. Blue L. *Cosmetic ingredient.* — Aulendorf: Editio Cantor Verlag, 2000. — 568 S.
12. Braun D.D., Rosen Meyer R. *Rheology Modifiers Handbook. Practical Use and Application.* — UK: William A. Applied Science Publishers, 1999.— 509 p.
13. Brummer Rediger. *Rheology Essentials of Cosmetic and Food Emulsions.* — UK: William A. Applied Science Publishers, 2006. — 180 p.
14. *Handbook of Pharmaceutical Excipients / Ed. by Anley Wade, Paul J.Weller.* — Washington/London: Amer. Pharm. Assoc. / The Pharm. Press, 1994. — 651 p.
15. Lapasin R., Prich S. *Rheology of Industrial Polysaccharides: Theory and Application.* — Glasgow: Blackie Academic and Professional, 2000. — 220 p.

УДК 615.262.3:615.454.1:615.014.22:593.437

ОБОСНОВАННЯ СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ГЕЛЯ-МАСКИ С БОДЯГОЙ

И.И.Баранова, А.Г.Башура, Е.В.Гладух

На основании проведенных комплексных исследований разработан оптимальный состав и рациональная технология геля-маски для лица с бодягой (*Spongilla lacustris* L.). Установлено, что данное средство имеет оптимальные структурно-механические и потребительские свойства. На данную рецептуру геля-маски с бодягой получено гигиеническое заключение, научная новизна подтверждена патентом Украины №40643.

UDC 615.262.3:615.454.1:615.014.22:593.437

SUBSTANTIATION OF THE COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF A GEL-MASK WITH OF A FRESH-WATER SPONGE

I.I.Baranova, O.G.Bashura, Ye.V.Gladukh

On the basis of the complex research conducted the optimal composition and rational technology of a face gel-mask with a fresh-water sponge (*Spongilla lacustris* L.) have been developed. The remedy has been proven to have optimal structural and mechanical, as well as consumer properties. The hygienic estimation has been received for the given formulation of a gel-mask with a fresh-water sponge, its scientific novelty has been confirmed by the patent of Ukraine №40643.

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

УДК 615.454.1:577.127.4:638.135

ВИВЧЕННЯ ШВИДКОСТІ ВИВІЛЬНЕННЯ ФЕНОЛЬНИХ СПОЛУК КОМБІНОВАНОЇ МАЗІ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ В СПОРТИВНІЙ МЕДИЦИНІ

О.С.Шпичак, О.І.Тихонов

Національний фармацевтичний університет

Проведено дослідження по вивченю вивільнення фенольних сполук з комбінованої мазі, розробленої на основі фенольного гідрофобного препарату прополісу (ФГПП), для застосування в спортивній медицині. Встановлено, що найбільш раціональним є використання в якості основи емульсійного типу, який містить у своєму складі неводний гідрофільний розчинник. Розроблений склад комбінованої мазі з ФГПП дозволяє вивільнити більш ніж 50% фенольних сполук, що відповідає вимогам Державної фармакопеї України.

За даними літературних джерел жоден фармацевтичний фактор не має такого впливу на біологічну активність лікарських препаратів, як допоміжні речовини [1-3, 5-7]. Біофармація дала наукове обґрунтування застосуванню допоміжних речовин та показала цілковиту неспроможність емпіричного відношення до них.

При створенні нових і удосконаленні існуючих лікарських препаратів необхідно враховувати не тільки вплив допоміжних речовин, а і їх природу, кількість, ступінь подрібнення та ін. Вони можуть посилювати, знижувати дію лікарської речовини або змінювати її характер під впливом різних факторів (комплексоутворення, молекулярної реакції, інтерференції і т.п.) [13-15].

Важливе практичне значення для забезпечення фармакологічної дії має характер (повнота та швидкість) вивільнення лікарської речовини. Вивільнення — це тільки перший біофармацевтичний етап на шляху потрапляння лікарської речовини до організму хворого. Далі не менш важливу роль для ефективності її дії і прояву побічних ефектів відіграють параметри фармакокінетики. Для лікарських форм, які діють місцево, важливо, щоб вивільнення проходило в достатньо повній мірі, тривало і з заданою швидкістю, що дозволяє створювати в тканинах необхідні концентрації лікарського препарату [3, 9, 16].

Вітчизняною промисловістю в умовах ТОВ “Фармацевтична компанія “Здоров’я”, м. Харків випускається стандартизована субстанція природно-

го походження на основі продуктів бджільництва, зокрема прополісу, — фенольний гідрофобний препарат прополісу (ФГПП), пат. України №1740 від 29.12.1993 р., яка проявляє антимікробний, протизапальний, репаративний, капілярозміщуючий ефект та використовується у складі декількох лікарських препаратів різної направленості дії [8, 12].

Метою даної роботи стало вивчення швидкості вивільнення фенольних сполук з комбінованої мазі на основі ФГПП для лікування мікротравм у спортивній медицині, розробленої на кафедрі аптечної технології ліків Національного фармацевтичного університету під керівництвом академіка Української АН, доктора фармацевтичних наук, професора О.І.Тихонова. У ході експерименту на нами були досліджені процеси вивільнення суми фенольних сполук з метою вибору оптимального співвідношення допоміжних речовин, обґрунтування технології та умов і термінів зберігання розробленої мазі.

Значна кількість мазевих основ сприяє необхідності вивчення їх впливу на фармакологічну дію лікарських речовин.

Приймаючи той факт, що терапевтична ефективність лікарських препаратів місцевого застосування (мазей, лініментів, гелів, пластирів тощо) в значній мірі залежить від раціонального підбору носія (основи) і її спроможності вивільнювати діючу речовину, першим етапом досліджень з обґрунтування складу лікарського засобу у формі мазі став вибір типу носія.

Загальновідомо, що терапевтична ефективність будь-якого препарату пов’язана з його біологічною доступністю, яка, в свою чергу, залежить від багатьох факторів, найважливішими з яких для твердих лікарських форм є швидкість і ступінь розчинення або вивільнення лікарських речовин з форми [4, 9].

На сьогоднішній день існує декілька методів визначення біологічної доступності. Слід відзначити, що досліди на лабораторних тваринах є визначальними в цьому відношенні, проте вони досить трудомісткі, вимагають високочутливої апа-

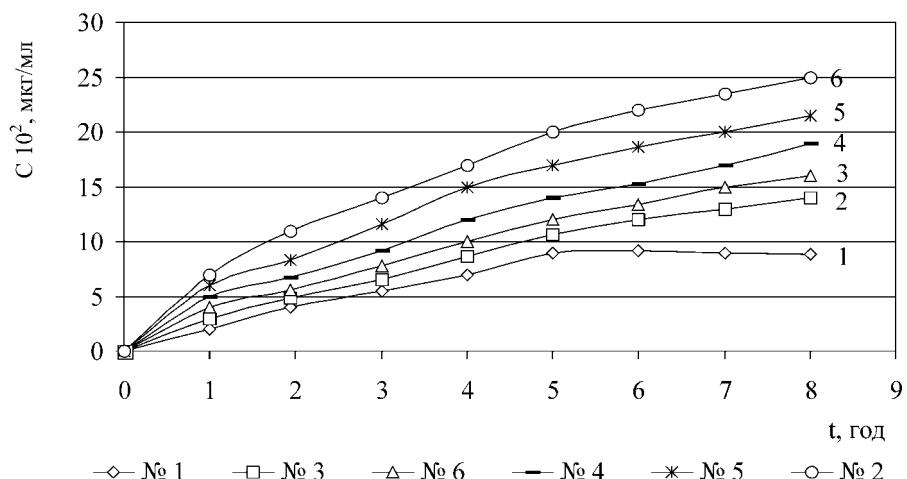


Рис. Кінетика вивільнення ФГПП із мазевих основ (номери основ відповідають номерам у таблиці).

ратури, удосконалених методів кількісного визначення діючих речовин та їх метаболітів у біоорганічних рідинах, спеціально підготовленого персоналу і тому вони не знаходять широкого застосування в наукових експериментах. На теперішній час у нашій країні і за кордоном розробляються тести "in vitro", за допомогою яких можна визначити потенціальну ефективність і характер дії лікарських препаратів [9-11].

Матеріали та методи

Для вивчення вивільнення ФГПП з мазевих основ були залучені основи різного типу та хімічної природи: дифільтра — вазелін-ланолінова; гідрофільтра (поліетиленоксидна); емульсійна типу в/м (основа Кутумової); декілька емульсій типу м/в (із емульгатором №1; основа ХНІХФІ; основа Гречького). Концентрація ФГПП у зразках мазей становила 5%. Склади мазевих основ наведені в таблиці.

Таблиця

Склади мазевих основ

Номер основи	Тип основи	Склад мазової основи, г	
1	Дифільтра (вазелін-ланоланова)	вазелін ланолін	60,0 40,0
2	Гідрофільтра (поліетиленоксидна)	поліетиленоксид-400 поліетиленоксид-1500	80,0 20,0
3	Емульсійна типу в/м (основа Кутумової)	вазелін емульгатор Т-2 вода очищена	60,0 10,0 30,0
4	Емульсійна типу м/в	масло вазелінове емульгатор №1 вода очищена	20,0 10,0 70,0
5	Емульсійна типу м/в (ХНІХФІ)	масло вазелінове ПЕО-400 спирт цетостериловий твін-80 вода очищена	25,0 12,0 25,0 2,0 36,0
6	Емульсійна типу м/в (основа Гречького)	вазелін пентол вода очищена	38,0 2,0 60,0

Вивільнення ФГПП з мазевих основ визначали за ступенем його дифузії у воду, очищеною крізь напівпроникну мембрани [4, 9]. В якості мембрани була використана целофанова плівка виробництва Черкаського заводу хімічного волокна марки В-8079 (ГОСТ 7730-89), товщина набряклої плівки — 45 мкм, ступінь набрякання — 125%, ступінь пористості — 6,25 г/мл.

Наважку мазі у кількості 10,0 г рівномірним шаром наносили на поверхню мембрани. Внутрішній циліндр разом зі зразком поміщали до камери для діалізу, в яку попередньо наливали воду очищеною (об'єм 20 мл). Проби діалізату об'ємом 10 мл відбирали за допомогою піпетки, проводили через рівні проміжки часу (0,5 год), добавляючи у камеру такий же об'єм чистого розчинника, і вивчали кількість ФГПП, що вивільнився з даного зразка за відомою методикою [4].

Для створення умов, відповідних до умов перебігу запального процесу, досліди проводили при температурі $37 \pm 1^\circ\text{C}$, що досягалося за допомогою терmostатування діалізаторів у термостаті ТС-80М-2. Кінетика вивільнення ФГПП із мазевих основ представлена на рисунку.

Результати та їх обговорення

Одержані результати свідчать (рис.), що вивільнення діючої речовини краще проходить із поліетиленоксидної основи. В цьому випадку за 8 год до діалізату перейшло майже $25 \cdot 10^2$ мкг/мл діючих речовин. Найгірше діаліз проходив із гідрофобної вазелін-ланолінової основи до вивільнення, яке закінчувалося на 5-й годині досліду. Причому в подальшому спостерігалося явище десорбції, і кількість вивільнених речовин знизилась.

При порівнянні емульсійних мазевих основ встановлено, що емульсії типу м/в мають більшу здатність до вивільнення фенольних сполук, ніж емульсії типу в/м. Серед емульсійних основ м/в перевагу слід віддати системі, яка містить у своєму складі неводний гідрофільний розчинник — ПЕО-400 (основа ХНІХФІ).

Таким чином, при визначенні ступеня вивільнення фенольних сполук з ФГПП мазеві основи слід розташувати в такому порядку: гідрофільна > емульсійна типу м/в > емульсійна типу в/м > гідрофобна. Беручи до уваги той факт, що поліетиленоксидні основи мають непомірно високі осмотичні властивості, найбільш доцільним для приготування м'якої лікарської форми з ФГПП з метою застосування в спортивній медицині є використання емульсійних основ типу м/в.

ВИСНОВКИ

- На основі експериментальних досліджень виявлено вплив природи мазової основи на швидкість вивільнення фенольних сполук зразків комбінованої мазі на основі ФГПП.
- Встановлено, що оптимальною є емульсійна мазева основа першого роду, яка в своєму складі містить гідрофільний неводний розчинник та узгоджується з вимогами Державної фармакопеї України.

ЛІТЕРАТУРА

- Багирова В.Л., Деміна Н.Б., Кулинченко Н.А. // *Фармація*. — 2002. — №2. — С. 24-27.
- Безуглая Е.П. // *Фармаком*. — 1996. — №4-5. — С. 46-49.
- Гризодуб О.І., Козлова Н.Г., Дранік Л.І. та ін. // *Вісник фармації*. — 1997. — №1. — С. 6-8.
- Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
- Ляпунов Н.А., Воловик Н.В. // *Фармаком*. — 2001. — №2. — С. 52-61.
- Перцев І.М., Грищенко І.С., Чуешов В.І. // *Вісник фармації*. — 2002. — №2(30). — С. 3-6.
- Перцев І.М., Даценко Б.М., Гунько В.Г. // *Фарм. журн.* — 1991. — №3. — С. 56-61 (Спец. вип., ч. 1).
- Теория и практика производства лекарственных препаратов прополиса / А.И.Тихонов, Т.Г.Ярных, В.П.Черных, и др.; Под ред. А.И.Тихонова. — Х.: Основа, 1998. — 384 с.
- Фармацевтические и биологические аспекты мазей: Монография / И.М.Перцев, А.М.Котенко, О.В.Чуешов, Е.Л.Халеева; Под ред. И.М.Перцева. — Х.: Изд-во НФаУ; Золотые страницы, 2003. — 288 с.
- Cox D.C., Druglas W.B., Preman W.B. et al. // *J. Pharm. Technol.* — 1978. — Vol. 4, №1. — P. 78-90.
- Eaglstein W.H., Falanga V. // *Surg. Clin. North Am.* — 1997. — №77(3). — P. 689-700.
- Marcucci M.C. // *Apidologie*. — 1995. — №26. — P. 83-99.
- Nikolovska-Coleska Z., Dorevski K., Klisarova Lj., Suturkova-Milosevic Lj. // *Bull. of the Chemists and Technol. of Macedonia*. — 1995. — №14(1). — P. 13-17.
- Nikolovska-Coleska Z., Klisarova Lj., Suturkova Lj., Dorevski K. // 53 Wourld Congr. of Pharmacy and Pharmac. Sci. — Tokyo (Japan). — 1993. — P. 45-56.
- Nikolovska-Coleska Z., Klisarova Lj., Suturkova Lj., Dorevski K. // *Bull. of the Macedonian Pharmac. Association*. — 1995. — №41 (1-2). — P. 118-119.
- Voskobojnikova I.V., Tyukavkina N.A., Kolhir V.K. // *Phytotherapy Res.* — 1992. — Vol. 1. — P. 368-372.

УДК 615.454.1:577.127.4:638.135

ІЗУЧЕННЯ СКОРОСТИ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ КОМБІНИРОВАННОЙ МАЗІ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В СПОРТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ
О.С.Шпичак, А.И.Тихонов

Изучено высвобождение фенольных соединений из комбинированной мази на основе фенольного гидрофобного препарата прополиса (ФГПП). Установлено, что наиболее предпочтительно использовать в качестве мазевой основы эмульсионный тип, который содержит в своем составе неводный гидрофильный растворитель. Разработанный состав комбинированной мази позволяет высвободить более 50% фенольных соединений, что соответствует требованиям Государственной фармакопеи Украины.

UDC 615.454.1:577.127.4:638.135

THE STUDY OF THE RELEASE RATE OF PHENOLIC COMPOUNDS FROM THE COMBINED OINTMENT FOR APPLICATION IN SPORT MEDICINE
O.S.Shpychak, O.I.Tikhonov

The release of phenolic compounds from the combined ointment on the basis of propolis phenolic hydrophobic medicine (PPHM) has been investigated. It has been found that the emulsion type containing a non-aqueous hydrophylic solvent in its composition should be the most preferably used as an ointment base. The composition of the combined ointment developed allows to release more than 50% of phenolic compounds, and it meets to the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine.

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

УДК 615.322 : 615.451.16 : 66-987 : 661.97

ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОЦЕСУ ЕКСТРАКЦІЇ СУЦВІТЬ ЛИПИ НАДКРИТИЧНИМ ДІОКСИДОМ ВУГЛЕЦЮ

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

Національний фармацевтичний університет

Досліджено процес екстракції суцвіть липи надкритичним діоксидом вуглецю (НК-СС₂) в режимі статичної мацерації протягом 60 хв при різних значеннях температури та тиску. Встановлено, що найбільшої селективності щодо легких компонентів досліджуваної сировини НК-СС₂ набуває при температурі 35°C та тиску 100-150 атм. Збільшення температури та тиску призводить до збагачення екстракту більш високомолекулярними сполуками. Екстракти, одержані надкритичним СС₂ в діапазоні температур 35-70°C і тиску 100-400 атм та дифторохлорометаном (хладоном-22) в докритичних умовах, мали практично одинаковий якісний склад. Застосування зрідженого хладону є більш доцільним для промислової екстракції суцвіть липи, а використовувати НК-СС₂ раціонально для фракціонування одержаних екстрактів.

У теперішній час час перспективною технологією фітохімічних препаратів є екстракція надкритичними флюїдами (НКФ), які мають унікальні властивості: їх густина і розчинювальна здатність близькі до рідин, а за дифузійними властивостями НКФ наближаються до газів, тобто мають дуже низьку в'язкість (в 10-100 разів менше, ніж у рідин) і, відповідно, високу проникну здатність. Завдяки нульовому поверхневому натягу НКФ практично миттєво заповнюють пори і капіляри, чим якісно відрізняються від звичайних розчинників [2, 3].

Іншою важливою характеристикою НКФ є те, що їх полярність і розчинювальна здатність значно залежать від тиску і температури. Так, наприклад, при тиску близько 100-150 атм надкритичний діоксид вуглецю (НК-СС₂) екстрагує переважно гідрофобні компоненти подібно до зріджених газів. Однак при тиску 400-600 атм, особливо при додаванні невеликої кількості співрозчинника, в екстракт переходят більш гідрофільні речовини: глікозиди, алкалоїди, дубильні речовини, фенольні сполуки [3, 7, 8].

Різкі зміни розчинювальної здатності НКФ пояснюються тим, що в певному діапазоні при по-

рівнянню невеликому підвищенні тиску спостерігається значне збільшення густини, яка відіграє провідну роль при екстракції НКФ [3, 7, 12].

Присутність навіть невеликих кількостей співрозчинника може значно впливати на умови НКФ-екстракції. Так, наприклад, автори [9] встановили, що екстракція сумі флавоноїдів з коренів шоломниці байкальської найбільш повно здійснюється при тиску 200 атм і додаванні до НК-СС₂ 10% метанолу та 5% води. Дослідження [12] також вказують на необхідність додавання співрозчинника при НКФ-екстракції серцевих глікозидів наперстянки, проте при збільшенні його кількості знижується селективність екстрагенту.

Авторами [10] показана можливість кількісної витяжки полярних глікозидів з плодів винограду при додаванні модифікатора, концентрація якого була найбільш впливовим фактором щодо повного екстрагування.

Як видно з вищевикладеного, надкритична екстракція відкриває перспективи для розширення спектра витягуваних БАР до гідрофільних завдяки унікальним особливостям НКФ, що дозволить радикально вирішити більшість проблем, які стоять перед промисловою фітохімією.

Проте, цей метод інтенсифікації не позбавлений недоліків. По-перше, робочий тиск в екстракторах досягає 500-800 атм, що накладає значні обмеження на їх об'єм, а також супроводжується великими капітальними та експлуатаційними витратами на обслуговування подібних установок [5, 11]. Очевидно, надкритичну технологію рентабельно використовувати лише для отримання дорогих високоочищених субстанцій (наприклад, алкалоїдів, серцевих глікозидів).

Крім того, НКФ-екстракція не завжди перевершує за ефективністю інші методи. Так, авторами [6] виявлена висока ефективність витягання ліпофільних речовин НК-СС₂ із квіток ромашки, календули і плодів глоду при тиску 300 атм і вище, однак вихід поліфенольних і глікозидних сполук був невисоким навіть при тиску близько 700 атм і додаванні 20% етанолу як модифікатора.

Порівняльний аналіз різних методів екстракції плодів шипшини (традиційна в апараті Сокслета,

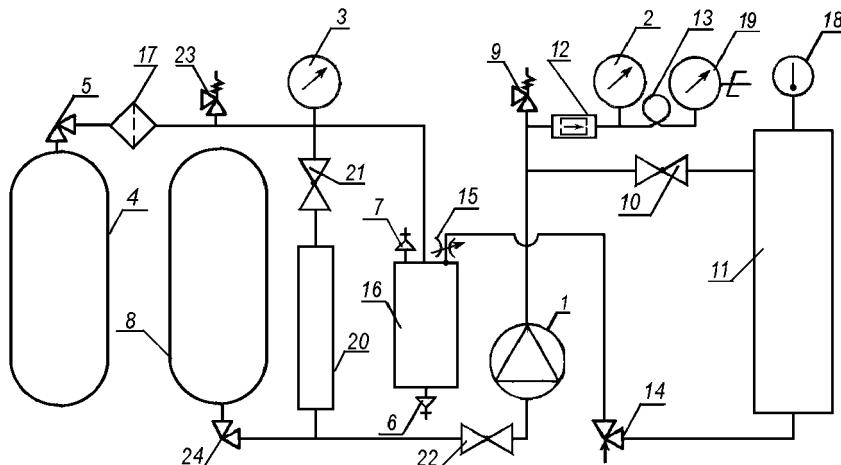


Рис. 1. Принципова апаратурна схема установки УЕ-4-400.
 1 — компресор високого тиску; 2, 3 — манометри; 4, 8 — балони з СС₂; 5, 24 — вентилі балонні кутові; 6, 7 — крані кінцеві; 9 — клапан запобіжний високого тиску; 10, 21, 22 — крани прохідні; 11 — реактор високого тиску; 12 — гаситель гідрравлічного удару; 13 — компенсатор; 14 — вентиль кутовий регулюючий; 15 — дросель регульований; 16 — реактор-сепаратор; 17 — фільтр; 18 — термометр; 19 — манометр електроконтактний; 20 — конденсатор; 23 — клапан запобіжний низького тиску.

ультразвукова, мікрохвильова, до- та надкритична) показав, що докритична екстракція зрідженими газами дає найвищий вихід олії з найбільшою концентрацією каротинів і поліненасичених жирних кислот [11].

Таким чином, надкритична технологія не може бути універсальною у фітохімічному виробництві. Для кожного конкретного виду ЛРС і БАР, що містяться в ній, слід проводити експериментальні дослідження з метою обґрунтування доцільності впровадження того або іншого методу інтенсифікації, у тому числі й НКФ-екстракції [5].

Враховуючи вищевикладене, метою нашої роботи було дослідження процесу екстракції суцвіть липи надкритичним СС₂ при різних параметрах технологічного режиму.

Експериментальна частина

У даних дослідженнях як сировину використовували суцвіття липи серцелистої *Tilia cordata*, заготовлені в Рівненській області в 2008 р., подрібнені до розмірів часток 0,5-2,0 мм. Вологість сировини складала 8,3%.

Екстрагування проводили на дослідно-промисловій установці УЕ-4-400, розробленої ТОВ “Теххарм” (м. Львів). Її принципова апаратурна схема представлена на рис. 1.

Процес екстракції надкритичним СС₂ здійснювався наступним чином. У реактор високого тиску 11 (рис. 1) завантажували наважку сировини масою 100,0 г. З балону 8, який містив зріджений СС₂, компресором високого тиску подавали екстрагент у реактор, заздалегідь прогрітий до робочої температури. Контроль за тиском і температурою в установці здійснювався автоматичним блоком управління та індикації.

Екстракцію суцвіть липи проводили в статичному режимі мацерації при співвідношенні сировина — екстрагент 1:40 (об.) в діапазоні темпера-

тур 35-70°C та тиску 100-400 атм. Тривалість процесу становила 60 хв.

Після закінчення зазначеного періоду екстракт зливали через кутовий вентиль 14 і регульований дросель 15 в реактор-сепаратор 16, де відбувалося падіння тиску та температури, що спричиняло розділення розчинених у надкритичному флюїді речовин на готовий екстракт і газоподібний СС₂, який через дисковий кран 21 потрапляв до конденсатора 20, зріджувався та збирався у балоні 4. Залишковий СС₂ під тиском через кран 7 випускався в атмосферу. Для витягання твердо-го або пастоподібного екстракту в конструкції реактора-сепаратора передбачено зйомне днище зі стаканом.

Одержані екстракти зважували на електронних вагах з точністю до 0,001 г. Визначення вмісту вологи проводили методом газової хроматографії [4] з урахуванням того, що стандартна гравіметрична методика за ДФУ, р.2.8.17 є непридатною внаслідок присутності значної кількості летких БАР, а титрування по Фішеру може дати необ'єктивні результати, оскільки в екстракті присутні ненасичені сполуки, здатні реагувати з йодом.

Вихід екстракту X, % у перерахунку на абсолютно суху сировину розраховували за формулою:

$$X, \% = \frac{m_e \cdot (100 - W_e) \cdot 100}{m_n \cdot (100 - W)},$$

де: m_e — маса одержаного екстракту, г; m_n — маса наважки рослинної сировини, завантаженої в екстрактор, г; W — вологість досліджуваної наважки сировини, %; W_e — вологість одержаного екстракту, %.

Вміст суміші летких речовин, у тому числі ефіроолійної фракції, визначали за методикою ДФУ 1.1, р. 2.8.12 [1] в точних наважках екстрактів 0,5 г у перерахунку на абсолютно сухий екстракт.

Таблиця

Основні характеристики екстрактів суцвіть липи, одержаних у різних технологічних режимах

Зразок, №	Умови екстракції		Вихід екстракту, %	Вміст волого в екстракті, %	Вміст летких речовин, %	Наявність флавоноїдів	Наявність фенолокислот
	температура, °C	тиск, атм					
1	35	100	0,83	1,5	77,69	—	—
2	35	200	0,99	8,0	68,42	—	—
3	35	300	1,20	14,4	49,89	—	—
4	35	400	1,60	22,3	28,01	—	—
5	45	100	0,74	1,7	61,83	—	—
6	45	200	1,01	9,2	47,28	—	—
7	45	300	1,32	16,1	31,32	—	—
8	45	400	1,55	25,5	22,58	—	—
9	60	100	0,66	2,2	50,96	—	—
10	60	200	1,14	12,1	36,21	—	—
11	60	300	1,49	18,9	19,77	—	—
12	60	400	1,64	28,7	14,60	—	1 пляма
13	70	100	0,58	2,3	41,62	—	—
14	70	200	1,20	12,8	18,17	—	—
15	70	300	1,72	20,9	11,43	—	—
16	70	400	1,77	33,4	9,23	—	1 пляма
ХЕ	40	14	1,31/2.27*	0,4	53,93	—	1 пляма

* — вихід хладонового екстракту після одного та трьох етапів екстракції відповідно.

Для аналізу якісного складу ліпофільних компонентів точні наважки по 0,1 г вуглеводніх екстрактів (у перерахунку на безводні) розчиняли у 5 мл суміші ацетон-метанол (50:50), переносили в мірні колби місткістю 10 мл та доводили до позначки зазначеними розчинниками (розчин А). Аналогічним чином готували розчин порівняння (РП) на основі екстракту суцвіть липи, одержаного зрідженим дифторохлорометаном (хладоном-22).

По 20 мкл розчинів А та РП наносили мікропіпеткою на пластинки "Silufol UV 254" та хроматографували в системі толуол-етилацетат (93:7) на висоту 12 см. Проявляли хроматограми анісовим реактивом з наступним нагріванням при 110°C протягом 3-5 хв.

Наявність флавоноїдів та фенольних кислот визначали методом хроматографії на папері марки "С" у системі 15% оцтова кислота за власною флуоресценцією в УФ-світлі, а також після обробки 3% спиртовим розчином алюмінію хлориду.

Результати та їх обговорення

Проведеними дослідженнями було встановлено, що параметри режиму надкритичної екстракції суцвіть липи значно впливають на вихід та якісні характеристики одержаного продукту.

Як видно з таблиці, підвищення тиску НКФ зі 100 до 400 атм збільшує вихід екстрактивних речовин в 2-3 рази, особливо при нагріванні. Проте, вплив температури виявився досить складним.

При тиску 100 атм підвищення температури на-віть зменшувало ефективність екстракції, що можна пояснити помітним зниженням густини НКФ і, як наслідок, погіршенням розчинності БАР. В діапазоні 250-300 атм, коли густина флюїду різко зростає за рахунок тиску та наближається до рідин, збільшення температури приводить до покращення ефективності екстракції. При тиску близько 400 атм даний ефект нівелюється, оскільки тиск стає більш значущим фактором.

Вміст волого в одержаних екстрактах закономірно зростав зі збільшенням температури і, особливо, тиску. Це, звичайно, пов'язано зі здатністю діоксиду вуглецю реагувати з водою, утворюючи карбонову кислоту.

Відносна кількість летких речовин різко зменшується з підвищенням тиску та температури за рахунок збагачення екстрактів більш високомолекулярними та полярними сполуками (зразки 4, 8, 12, 15, 16).

Вищезазначене підтверджується також результатами ТШХ-аналізу екстрактів (рис. 2), з яких видно, що за якісним складом ліпофільних сполук вони ідентичні, але існує помітна різниця у кількісному співвідношенні компонентів. Так, НКФ-екстракти, одержані при тиску 400 атм, збагачені кисневмісними сполуками з Rf 0.15-0.4 та наближаються за складом до хладонового екстракту. При застосуванні помірних температур (35°C) та

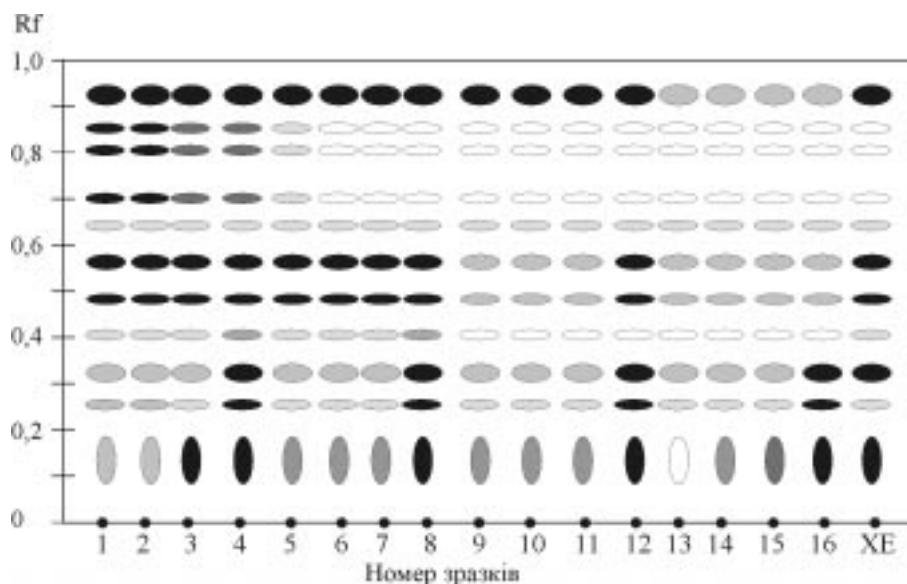


Рис. 2. Схема тонкошарової хроматограми екстрактів із суцвіть липи, одержаних НК-СС₂ та хладоном-22 (ХЕ) (система толуол-етилацетат 93:7): інтенсивність забарвлення плям відображеня відповідними відтінками.

відносно невисокого тиску (до 200 атм) екстракти містять переважно ефіри та вуглеводні (R_f 0.5–0.9).

При аналізі екстрактів методом паперової хроматографії в юному із зразків не було виявлено флавоноїдних сполук. Фенолокислота (кофейна кислота) була знайдена тільки в НКФ-екстрактах, одержаних при тиску 400 атм та температурі 60 та 70°C, а також у хладоновому екстракті.

Отже, екстракти із суцвіть липи, одержані надкритичним СС₂ в досліджуваних нами режимах, практично не відрізнялися від таких, що були екстраговані хладоном-22. Проте, НК-СС₂ за певних умов виявляє відносну селективність щодо окремих компонентів ліофільної фракції. Тому в промисловому виробництві первинну екстракцію суцвіть липи більш доцільно проводити в докритичних умовах при відносно низькому тиску (5–15 атм), наприклад, хладонами або пропаном, що дозволить застосовувати реактори більшого об'єму.

Фракціонування одержаних екстрактів при необхідності можна здійснювати в невеликих реакторах надкритичними флюїдами, у тому числі й СС₂.

ВИСНОВКИ

1. Проведено дослідження процесу екстракції суцвіть липи надкритичним діоксидом вуглецю при різних параметрах технологічного режиму.

2. Встановлено, що найбільшої селективності щодо летких компонентів досліджуваної сировини НК-СС₂ набуває при температурі 35°C та тиску 100–150 атм. Збільшення температури та тиску приводить до збагачення екстракту більш високо-молекулярними сполуками.

3. Надкритичний СС₂ в діапазоні температур 35–70°C та тиску 100–400 атм екстрагує із суцвіть липи такі ж класи сполук, що й хладон-22. Застосування останнього більш доцільне для промислової переробки сировини, а використовувати НК-СС₂ раціонально для фракціонування екстрактів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Державна фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”. — 1-е вид. — Доп. 1. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 520 с.
2. Добровольний О.О., Шаламай А.С. // Фармаком. — 2005. — №4. — С. 48-52.
3. Зилфикаров И.Н., Челомбитько В.А., Алиев А.М. Обработка лекарственного растительного сырья сжиженными газами и сверхкритическими флюидами. — Пятигорск, 2007. — 244 с.
4. Зинченко А.А., Котова Э.Э., Чибillyev T.X. // Фармаком. — 2004. — №1. — С. 1-6.
5. Касьянов Г.И., Стасьев О.Н., Латин Н.Н. // Пищ. пром. — 2005. — №1. — С. 36-39.
6. Hamburger M., Baumann D., Adler S. // Phytochemical Analysis. — 2004. — Vol. 15, №1. — P. 46-54.
7. Hugh M.A., Krukonis V.J. Supercritical Fluid Extraction: Principles and Practice. — 2-nd ed. — Boston, 1994. — 512 p.
8. Lingzhao W., Bao Y., Xiuqiao D., Chun Y. // Food Chem. — 2008. — Vol. 108, №2. — P. 737-740.
9. Mei-Chih Lin, Ming-Jer Tsai, Kuo-Ching Wen // J. of Chromatography A. — 1999. — Vol. 830, №2. — P. 387-395.

10. Palma M., Taylor L.T., Zoecklein B.W., Douglas L.S. // *J. Agric. Food Chem.* — 2000. — Vol. 48, №3. — P. 775-779.
11. Szentmihalyi K., Vinkler P., Lakatos B. et al. // *Bioresour. Technol.* — 2002. — Vol. 82, №2. — P. 195-201.
12. Taylor L.T. // *Anal. Chem.* — 2010. — Vol. 82, №12. — P. 4925-4935.

УДК 615.322 : 615.451.16 : 66-987 : 661.97

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОЦЕССА ЭКСТРАКЦИИ СОЦВЕТИЙ ЛИПЫ СВЕРХКРИТИЧЕСКИМ ДИОКСИДОМ УГЛЕРОДА

Д.В.Демьяненко, В.Г.Демьяненко, Д.И.Дмитриевский, С.В.Бреусова

Исследован процесс экстракции соцветий липы сверхкритическим диоксидом углерода (СК-СС₂) в режиме статической макерации в течение 60 мин при различных значениях температуры и давления. Установлено, что наибольшую селективность к летучим компонентам исследуемого сырья СК-СС₂ приобретает при температуре 35°C и давлении 100- 150 атм. Повышение температуры и давления способствует обогащению экстракта более высокомолекулярными соединениями. Экстракты, полученные сверхкритическим СС₂ в диапазоне температур 35-70°C и давления 100-400 атм и дифторхлорметаном (хладоном-22) в докритических условиях, имели практически одинаковый качественный состав. Применение сжиженного хладона является более целесообразным для промышленной экстракции соцветий липы, а НК-СС₂ рационально использовать для фракционирования полученных экстрактов.

UDC 615.322 : 615.451.16 : 66-987 : 661.97

RESEARCH OF SUPERCRITICAL CARBON DIOXIDE EXTRACTION OF LIME FLOWERS

D.V.Demyanenko, V.G.Demyanenko, D.I.Dmitriyevsky, S.V.Breusova

Supercritical carbon dioxide (SC-CC₂) extraction of lime flowers in the static maceration mode during 60 minutes has been investigated under different temperatures and pressures. It has been found that SC-CC₂ acquires the highest selectivity in relation to volatile components of the raw material examined under the temperature of 35°C and pressure of 100-150 atm. Increasing temperature and pressure promotes enrichment of the extract with higher-molecular compounds. The extracts obtained with supercritical CC₂ in the temperature range of 35-70°C and pressure of 100-400 atm had practically the same qualitative composition as those extracted with difluorochloromethane (Freon-22) in subcritical conditions. Application of the condensed Freon-22 is more expedient for large-scale production extraction of lime flowers, and the use of SC-CC₂ is rational for fractionation of the extracts obtained.

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

УДК 615.218.3:615.322

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБГРУНТУВАННЯ КЛІНІЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ГОМЕОПАТИЧНИХ ГРАНУЛ “ЦИКЛОРИН” ПРИ АЛЕРГІЧНОМУ РИНІТІ

О.І.Тихонов, С.В.Олійник, О.Б.Леницька

Національний фармацевтичний університет

При вивчені специфічної фармакологічної активності гомеопатичних гранул “Циклорин” встановлені виражені лікувально-профілактичні властивості препарату на моделі алергічного риніту, які проявляються у здатності зменшувати сенсибілізацію тварин і, як наслідок, попереджати розвиток алергічного риніту.

Значний ріст алергічних захворювань і, зокрема, алергічного риніту (АР), є однією з актуальних проблем сучасної медицини. Багаторічні епідеміологічні дослідження показують прогресуюче зростання числа людей, які страждають на АР. Так, за даними статистики у світі на АР страждають 10-25% населення [4, 8, 9, 10].

Алергічний риніт — це захворювання слизової оболонки носа, яке характеризується Ig-E опосередкованим запаленням слизової оболонки носової порожнини та наявністю наступних симптомів: закладеності (обструкції) носа, виділень з носа (ринорея), чхання, свербіння в носі [6, 7, 10].

Постійний ріст захворюваності пов’язаний з несприятливою екологічною ситуацією, соціальними та сімейними стресами, неправильним харчуванням, поширеністю шкідливих звичок, інтенсивним розвитком промисловості, безконтрольним застосуванням ліків, широким використанням косметики та синтетичних виробів у побуті, спадковістю та обов’язковою вакцинацією населення [2, 3, 6, 10].

Провідні спеціалісти надають АР, окрім медичного, також соціально-економічного значення, оскільки в Європі прямі затрати, пов’язані з цим захворюванням, щорічно складають 1-1,5 млрд євро, а непрямі — 1,5-2 млрд євро.

Класичні схеми лікування передбачають застосування декількох груп препаратів у залежності від ступеня тяжкості захворювання: антигістамінні засоби, топічні кортикостероїди, стабілізатори мембрани тучних клітин, судинозвужувальні препарати, антихолінергічні засоби [2, 7, 8, 10]. Проте недоліки традиційних методів лікування (насамперед наявність великої кількості побічних ефек-

тів) обумовлюють перспективи пошуку альтернативних методів, одним з яких є гомеопатія.

Асортимент сучасних гомеопатичних засобів для профілактики та лікування АР на фармацевтичному ринку України потребує розширення, що можливо за рахунок впровадження у вітчизняне виробництво нових високоефективних та високо-безпечних гомеопатичних препаратів з антиалергічною дією.

З цією метою на кафедрі АТЛ НФаУ було розроблено гомеопатичний препарат “Циклорин”, основним діючим компонентом якого є лікарська рослина цикламен європейський, досліджена та добре відома у гомеопатії.

Для обґрунтування клінічного застосування гомеопатичних гранул “Циклорин” для лікування алергічного риніту на базі ЦНДЛ НФаУ було проведено експериментальні дослідження з вивчення специфічної фармакологічної активності на моделі алергічного риніту у морських свинок [1].

Матеріали та методи

В експерименті використовували 32 морські свинки, яких розподіляли на групи по 8 тварин у кожній. Перша група — інтактний контроль (ІК), друга — позитивний контроль (ПК) або контроль патології, в третю та четверту групи були відіbrane тварини, яким у період сенсибілізації та на тлі розвитку патології вводили досліджуваний препарат та референтний препарат відповідно.

Як референтний препарат використовували гомеопатичний засіб для профілактики та лікування алергічного риніту — таблетки “Ринітал”, серія 33202/2013, виробництво фірми “Deutsche Но-теопатіе-Union DHU-Arzneimittel GmbH Ко.KG” (Німеччина).

Алергічне запалення слизової оболонки носа викликали нормальною кон'ячою сироваткою (НКС). Тварин другої, третьої та четвертої груп сенсибілізували по 0,5 мл 0,1 НКС за наступною схемою: перша ін’екція — підшкірно, друга та третя — внутрішньом’язово. Тваринам дослідних груп досліджуваний та референтний препарати вводили внутрішньошлунково в дозах 37 та 90 мг/кг відпо-

Таблиця

Вивчення впливу гомеопатичних гранул “Циклорин” на перебіг алергічного запалення носової порожнини у морських свинок

Показники	Інтактний контроль	Позитивний контроль	Гранули “Циклорин”	Таблетки “Ринітал”
Кількість тварин у групі	8	8	8	8
Провокаційний тест: інтенсивність запальної реакції носа, бали	—	3 (3±3)	1 (0÷2)**	2 (2±3)
Кількість лейкоцитів, $10^9/\text{г} \cdot \text{l}$	$5,35 \pm 0,65$	$9,45 \pm 0,76^*$	$9,55 \pm 0,55^*$	$8,46 \pm 1,14^*$
Титри ГА, Log_2	13 (12÷16)	23,5 (23÷24)*	9 (8÷10)*/**/**	12 (11÷13)**
Рівень ЦІК, ум.од.	середнього розміру	$0,018 \pm 0,002$	$0,032 \pm 0,006^*$	$0,025 \pm 0,004$
	малого розміру	$0,110 \pm 0,003$	$0,187 \pm 0,033^*$	$0,126 \pm 0,019$
Кількість дегранульованих клітин, %	$9,20 \pm 0,86$	$16,14 \pm 2,65^*$	$9,00 \pm 1,29^{**}$	$9,00 \pm 0,82^{**}$

Примітки: n — кількість тварин у групі; * — відхилення достовірне по відношенню до інтактного контролю ($p \leq 0,05$); ** — відхилення достовірне по відношенню до показника позитивного контролю ($p \leq 0,05$); *** — відхилення достовірне по відношенню до показника референтного препарату ($p \leq 0,05$).

відно в лікувально-профілактичному режимі протягом 21-го дня, починаючи з першого дня сенсибілізації [3].

Через 21 день (період сенсибілізації) від початку першої сенсибілізуючої ін'єкції проводили провокаційний тест: тваринам одноразово закапували розрізняльну дозу антигену (НКС) по 3 краплі в кожну ніздрю. Провокаційний тест можна вважати позитивним, якщо через 1 год після інтра nasalного введення вказаної дози антигену у тварин розвивалося різко виражене алергічне запалення слизової носа, яке супроводжувалося закладністю носа, виділеннями з носа, чханням та набряком.

Інтенсивність реакції оцінювали візуально (по вираженості запальної реакції слизової оболонки носа) за п'ятибалльною шкалою: 0 балів — ознаки відсутні; 1 бал — слабка еритема та набряк; 2 бали — чітка еритема та помірний набряк; 3 бали — чітка еритема та помірний набряк з затвердінням; 4 бали — різка еритема з явищами геморагії та вираженої інфільтрації; 5 балів — серозно-геморагічна кірка з виразками.

Лікувальну ефективність препаратів оцінювали за результатами клінічного та імунологічного аналізу крові [3, 5, 9].

Результати та їх обговорення

У слизовій оболонці носа тварин, сенсибілізованих НКС, через 1 год після введення розрізняльної дози антигену спостерігали характерні для алергічного риніту явища гіперемії та набряку, які спостерігаються і у хворих на алергічний риносинусит. Як видно з представлених у таблиці даних, алергічна реакція в групі ПК розвивалася у всіх тварин, інтенсивність цієї реакції була оцінена в середньому в 3 бали. У морських свинок даної групи спостерігали набухання слизової оболонки носа, гіперемію, чхання, чухання мордочки (свербіж), ускладнене дихання. Запальна реакція супровод-

жуvalася достовірним підвищенням кількості лейкоцитів у крові майже в 2 рази. В період сенсибілізації у тварин групи ПК відбувалося накопичення антитіл, про що свідчить достовірне зростання титру ГА у сироватці крові. Після введення розрізняльної дози антигену сенсибілізованим тваринам групи ПК відбувалося зв'язування накопичених антитіл з антигеном, що відбилося на підвищенні кількості ЦІК у сироватці крові як середнього, так і малого розміру. Підвищення кількості ЦІК, які беруть участь у розвитку алергічної реакції, в свою чергу, призводило до дегрануляції мембрани гладких клітин у тесті *in vitro* і як наслідок — вивільнення медіаторів запалення. Вищеписаний каскад пояснює та підтверджує розвиток клінічних проявів алергічного запалення слизової оболонки носа, які спостерігали у тварин групи ПК.

Лікувально-профілактичне введення гомеопатичних гранул “Циклорин” викликало достовірне відносно позитивного контролю зниження клінічних проявів алергічного риніту, які оцінювали в середньому в 1 бал (таблиця), тоді як у групі тварин, яким вводили ринітал, інтенсивність алергічного запалення слизової оболонки носа оцінювали в середньому в 2 бали. Показник провокаційного тесту в групі тварин, яким вводили ринітал, достовірно не відрізнявся від показника групи ПК.

Як видно з даних таблиці, антиалергічна дія циклорину є наслідком його гіпосенсибілізуючої дії, яка пов'язана зі здатністю досліджуваного препарату попереджати накопичення антитіл, про що свідчить достовірне зниження титру антитіл у сироватці крові відносно ІК та ПК. За гіпосенсибілізуючою дією циклорин також достовірно перевищував дію референтного препарату. Стримання утворення антитіл, у свою чергу, не призводило до утворення патологічної кількості ком-

плексів антиген-антитіло, що підтверджується вмістом ЦІК у сироватці крові, який достовірно не відрізняється від показника групи ІК. Відповідно до вищеописаного каскаду розвитку патології остаточним підтвердженням гіпосенсибілізуючої і, як наслідок, антиалергічної дії циклорину є достовірне зниження відносно ПК кількості дегранулюваних клітин до рівня ІК. Як і досліджуваний препарат, ринітал перешкоджав дегрануляції гладких клітин, однак виявив менш виражену антиалергічну дію, оскільки, на відміну від циклорину, впливає на дві складові розвитку патології достовірно відносно ПК зменшує кількість антитіл та ЦІК. Гіпосенсибілізуючий вплив циклорину на більш ранньому етапі розвитку алергічного запалення, ніж риніталу пояснює більш виразний антиалергічний ефект при введенні розрізняльної дози антигену морським свинкам. Досліджуваний

та референтний препарати не виявили позитивного впливу на кількість лейкоцитів у крові, що свідчить про наявність системної реакції у тварин.

ВИСНОВКИ

Результати вивчення специфічної фармакологічної активності гомеопатичних гранул “Циклорин” свідчать про виражені лікувальні властивості препарату на моделі алергічного риніту, які проявляються у здатності зменшувати сенсибілізацію тварин і, як наслідок, попереджати розвиток алергічного риніту, що відобразилося на покращенні стану слизової оболонки носової порожнини: зменшенні набряку, секреції, гіперемії. Отримані дані підтверджують перспективність подальшого вивчення та впровадження гомеопатичних гранул “Циклорин” у промислове виробництво як препарату для лікування та профілактики алергічного риніту.

ЛІТЕРАТУРА

1. Воспроизведение заболеваний у животных для экспериментально-терапевтических исследований / Под ред. Н.В.Лазарева. — Медгиз. Ленинградское отделение, 1954. — С. 26-48.
2. Гущин И.С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. — М.: Фармарус Принт, 1998. — 252 с.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекоменд. / За ред. чл.-кор. АМН України О.В.Степанова. — К.: Авіценна, 2001. — 528 с.
4. Ильина Н.И., Польнер С.А. // Consilium medicum. — 2001. — Т. 3, №8. — С. 384-393.
5. Beaven M.A., Maeyama K., WoldeMussie E. et al. // Agents Actions. — 1987. — Vol. 20. — P. 137-145.
6. Cauwenberghs P.V. // Alternative Med. Rev. — 2001. — Vol. 26, №4. — P. 340-341.
7. Conner S.J., Gordon. Ft. // The J. of Family Practice. — 2002. — Vol. 51, №10. — P. 883-890.
8. Goossens M., Laekeman G., Aertgeerts B. et al. // Homeopathy. — 2009. — Vol. 98. — P. 11-16.
9. Resnick E.S., Bielory B., Bielory L. // Curr. Allergy Asthma Rep. — 2008. — Vol. 8, №2. — P. 118-125.
10. Thornhill S.M., Kelly A.M. // Alternative Med. Rev. — 2000. — Vol. 5, №5. — P. 448-454.

УДК 615.218.3:615.322

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ГОМЕОПАТИЧЕСКИХ ГРАНУЛ “ЦИКЛОРИН” ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКОМ РИНИТЕ
А.И.Тихонов, С.В.Олейник, Е.Б.Леницкая

При изучении специфической фармакологической активности гомеопатических гранул “Циклорин” установлены выраженные лечебно-профилактические свойства препарата на модели аллергического ринита, которые проявляются в способности уменьшать сенсибилизацию животных и предупреждать развитие аллергического ринита.

UDC 615.218.3:615.322

THE EXPERIMENTAL SUBSTANTIATION OF CLINICAL APPLICATION OF “CYCLORIN” HOMEOPATHIC GRANULES IN ALLERGIC RHINITIS

O.I.Tikhonov, S.V.Oliynik, O.B.Lenitska

While studying the specific pharmacological activity “Cyclorin” of homoeopathic granules the expressed curative and preventive properties of the medicine have been determined on the model of allergic rhinitis; they have the ability to reduce sensitization of animals and to prevent development of allergic rhinitis.

Рекомендована д.ф.н., професором О.А.Рубан

УДК 615.454:54.03.04:665.94

ВПЛИВ ТЕХНОЛОГІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ НА РЕОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ВОДНИХ РОЗЧИНІВ ГІДРОКОЛОЇДІВ

І.М.Грубник, Н.О.Ніколайчук, Є.В.Гладух

Національний фармацевтичний університет

Наведені результати дослідження впливу технологічних параметрів — температури та вмісту солі на реологічну поведінку водних розчинів гідроколоїдів. Досліджувалися камеді ксантану, ріжкового дерева та гуари. На основі аналізу реологічних кривих течії водних розчинів встановлені особливості поведінки, що дозволить правильно обрати технологічні параметри процесу виробництва гелів.

Гідроколоїди широко використовуються для загущення або стабілізації водних колоїдних систем, у тому числі у фармацевтичній промисловості для виготовлення гелів, мазей, оральних сиропів [1, 2, 3]. Деякі гідроколоїди при певних умовах можуть утворювати просторові структури, тобто їх використання дозволяє змінювати та керувати реологічними властивостями водних систем. До таких гідроколоїдів відносяться камедь ксантану, ріжкового дерева, гуари та інші [5, 6, 8].

Камедь ріжкового дерева являє собою нейтральний гідроколоїд, побудований з мономерів D-манози та D-галактози у співвідношенні приблизно як 1:4. Виробляється з бобів ріжкового дерева *Ceratonia siliqua* шляхом їх подрібнення та наступного просіювання [4, 7].

Камедь ксантану являє собою аніонний біополімер, що складається з β -D-глюкози, α -D-манози та α -D-глюкуронової кислоти у співвідношенні приблизно 3:3:2, частково етерифікованої оцтовою або піровиноградною кислотами. Вони продукуються бактеріями *Xanthomonas campestris* у розчинах, які містять цукри, джерела азоту та поживні солі [9, 11, 14].

Камедь гуари являє собою нейтральний гідроколоїд, що складається з D-манози та D-галактози у співвідношенні приблизно 1:2. Вона виробляється з насіння бобового дерева *Cyamopsis tetragonoloba* аналогічним способом. Всі ці камеді дозволені Міністерством охорони здоров'я для використання в якості допоміжних речовин [13, 17].

У виробництві м'яких лікарських форм, зокрема гелів, важливим показником, що формує їх якість, є консистенція. Завдяки використанню структуроутворюючих компонентів, зокрема гід-

роколоїдів, можна регулювати консистенцію за реологічними показниками. Суттєве значення також має встановлення відповідних технологічних режимів виробництва лікарського засобу: температури, вмісту кислоти, солі та лугу, способу перемішування і т.п. [10, 12, 15].

У технології виробництва гелів основними діючими речовинами можуть виступати різні біологічно активні речовини будь-якої хімічної природи. Ці речовини є дестабілізаторами колоїдних систем, а отже при виборі структуроутворювача важливим є дослідження їх впливу на структуру готового продукту. Крім того, процес теплової обробки водних розчинів компонентів призводить до руйнування структур [16]. Тому важливо вивчити поведінку водних розчинів гідроколоїдів у широкому інтервалі температур.

Матеріали та методи

В якості об'єктів дослідження використовували водні розчини камедей ксантану, ріжкового дерева, гуари. Для приготування водних розчинів їх розчиняли у воді очищеної за допомогою мішалок.

Визначення реологічних властивостей водних розчинів як в області зруйнованих, так і незруйнованих структур використовували методику, що передбачає побудову повної реологічної кривої залежності градієнта швидкості або ефективної в'язкості від напруги зсуву отриманих на ротаційному віскозиметрі типу "Reotest-2" (Німеччина).

Результати та їх обговорення

Характерні реологічні криві течії для 0,5% водних розчинів камедей ріжкового дерева, гуари та ксантану при температурі 20°C наведені на рис. 1. Встановлено, що із зростанням концентрації камеді в'язкість розчинів збільшується нелінійно, отже, це свідчить про те, що вони відносяться до в'язко-пластичних рідин.

При проведенні реологічних експериментів встановлено, що криві течії при поступовому збільшенні швидкості та у зворотному напрямку не співпадають, і утворюється петля гістерезису, що вказує на тиксотропну поведінку досліджуваних розчинів, тобто їх здатність відновлювати структуру з часом (рис. 2). Встановлено, що найбільшу

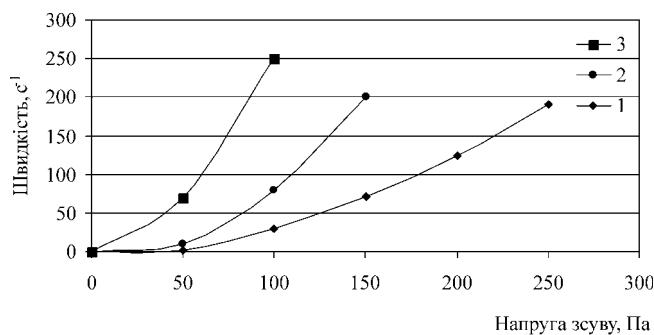


Рис. 1. Реограми плину 0,5% розчинів камедей:
1 — ріжкового дерева, 2 — гуари, 3 — ксантану.

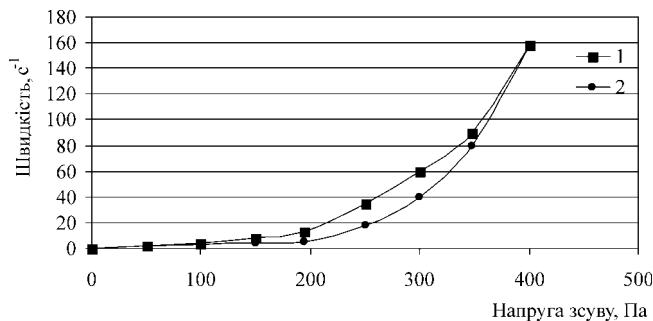


Рис. 2. Повна реограма течії 1% гелю камеді ксантану,
1 — висхідна крива, 2 — низхідна крива.

здатність до відновлення структури має камедь ксантану. Це може бути зумовлене тим, що камедь ксантану має іоногенні групи, наявність яких приводить до підсилення міжмолекулярних взаємодій та до підвищення в'язкості.

Гістерезис спостерігається у широкому діапазоні швидкостей деформації структури розчину. На відміну від камеді ксантану розчини камеді ріжкового дерева не виявляють петлі гістерезису на кривих течії, а для розчину камеді гуари спостерігається невелика петля гістерезису. Це також свідчить про відмінності реологічної поведінки нейтральних та заряджених молекул гідроколоїдів.

Встановлено, що додавання хлориду натрію в інтервалі від 0,1 до 2,0% до розчинів камедей суттєво не впливає на їх реологічну поведінку. Це свідчить про те, що структура водних розчинів досліджуваних камедей є стійкою до дії солі.

Вплив температури на реологічні показники визначався у діапазоні від 20 до 60°C. Отримані

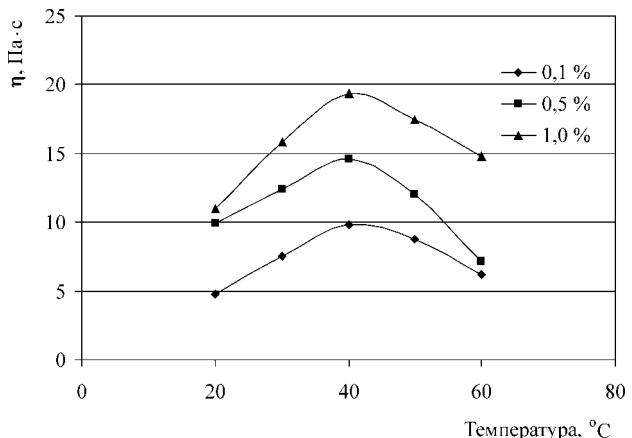


Рис. 3. Залежність в'язкості водних розчинів ксантану від температури.

криві аналізувалися за показниками в'язкості зруйнованої та незруйнованої структури розчинів, а також за значеннями початкової та граничної напруги зсуву.

Водні розчини камеді ксантану проявляють аномальну поведінку.

З підвищеннем температури в'язкість зруйнованої структури зменшується, що характерно для звичайних рідин. У той же час в'язкість незруйнованої структури розчину камеді ксантану проявляє аномальну залежність в'язкості від температури. З підвищеннем температури вона спочатку збільшується і при температурі близько 40°C досягає максимального значення, а потім зменшується. Таку поведінку можна пояснити зміною структурної організації розчину, що проявляється при підвищенні температури.

ВИСНОВКИ

1. Результати проведених досліджень свідчать про перспективність використання гідроколоїдів в якості структуроутворювачів при виробництві м'яких лікарських засобів, зокрема гелів.

2. Встановлено, що додавання хлориду натрію в інтервалі концентрацій від 0,1 до 2,0% до розчинів камедей суттєво не впливає на їх реологічну поведінку.

3. Отримані дані дозволяють правильно підбрати технологічні режими виробництва гелевих лікарських форм.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бакулина О.Н. // Пищевые ингредиенты, сырье и добавки. — 2000. — №1. — С. 20-21.
2. Дорохович А., Оболкіна В., Гавва О. та ін. // Хлібопекарська і кондитерська промисловість України. — 2005. — №2. — С. 9-11.
3. Кадникова И.А., Талабаева С.В. // Масложировая промышленность. — 2006. — №3. — С. 40-41.
4. Кадникова И.А., Талабаева С.В., Соколова В.М. // Изв. ТИНРО. — 2006. — Т. 146. — С. 283-286.
5. Кочеткова А.Л. // Пищевые ингредиенты. Сыре и добавки. — 2000. — №1. — С. 10-11.
6. Панфилова М.Н. // Масложировая промышленность. — 2005. — №3. — С. 32-33.
7. Ceulemans J. // J. Pharmac. Sci. — 2002. — Vol. 91, №4. — P. 1117-1127.
8. Daly J. // Br. J. Nutr. — 1993. — Vol. 69, №4. — P. 897-902.

9. Guru G.S., Prasad P., Shivakumar H.R. et al. // *J. of Polymers and Environment.* — 2010. — Vol. 18, №22. — P. 135-140.
10. Kovacs P. // *J. Food Technol.* — 2001. — Vol. 27, №3. — P. 26-30.
11. Masakuni Tako, Takeshi Teruya, Yukihiro Tamaki et al. // *J. Colloid & Polyme.* — 2010. — Vol. 288, №10-11. — P. 1161-1166.
12. Philips G.O. *Handbook of Hydrocolloids.* — Cambridge: Woodhead Publishing, 2000. — 520 p.
13. Sanderson G.R. // *The British Polymer J.* — 1981. — Vol. 13, №2. — P. 71-75.
14. Sargent E.V., Adolph J., Clemons M.K. et al. // *J. Occup. Med.* — 1990. — Vol. 32, №7. — P. 625-630.
15. Taofik A.S., Rashidat A., Abulude A.O., Abulude E.O. // *J. Food Hydrocolloids.* — 2009. — Vol. 23, №8. — P. 2254-2260.
16. Vega C. // *Food Hydrocolloids.* — 2005. — №2. — C. 187-195.
17. Whistler R.L. *Industrial Gums: polysaccharides and their derivatives.* — San Diego: Academic Press, 2003. — 490 p.

УДК 615.454:54.03.04:665.94

ВЛИЯНИЕ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ НА РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ВОДНЫХ РАСТВОРОВ ГИДРОКОЛЛОИДОВ

И.М.Грубник, Н.А.Николайчук, Е.В.Гладух

Приведены результаты исследования влияния технологических параметров — температуры и содержания соли на реологические свойства водных растворов гидроколлоидов. Исследовались камеди ксантана, рожкового дерева и гуары. На основе анализа реологических кривых течения водных растворов установлены особенности поведения, которые позволяют правильно выбрать технологические параметры процесса производства гелей.

UDC 615.454:54.03.04:665.94

THE INFLUENCE OF TECHNOLOGICAL PARAMETERS ON RHEOLOGICAL PROPERTIES OF WATER SOLUTIONS OF HYDROCOLLOIDS

I.M.Grubnik, N.O.Nikolaychuk, Ye.V.Gladukh

The results of studying the influence of technological parameters such as temperature and the salt content on rheological properties of water solutions of hydrocolloids are given in the article. Xanthan gum, carob gum and guar gum have been studied. Based on analysis of rheological curves of water solutions flow, the peculiarities of behaviour, which will allow to choose the technological parameters of the gel manufacture process correctly, have been determined.

СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН

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

УДК 615.065:54.061/.062:547.712.22:001.8

РОЗРОБКА МЕТОДІВ ІДЕНТИФІКАЦІЇ ТА КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ЦИТАЛОПРАМУ, ПРИДАТНИХ ДЛЯ ХІМІКО-ТОКСИКОЛОГІЧНОГО АНАЛІЗУ

С.В. Баюрка, В.С. Бондар, В.В. Болотов, С.А. Карпушина

Національний фармацевтичний університет

Вивчені умови ідентифікації циталопраму за допомогою тонкошарової хроматографії, осадових і кольорових реакцій, УФ-спектроскопії. Розроблені методики УФ-спектрофотометричного і екстракційно-фотоколориметричного визначення циталопраму за реакцією з метиловим оранжевим.

Близько 121 млн людей у світі згідно зі статистичними даними [17, 22] вживають антидепресанти з приводу хронічних та рецидивних розладів психічного стану, які є потенційною причиною суїциdalnoї поведінки. Одним з антидепресантів, який неодноразово був причиною гострих та смертельних отруєнь, є циталопрам [15, 18, 19, 20] (1-[3-(диметиламіно)пропіл]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідро-5-ізобензофуранкарбонітрилу гідробромід). Серед групи антидепресантів — селективних інгібіторів зворотнього захвату серотоніну циталопрам є найбільш токсичним при передозуванні [12]. Поряд з цим зазначений антидепресант знайшов широке застосування в сучасній медичній практиці для лікування депресій різноманітної етіології [5, 7], а також лікування хворих з алкогольною залежністю [1]. Таким чином, розробка методів аналізу циталопраму, придатних для використання при хіміко-токсикологічному дослідженні, є актуальною задачею.

Запропоновано скринінгові системи для виявлення циталопраму за допомогою методу тонкошарової хроматографії [15], але перелік наведених рухомих фаз обмежений. На наш погляд, доцільно провести хроматографічне дослідження циталопраму з використанням рухомих фаз, рекомендованих Міжнародним комітетом з систематичного токсикологічного аналізу Міжнародної асоціації судових токсикологів [2].

Вивчено світлопоглинання циталопраму в УФ-області спектра [15], яке характеризується наявністю п'яти максимумів, що значно відрізня-

ються за інтенсивністю. При цьому відсутні дані про області досліджуваних концентрацій або величини коефіцієнтів світлопоглинання. Це може викликати певні складності при використанні наведених даних для ідентифікації циталопраму в об'єктах судово-токсикологічного аналізу, кількість яких обмежена.

Опрацьовані також методики аналізу циталопраму в об'єктах хіміко-токсикологічного аналізу (плазмі, крові, сечі, волоссі) за допомогою методів газорідинної хроматографії [15], високоефективної рідинної хроматографії [11, 15, 16], сполучення рідинної хроматографії з тандемною мас-спектрометрією [14, 23], методу міцелярної електрокінетичної капілярної хроматографії [21]. Метод капілярного електрофорезу застосовано для кількісного аналізу циталопраму в грудному молоці [13]. Вищеперелічені методики характеризуються високою чутливістю та специфічністю, але потребують ретельної пробопідготовки (твердофазна екстракція [14, 16], рідиннофазна мікроекстракція [13]) та спеціального дорогої обладнання, що робить їх малодоступними.

Метою нашого дослідження було встановлення умов виявлення, ідентифікації та кількісного визначення циталопраму за допомогою простих, доступних та широко впроваджених у практику хіміко-токсикологічного аналізу методів [4, 15]: тонкошарової хроматографії, хімічних реакцій, УФ-спектрофотометрії та екстракційної фотоколориметрії.

Матеріали та методи

Хроматографічне дослідження проводили з використанням пластинок для високоефективної тонкошарової хроматографії (ВЕТШХ) виробництва Естонії (сорбент КСКГ, фракція — 5÷20 мкм, товщина шару — 130±25 мкм, розмір пластинок 20×20 см), Sorbfil (силікагель СТХ-1 ВЕ, тип підложки — ПЕТФ, зв'язуюча речовина — силіка-

Таблиця 1

Значення R_f циталопраму у різних рухомих фазах і тонких шарах

Рухомі фази	Значення R _f циталопраму			
	ВЕТШХ	Сорбфіл	Merk	Силуфол
Метанол-25% розчин амонію гідроксиду (100:1,5)	0,57	0,50	0,38	0,24
Хлороформ-метанол (90:10)	0,21	0,33	0,27	0,18
Етилацетат-метанол-25% розчин амонію гідроксиду (85:10:5)	0,81	0,74	0,75	0,47
Хлороформ- <i>n</i> -бутанол-25% розчин амонію гідроксиду (70:40:5)	0,97	0,94	0,92	0,92
Метанол- <i>n</i> -бутанол (60:40)	0,14	0,08	0,07	0,08
Метанол	0,18	0,21	0,15	0,08
Ацетон	0,07	0,07	0,11	0,06
Етилацетат	0,00	0,00	0,00	0,00
Циклогексан-толуен-діетиламін (75:15:10)	0,65	0,58	0,40	0,58
Гексан- <i>i</i> -пропанол-25% розчин амонію гідроксиду (24:6:0,3)	0,47	0,18	0,40	0,04
Толуен-ацетон-етанол-25% розчин амонію гідроксиду (45:45:7,5:2,5)	0,72	0,70	0,59	0,46
Хлороформ-діоксан-ацетон-25% розчин амонію гідроксиду (47,5:45:5:2,5)	0,85	0,75	0,70	0,56
Хлороформ-ацетон-25% розчин амонію гідроксиду (12:24:1)	0,75	0,59	0,54	0,56
<i>n</i> -Бутанол-кислота ацетатна-вода (4:0,5:1)	0,35	0,41	0,26	0,18
Етилацетат-ацетон-25% розчин амонію гідроксиду (50:45:4)	0,84	0,70	0,72	0,46
Бензен-метанол-діетиламін (90:10:10)	0,81	0,76	0,74	0,45
Гексан-етилацетат-етанол-25% розчин амонію гідроксиду (30:10:5:1)	0,62	0,51	0,57	0,24
Етанол-ацетон-вода (1:1:2)	0,11	0,08	0,16	0,12
Гексан-толуен-діетиламін (75:15:10)	0,46	0,40	0,27	0,29

золь, фракція — 8÷12 мкм, товщина шару — 100 мкм, розмір пластинок 10×10 см), Merck виробництва Німеччини (силікагель GF254, розмір пластинок 10×20 см), Silufol UV-254 (силікагель, підложка — фольга, зв'язуюча речовина — крохмаль, розмір пластинок 10×10 см) та рухомих фаз, які наведені в табл. 1. Як проявник циталопраму на хроматографічних пластинках використовували реактив Драгендорфа у модифікації за Мунье.

Осадові реакції виконували на предметному склі з водними розчинами циталопраму гідроброміду (вміст досліджуваної речовини — від 0,5 до 20 мкг у пробі) з реактивами групового осадження алкалоїдів [4].

Реакції забарвлення проводили на шматочках хроматографічних пластинок з хлороформними розчинами циталопраму гідроброміду (вміст речовини — від 0,5 до 25 мкг у пробі). Як реагенти використовували кольорові реактиви [4, 15]: кислоту сульфатну концентровану, реактиви Маркі, Манделіна, Фреде, Лібермана, Ердмана.

УФ-спектри абсорбції циталопраму гідроброміду в 0,1 М розчині кислоти хлоридної знімали на спектрофотометрі СФ-46 у діапазоні довжин хвиль 200-350 нм у кюветі з товщиною шару 10 мм; як розчин порівняння використовували 0,1 М розчин кислоти хлоридної.

Для УФ-спектрофотометричного визначення циталопраму використовували абсорбцію при довжині хвилі 239 нм.

Методика побудови градуювального графіка для УФ-спектрофотометричного визначення циталопраму гідроброміду. Розчини циталопраму гідроброміду 1-9 готували наступним чином: 0,0025 г досліджуваної речовини вносили в мірну колбу місткістю 50 мл, розчиняли у 0,1 М розчині кислоти хлоридної та доводили об'єм розчину до мітки вказаним розчином кислоти (стандартний розчин з концентрацією 50 мкг/мл). У мірні колби місткістю 10 мл вносили 0,4; 0,5; 1,0; 2,0; 3,0; 4,0; 5,0; 6,0 та 7,0 мл стандартного розчину і доводили об'єми розчинів до мітки 0,1 М розчином кислоти хло-

ридної (роздини 1-9 відповідно, концентрація — 2,0; 2,5; 5,0; 10,0; 15,0; 20,0; 25,0; 30,0 та 35,0 мкг/мл). Вимірювали оптичну густину і будували графік залежності оптичної густини від концентрації.

Методика побудови градуювального графіка для екстракційно-фотометричного визначення циталопраму гідроброміду. Циталопраму гідробромід (0,0150 г) вносили в мірну колбу місткістю 50 мл, розчиняли у хлороформі та доводили об'єм розчину до мітки вказанним розчинником (стандартний розчин з концентрацією 300 мкг/мл).

У дільницу лійку вносили 5,0 мл ацетатного буферного розчину з pH 4,6, 5,0 мл 0,05% розчину метилового оранжевого та по 0,05; 0,1; 0,15; 0,25; 0,4; 0,5; 0,6; 0,75; 0,9 та 1,0 мл стандартного розчину циталопраму гідроброміду відповідно. В усіх випадках, крім останнього, об'єм хлороформу доводили до 1 мл. До отриманої суміші додавали 15 мл хлороформу. Суміш у дільниці лійці струшували протягом 10 хв за допомогою механічного струшувача і залишали на 10 хв для розділення шарів. Збирави 14 мл хлороформного шару, відкидаючи першу порцію (близько 1 мл), і додавали до нього 2 мл 1% розчину кислоти сульфатної в абсолютному етанолі. Одержану суміш ретельно перемішували та визначали оптичну густину на спектрофотометрі СФ-46 при $\lambda_{\text{max}} = 540$ нм, використовуючи кювету з товщиною шару рідини 10 мм. Як розчин порівняння застосовували хлороформ. Величину pH буферного розчину контролювали потенціометрично. Вимірювали оптичну густину і будували графік залежності оптичної густини від концентрації.

Результати та їх обговорення

Результати хроматографічного дослідження циталопраму наведені в табл. 1. Рухомі фази №1-9 рекомендовані Міжнародним комітетом з систематичного токсикологічного аналізу Міжнародної асоціації судових токсикологів. Рухомі фази №10-19 використовуються у хіміко-токсикологічному аналізі для виявлення лікарських речовин основного характеру методом ТШХ [8, 10].

При використанні реактиву Драгендорфа у модифікації Мунье як проявника циталопраму на хроматографічних пластинах спостерігали оранжевий колір плям препарату на жовтому фоні. Чутливість виявлення циталопраму при цьому знаходилась у межах 0,5-1,0 мкг препарату в пробі. Чутливість зазначеного проявника при виявленні циталопраму була найвищою при використанні хроматографічних пластиночок Merck та Sorbfil (0,5 мкг у пробі).

Встановлено, що циталопрам утворює забарвлення з кислотою сульфатною концентрованою (жовте), реактивами Маркі (жовтувато-зелене забарвлення, що переходило у коричневе), Манделіна (зелене), Фреде (жовте), Лібермана (лимонно-жовте забарвлення, що переходило у ко-

ричневе), Ердмана (світло-коричневе); чутливість вказаних реакцій становила 3,0-6,0 мкг препарату в пробі.

Найбільш чутливими осадовими реактивами, з якими циталопрам утворював аморфні осади, виявилися реактиви Драгендорфа, Бушарда, Шейблера та 1% розчин солі Рейнеке; чутливість вказаних реактивів становила 1,0 мкг препарату у пробі.

УФ-спектр абсорбції циталопраму в 0,1 М розчині кислоти хлоридної має, як вказувалось вище, п'ять максимумів світлопоглинання (рис.), для яких нами були визначені питомі та молярні коефіцієнти світлопоглинання при наступних довжинах хвиль (λ_{max}): 206 ± 2 ($A_1^1 = 608,4$; $\epsilon = 24660$), 239 ± 2 ($A_1^1 = 312,8$; $\epsilon = 12680$), 270 ± 2 ($A_1^1 = 39,1$; $\epsilon = 1588$), 276 ± 2 ($A_1^1 = 37,8$; $\epsilon = 1536$) та 285 ± 2 нм ($A_1^1 = 32,8$; $\epsilon = 1332$).

Для розробки методики екстракційно-фотоколориметричного визначення циталопраму попередньо нами було встановлено, що кислотний азобарвник — метиловий оранжевий (0,05% водний розчин) утворює з циталопрамом гідробромідом у середовищі ацетатного буферного розчину з pH 4,6 іонний асоціат, який екстрагується хлороформом. Забарвлення розчинів іонних асоціатів виявилось малоцікавим, тому для підсилення чутливості методу утворені іонні асоціати руйнували додаванням до їх хлороформних розчинів 1% розчину кислоти сульфатної в абсолютному етанолі. При цьому одержували розчини, що мали значно вищу оптичну густину.

Були визначені також оптимальні умови проведення екстракційно-фотоколориметричного визначення [3]: об'єми розчину метилового оранжевого, ацетатного буферного розчину та хлороформу, кількість екстракцій іонного асоціату відповідним органічним розчинником, а також оптимальне значення pH буферного розчину, для чого нами був виготовлений ряд ацетатних буферних розчинів з pH від 3,0 до 6,0 [6].

Для розрахунку вмісту циталопраму в модельних розчинах УФ-спектрофотометричним та екстракційно-фотоколориметричним методами використовували градуювальні графіки або рівняння (1) та (2), відповідно, які мали вигляд:

$$A = 0,0333 \cdot C + 0,019 \quad (1)$$

$$A = 0,00554 \cdot C + 0,02, \quad (2)$$

де: A — оптична густина; C — концентрація розчину циталопраму гідроброміду, відповідно, мкг/мл або мкг у пробі.

Загальний вигляд вищенаведених рівнянь відповідає лінійній регресії виду: $y = bx + a$. Значення параметрів a та b розраховували за методом найменших квадратів [9]. Метрологічні характеристики отриманих градуювальних залежностей наведені в табл. 2. Після перевірки значущості параметра a у рівняннях (1) та (2) [9] було зроблено

Таблиця 2

Метрологічні характеристики градуювальної залежності оптичної густини від вмісту циталопраму ($y = bx + a$), отриманої УФ-спектрофотометричним та екстракційно-фотоколориметричним методами

Метод	r	b	a	S^2	Δb	Δa
УФ-спектрофотометричний	0,9998	0,0333	0,019	$7 \cdot 10^{-5}$	0,0004	0,007
Екстракційно-фотоколориметричний	0,99945	0,00554	0,02	$1,5 \cdot 10^{-4}$	0,00009	0,01

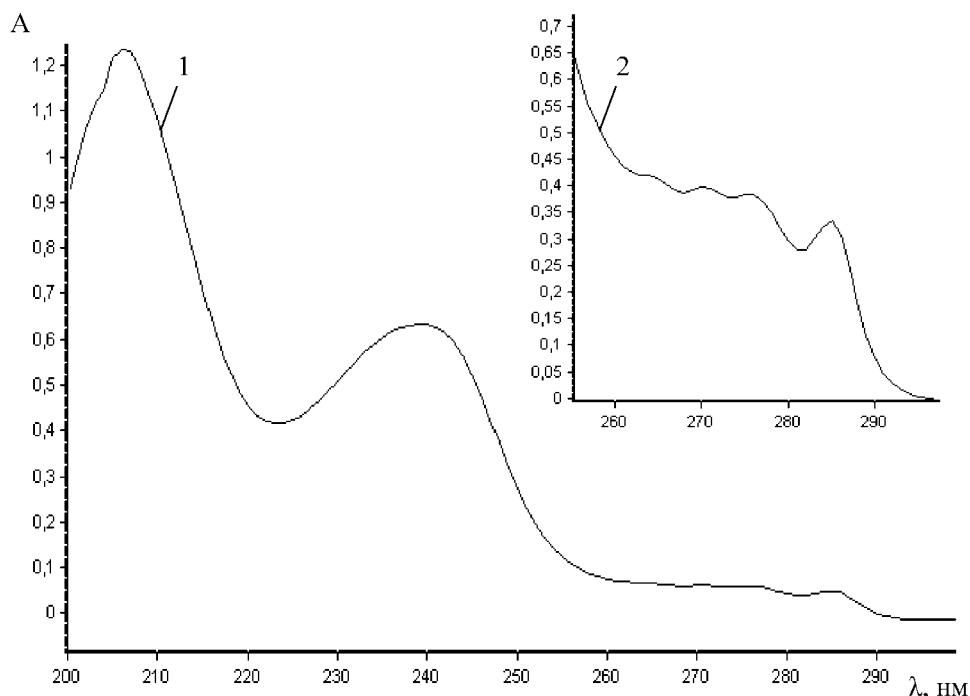


Рис. УФ-спектр світлопоглинання циталопраму гідроброміду в 0,1 М розчині кислоти хлоридної (1 — концентрація $5 \cdot 10^{-5}$ моль/л; 2 — концентрація $2,5 \cdot 10^{-4}$ моль/л).

висновок про неможливість переходу до рівняння виду: $y = b'x$.

Світлопоглинання розчинів підлягало закону Бугера-Ламберта-Бера в межах концентрацій від 2 до 35 мкг/мл (УФ-спектрофотометричний метод) та від 10 до 200 мкг циталопраму у пробі в 15 мл кінцевого об'єму (екстракційно-фотоколориметричний метод), відносна невизначеність середнього результату, яка становила $\pm 1,8\%$ та $\pm 2,4\%$ відповідно.

ВИСНОВКИ

1. Вивчено хроматографічну поведінку циталопраму у загальних та деяких часткових рухомих фазах, загальноприйнятих у токсикологічному скринінгу речовин основного характеру з використанням чотирьох типів тонких шарів.

2. Вивчені осадові та кольорові реакції виявлення циталопраму.

3. Досліджено УФ-спектр поглинання циталопраму в 0,1 М розчині кислоти хлоридної та визначені коефіцієнти світлопоглинання.

4. Розроблено методики УФ-спектрофотометричного та екстракційно-фотоколориметричного (за реакцією з метиловим оранжевим) визначення циталопраму. Світлопоглинання розчинів підлягало закону Бугера-Ламберта-Бера в межах концентрацій від 2 до 35 мкг/мл (УФ-спектрофотометричний метод) та від 10 до 200 мкг циталопраму у пробі в 15 мл кінцевого об'єму (екстракційно-фотоколориметричний метод). Відносна невизначеність середнього результату складала для запропонованих методів $\pm 1,8\%$ та $\pm 2,4\%$ відповідно.

ЛІТЕРАТУРА

1. Агібалова Т.В., Захаров М.В., Лобачева А.С. // Психіатрия і психофармакотерапія. — 2004. — №4. — С. 156-158.
2. Еремін С.К., Ізотов Б.Н., Веселовська Н.В. Аналіз наркотических средство. — М.: Мисль, 1993. — 272 с.
3. Коренман И.М. Фотометрический анализ: Методы определения органических соединений. Изд. 2-е; перераб. и доп. — М.: Химия, 1975. — 359 с.
4. Крамаренко В.П. Токсикологічна хімія. — К.: Вища школа, 1995. — 423 с.

5. Крылов В.И. // ФАРМиндекс-Практик. — 2003. — Вып. 5 — С. 22-32.
6. Лурье Ю.Ю. Справочник по аналитической химии. — М.: Химия, 1989. — 448 с.
7. Машковский М.Д. Лекарственные средства: 15-е изд. — М.: ООО “Изд-во Новая Волна”, 2006. — С. 106.
8. Николаева Э.Г. // СМЭ. — 1990. — Т. 33, №1. — С. 39-40.
9. Физико-химические методы анализа. Практическое руководство: Учебн. пособие для вузов / В.Б.Алесковский, В.В.Браун, М.И.Булатов и др.; Под ред. В.Б.Алесковского. — Л.: Химия, 1988. — 376 с.
10. Чернова Л.В., Карташов В.А., Коншина Е.Ю. // СМЭ. — 1991. — Т. 34, №1. — С. 34-36.
11. Bartolincic A., Sporec A., Druskovic V. et al. // Chem. Anal. — 2006. — 51, №4. — P. 509-526.
12. Bateman N.D. Antidepressants: Poisonous substances. — Amsterdam: Elsevier, 2007. — P. 587-589.
13. Bjorhovde A., Halvorsen G.T., Rasmussen K.E. et al. // Anal. Chim. Acta. — 2003. — Vol. 491, №2. — P. 155-161.
14. Castro A., Fernandez M.d.M.R., Laloup M. et al. // J. Chromatogr. A. — 2007. — Vol. 1160, №1. — P. 3-12.
15. Clark's analysis of Drugs and Poisons: 3-rd Ed. [Електронний ресурс] / Laurent Y.Galichet. — 80 Min/700 MB. — Pharmaceutical Press, 2005. — 1 електрон. опт. диск (CD-ROM); 12 см. — Систем. вимоги: Pentium; 128 Mb RAM; CD-ROM Windows XP/Vista. — Назва з титул. екрану.
16. Frahnet Ch., Luise R.M., Grasmader K. // J. Chromatogr. B. — 2003. — Vol. 794, №1. — P. 35-47.
17. Global Burden of Disease: A comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020 / C.J.L.Murray, A.D.Lopez. — Harvard: Harvard University Press, 1996. — P. 5.
18. Isbister G.K., Bowe S.J., Dawson A. et al. // J. Toxicol. Clin. Toxicol. — 2004. — №42. — P. 277-285.
19. Kelly C.K., Dhaun N., Laing W.J. et al. // J. Toxicol. Clin. Toxicol. — 2004. — №42. — P. 67-71.
20. Kelly C.K., Upex A., Spencer E.P. et al. // Hum. Exp. Toxicol. — 2003. — №22. — P. 103-105.
21. Labat L., Deveaux M., Dallet P. et al. // J. Chromatogr. B. — 2002. — Vol. 773, №1. — P. 17-23.
22. Sampson S.M. // Mayo Clin. Proc. — 2001. — №76. — P. 739.
23. Thieme D., Sachs H. // Anal. Chim. Acta. — 2003. — 492. — P. 171-186.

УДК 615.065:54.061/.062:547.712.22:001.8

РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ ИДЕНТИФИКАЦИИ И КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЦИТАЛОПРАМА, ПРИГОДНЫХ ДЛЯ ХИМИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

С.В.Баюрка, В.С.Бондарь, В.В.Болотов, С.А.Карпушина
Изучены условия идентификации циталопрама с помощью тонкослойной хроматографии, осадочных и цветных реакций, УФ-спектроскопии. Разработаны методики УФ-спектрофотометрического и экстракционно-фотоколориметрического определения циталопрама по реакции с метиловым оранжевым.

UDC 615.065:54.061/.062:547.712.22:001.8

DEVELOPMENT OF IDENTIFICATION AND QUANTITATIVE DETERMINATION METHODS FOR DETERMINING CITALOPRAM SUITABLE FOR CHEMICAL AND TOXICOLOGICAL ANALYSIS

S.V.Bayurka, V.S.Bondar, V.V.Bolotov, S.A.Karpushina
The conditions of citalopram identification by the Thin Layer Chromatography, sedimentary and colour reactions, UV-spectroscopy have been studied. The methods of citalopram quantitative determination with the help of UV-spectrophotometry and extraction photocolorimetry by the reaction with methyl orange have been developed.

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

УДК 615.3.07:[582.998.16+547.461.4]:615.07

РОЗРОБКА МЕТОДИК СТАНДАРТИЗАЦІЇ ПРЕПАРАТУ, ЩО МІСТИТЬ БУРШТИНОВУ КИСЛОТУ ТА ЕКСТРАКТ ЕХІНАЦЕЇ ПУРПУРОВОЇ

I.Є.Цокало, О.І.Зайцев

Національний фармацевтичний університет

Розроблені методики ідентифікації та кількісного визначення діючих речовин: бурштинової кислоти та екстракту ехінацеї пурпурової сухого, що прийняті для стандартизації препарату у промисловому виробництві. Проведено валідацію розроблених методик. Доведено вірогідність результатів.

Профілактика та лікування наслідків стресу, у тому числі синдрому хронічної втоми та неспецифічного адаптаційного синдрому, є однією з актуальних медичних і соціальних проблем [4, 6].

Найчастіше при синдромі хронічної втоми, неспецифічному адаптаційному синдромі та інших наслідках стресу застосовують адаптаційні препарати, які підвищують захисні сили та опірність інфекціям, прискорюють поновлення функціональних резервів організму. Тому існує значна потреба в лікарських препаратах з подібною фармакологічною активністю [8, 9].

Нами було розроблено оригінальний препарат-адаптоген, до складу якого входить бурштинова кислота у кількості 0,1 г та екстракт ехінацеї пурпурової сухий у кількості 0,2 г. У зв'язку з цим необхідно було розробити методики, які б дозволили встановити наявність бурштинової кислоти та екстракту ехінацеї пурпурової, та визначити їх кількість з певною вірогідністю відповідно до вимог Державної фармакопеї України [1, 2]. Це й стало метою нашої роботи.

Для підтвердження наявності екстракту ехінацеї пурпурової були обрані класи речовин, що відповідають за фармакологічну активність та екстрагуються у спирто-водні та водні суміші, такі як полісахариди класу фруктозанів та гідроксикоричні кислоти, представлені похідними кавової кислоти — цикорієвою та хлорогеновою кислотами [10].

Полісахариди класу фруктозанів ідентифікували за допомогою кольорової реакції, а гідроксикоричні кислоти — методом тонкошарової хроматографії (ТШХ).

Бурштинову кислоту ідентифікували методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ)

[5] за співпаданням часу утримування на хроматограмах випробованого розчину та розчину порівняння. Ідентифікацію бурштинової кислоти проводили разом з її кількісним визначенням.

Кількісне визначення екстракту ехінацеї пурпурової проводили за вмістом гідроксикоричніх кислот.

Експериментальна частина

Досліджувався розроблений препарат, виготовлений у лабораторних умовах із сировини, що відповідає вимогам ДФУ. У роботі використовувалась бурштинова кислота 99,8% марки ХЧ (виробник “Китай”) та екстракт ехінацеї пурпурової сухий (фірма “Frutarom”, Швейцарія).

Ідентифікацію гідроксикоричніх кислот проводили, використовуючи метод тонкошарової хроматографії (ТШХ) [7].

З порошку розтертого препарату проводили екстракцію 50% спиртом при нагріванні на водяній бані із зворотним холодильником. Одержану витяжку охолоджували та фільтрували через складчастий паперовий фільтр “червона стрічка”. Операцію витягання повторювали ще один раз.

Одержаній розчин випаровували до видалення спирту, охолоджували до кімнатної температури і фільтрували. З одержаного фільтрату проводили екстракцію етилацетатом та концентрували випарюванням. Далі на лінію старту хроматографічної пластинки із шаром силікагелю F254 товщиною 0,2 мм і розміром часток 60 мкм на алюмінієвій підкладці наносили отриманий розчин. Елюювання проводили сумішшю розчинників хлороформ Р — кислота оцтова льодяна Р — метанол Р — вода Р (15:8:3:2) висхідним способом. Гідроксикоричні кислоти ідентифікували за їх властивістю флуоресценції в УФ-світлі за довжини хвилі 365 нм.

На хроматограмі випробованого розчину у діапазоні величин R_f від 0,2 до 0,8 мають виявлятися не менше трьох зон з блакитною флуоресценцією.

Визначення фруктозанів проводили за їх здатністю утворювати кольорові комплекси у кислому середовищі з резорцином. Попередньо полісаха-

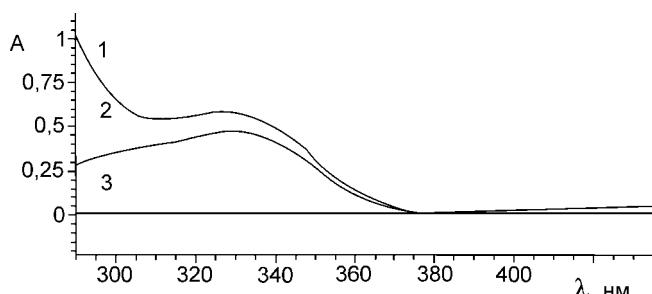


Рис. 1. Спектри поглинання: 1 — випробуваного розчину; 2 — розчину хлорогенової кислоти; 3 — розчину плацебо.

риди висаджували із спирто-водного екстракту, отриманого, як вказано вище, при проведенні екстракції гідроксикоричних кислот 96% спиртом. Суміш центрифугували, а осад промивали ацетоном, підсушували на водяній бані до зникнення запаху ацетону і розчиняли у гарячій воді. До одержаного розчину додавали розчин резорцину спиртовий, розчин кислоти хлористоводневої концентрованої і перемішували. При нагріванні на водяній бані протягом 20 хв при температурі від 78°C до 82°C розчин поступово забарвлюється у червоний колір.

Кількісний вміст екстракту ехінацеї пурпурової розраховували за вмістом гідроксикоричних кислот. Визначення проводили методом абсорбційної спектрофотометрії в УФ і видимих областях, використовуючи характерну для них смугу поглинання за довжини хвилі 328 нм. Розрахунок проводили за питомим показником поглинання кислоти хлорогенової при довжині хвилі 328 нм, який становить 520. Випробовуваний розчин готовували наступним чином. Із наважки порошку розтертих таблеток проводили екстракцію 50% спиртом при нагріванні на водяній бані зі зворотним холодильником. Одержану витяжку фільтрували через складчастий паперовий фільтр “червона стрічка”. Проводили розведення та вимірювали оптичну густину отриманого розчину на спектрофотометрі

при довжині хвилі 328 нм у кюветі з товщиною шару 10 мм. Отриманий спектр поглинання наведено на рис. 1.

Вміст суми гідроксикоричних кислот у препараті у перерахунку на кислоту хлорогенову має бути не менше 0,005 г. Нормування зумовлено її вмістом у екстракті сухому.

Визначення вмісту бурштинової кислоти проводили методом рідинної хроматографії. У якості рухомої фази використовували фосфатний буферний розчин із pH 2,8.

Для приготування випробуваного розчину проводили водну екстракцію із порошку розтертого препарату та центрифугували для видалення компонентів основи. Далі пробу пропускали крізь 1 г сорбенту С 18 і, таким чином, відокремлювали кислоту бурштинову від інших компонентів.

Хроматографування проводили на рідинному хроматографі (фірми “Shimadzu LS 20”) з УФ-детектором за таких умов:

- колонка розміром 0,10 м×4,0 мм LiChrosorb RP-sel B (spher.), з розміром часток 5 мкм або аналогічна;
- швидкість рухомої фази — 1,0 мл/хв;
- детектування за довжини хвилі — 205 нм;
- температура колонки — 30°C.

Розрахунок проводили методом стандарту.

Вміст C₄H₆O₄ (бурштинової кислоти) у препараті має бути від 0,095 г до 0,105 г.

Отримані хроматограми випробуваного розчину та розчину порівняння представлена на рис. 2.

Результати та їх обговорення

Методики якісного аналізу були провалідовані за характеристикою специфічності.

Специфічність методики ідентифікації гідроксикоричних кислот методом ТШХ підтверджується тим, що хроматограми випробуваного розчину та розчину екстракту ехінацеї пурпурової за положенням та кольором плям співпадають, отримані плями добре розділяються. Окрім того, ідентифіковані кавова та хлорогенова кислоти.

Методики кількісного визначення були провалідовані за наступними характеристиками: специфічність, правильність, прецизійність та лінійність [2, 3].

Для методики визначення вмісту суми гідроксикоричних кислот специфічність підтверджено співпаданням максимуму поглинання випробуваного розчину та розчину кислоти хлорогенової та незначністю поглинання плацебо у порівнянні з поглинанням речовин, що визначались ($\max \delta = 1,02\%$). Поглинання плацебо складає: дшум = $0,36 \leq 1,02$.

Враховуючи те, що визначається не індивідуальна сполука, а її суміш і вимоги встановлюються лише для мінімального вмісту, правильність та прецизійність не підтверджувались. Вірогідність отриманих результатів підтверджено лінійністю (рис. 3, табл. 1).

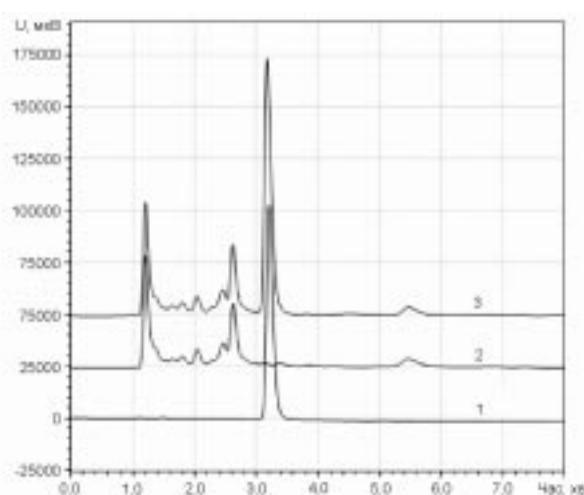


Рис. 2. Хроматограми (знизу-вверх) розчину порівняння бурштинової кислоти 1, плацебо 2 та випробуваного розчину 3.

Таблиця 1

Метрологічні характеристики лінійної залежності поглинання від концентрації хлорогенової кислоти

Параметри	Значення	Вимоги 1	Вимоги 2	Заключення
B	0,0520			
S _B	0,0005			
A	-0,00029	$\leq 1,895 \times S_a = -0,0093 $	$\leq 5,1 $	вітримуються за 1 критерієм
S _A	0,0049			
RSD ₀	0,0049			
RSD _{0/B}	0,0933	$\leq 1,69 $		вітримуються
R	0,9998	$> 0,99236 $		вітримуються

Таблиця 2

Метрологічні характеристики результатів аналізу модельних сумішей препарату

Метрологічні характеристики	Значення
Відносне стандартне відхилення, s_z , %	0,2829
Відносний довірчий інтервал Δ , % = $t(95\%, 8) \times s_z = 2,3060 \times s_z$	0,6523
Критичне значення для збіжності результатів Δ , %	3,2
Систематична похибка $\delta = Z_{cp} - 100 $	1,25
Критерій незначності систематичної похибки 1) $\delta \leq \Delta = 3,2 / 3 = 1,06$ 2) якщо не виконується 1), то $\delta \leq 3,2$	не виконується виконується
Загальний висновок про методику	Коректна

Для бурштинової кислоти специфічність підтверджується тим, що час утримування піків кислоти бурштинової на хроматограмах випробовуваного розчину співпадає з часом утримування піків кислоти бурштинової на хроматограмах розчину порівняння (рис. 3), а компоненти плацебо не заважають проведенню випробувань на ідентифікацію та кількісне визначення бурштинової кислоти.

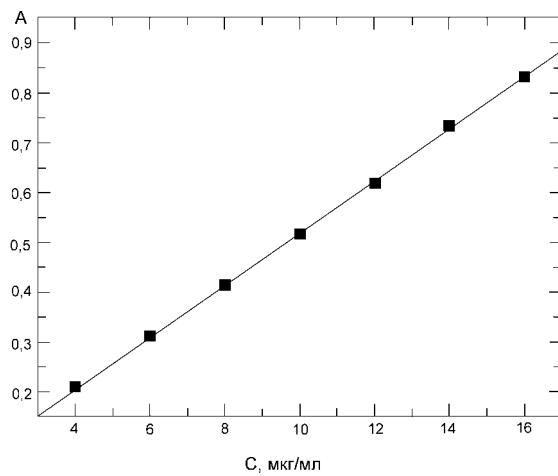


Рис. 3. Лінійна залежність поглинання від концентрації хлорогенової кислоти у нормалізованих координатах.

Правильність, прецизійність та лінійність підтверджено на модельних сумішах препарату методом “закладено- знайдено”. Результати представлені у табл. 2 і 3.

Як видно з даних табл. 2, 3, правильність, прецизійність та лінійність на модельних сумішах препарату методом “закладено- знайдено” підтверджуються.

ВИСНОВКИ

1. Розроблено якісні методики аналізу оригінального препарату, що містить бурштинову кисло-

Таблиця 3

Метрологічні характеристики лінійної залежності площин піку від концентрації бурштинової кислоти

Параметри	Значення	Вимоги 1	Вимоги 2	Заключення
B	1,01425			
S _B	0,00807			
A	-0,16778	$\leq 1,895 \times S_a = -1,5477 $	$\leq 5,1 $	вітримуються за 1 критерієм
S _A	0,81673			
RSD ₀	0,31401			
RSD _{0/B}	0,3096	$\leq 1,27 $		вітримуються
r	0,99978	$> 0,99236 $		вітримуються

ту та екстракт ехінацеї пурпурової, які дозволяють вірогідно ідентифікувати діючі речовини.

2. Для діючих речовин розроблено методики їх кількісного визначення та проведено їх валідацію.

За валідаційними характеристиками: специфічність, правильність, прецизійність та лінійність наведені методики відповідають вимогам, встановленим ДФУ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". — 1-е вид. — Доп. 1. — Х.: РІРЕГ, 2004. — С. 187-214.
2. Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". — 1-е вид. — Доп. 2. — Х.: РІРЕГ, 2008. — С. 85-100.
3. Руководство по валидации методик анализа лекарственных средств / Под ред. Н.В.Юргеля, А.Л.Младенцева, А.В.Бурдейна и др. — М.: Медицина, 2007. — 48 с.
4. Goel V., Lovlin R., Chang C. et al. // Phytother. Res. — 2005. — Aug. 19 (8). — P. 689-694.
5. HPLC Columns Applications Notebook. Waters Corporation. — 2003. — P. 61.
6. Huntley A.L., Thompson Coon J., Ernst E. // Drug Saf. — 2005. — Vol. 28 (5). — P. 387-400.
7. Thin Layer Chromatography in Phytochemistry / Ed. Monika Aksmundzka-Hajnos, Joseph Sherma, Teresa Kowalska. — CRC Press Taylor & Francis Group, 2008. — P. 346.
8. Turner R.B., Bauer R., Woelkart K. et al. // N. Engl. J. Med. — 2005. — Jul. 28. — Vol. 353 (4). — P. 341-348.
9. Weber W., Taylor J.A., Stoep A.V. et al. // J. Altern. Complement. Med. — 2005. — Dec. 11 (6). — P. 1021-1026.
10. WHO Monographs on Selected Medicinal Plants. — 1999. — Vol. 1. — P. 125-135.

УДК 615.3.07:[582.998.16+547.461.4]:615.07

РАЗРАБОТКА МЕТОДИК СТАНДАРТИЗАЦИИ ПРЕПАРАТА, КОТОРЫЙ СОДЕРЖИТ ЯНТАРНУЮ КИСЛОТУ И ЭКСТРАКТ ЭХИНАЦЕИ ПУРПУРНОЙ

І.Е.Цокало, А.И.Зайцев

Разработаны методики идентификации и количественного определения действующих веществ: янтарной кислоты и экстракта эхинацеи пурпурной сухого, принятые для стандартизации препарата при промышленном производстве. Проведено валидацию разработанных методик. Подтверждена достоверность результатов.

UDC 615.3.07:[582.998.16+547.461.4]:615.07

DEVELOPMENT OF METHODS FOR STANDARDIZATION OF A MEDICINE CONTAINING SUCCINIC ACID AND ECHINACEAE PURPUREA DRY EXTRACT

I.Ye.Tsokalo, O.I.Zaytsev

The methods of identification and assay of such active substances as succinic acid and Echinaceae purpurea dry extract used in standardization of a medicine in industrial production have been developed. Validation of the methods developed has been conducted. The consistency of the results has been confirmed.

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

УДК 615.225.2:543.062.061:543.544:543.42

СПРЯМОВАНИЙ ХІМІКО-ТОКСИКОЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНОГО МАТЕРІАЛУ НА КАПТОПРИЛ

З.В.Шовкова, В.В.Болотов, С.І.Мерзлікін, Л.Ю.Клименко

Національний фармацевтичний університет

Розроблено схему спрямованого дослідження біологічного матеріалу на каптоприл з детальним викладенням методик ізолювання каптоприлу, очищення витяжок із біологічного матеріалу від співекстрактивних речовин, виявлення та кількісного визначення препарату у біологічному матеріалі.

Неспинне розширення асортименту лікарських засобів, у тому числі і сильнодіючих, що пропонуються на фармацевтичному ринку України, робить розробку методів хіміко-токсикологічного та криміналістичного аналізу актуальною задачею токсикологічної хімії.

На теперішній час лікарські засоби для лікування захворювань серцево-судинної системи і, зокрема, антигіпертензивні препарати посідають одне з провідних місць на ринку лікарських препаратів. Як наслідок, летальні випадки при прийомі зазначених препаратів зустрічаються досить часто [9, 10, 11, 14-16].

Каптоприл як перший препарат у своїй підгрупі антигіпертензивних засобів (інгібтори АПФ) має ряд переваг у порівнянні з іншими препаратами-аналогами. Однак є повідомлення про смертельні випадки внаслідок його застосування [8-16].

Відомості про систематичне хіміко-токсикологічне дослідження каптоприлу в літературі відсутні, що зумовило необхідність розробки схеми дослідження біологічного матеріалу на каптоприл.

Експериментальна частина

Розробку схеми спрямованого дослідження біологічного матеріалу на каптоприл проводили на модельних сумішах препарату з кров'ю, сечею та печінкою, що не зазнала гнилісних змін, взятою від трупа людини, яка загинула від травм. Для цього до 10 г подрібненої печінки або до 10 мл крові або сечі додавали 1,00 мл розчину каптоприлу в воді очищений (2000 мкг препарату), ретельно перемішували і залишали на добу. Готовали також контрольні суміші з розчинником (вода очищена), дослідження яких проводили паралельно з основними.

Кількість каптоприлу, що використовували для проведення модельних дослідів, була розрахована,

виходячи з даних наукової літератури щодо кількості препарату в органах і тканинах людини при смертельних отруєннях [14-16].

На першому етапі досліджень проводили ізолювання каптоприлу з біологічного матеріалу. Ізолювання каптоприлу із тканин печінки проводили за розробленою нами методикою (модифікований метод В.П.Крамаренка) [4, 5].

Методика ізолювання каптоприлу з крові. До 10 мл модельної суміші крові з каптоприлом додавали 10 мл 1 М розчину кислоти хлористоводневої, перемішували та перевіряли за універсальним індикаторним папером pH суміші (при необхідності по краплях додавали 6 М розчин кислоти хлористоводневої до pH = 2), залишали на 2 год при постійному перемішуванні. Суміш центрифугували (протягом 5 хв при 5000 об./хв), зливали надосадову рідину та тричі екстрагували сумішшю хлороформ — пропанол-2 (8:2) порціями по 20 мл. Отримані витяжки (“кислий” хлороформно-ізо-пропанольна витяжка) об’єднували, фільтрували через паперовий фільтр (“червона стрічка”) з 1 г натрію сульфатом безводним до мірної колби місткістю 50,0 мл та доводили об’єм хлороформом до позначки (V1).

Методика ізолювання каптоприлу з сечі. До 10 мл модельної суміші сечі з каптоприлом додавали 0,1 М розчин кислоти хлористоводневої до pH = 2 і тричі екстрагували сумішшю хлороформ — пропанол-2 (8:2) порціями по 20 мл. Отримані витяжки (“кислий” хлороформно-ізо-пропанольна витяжка) об’єднували, фільтрували через паперовий фільтр (“червона стрічка”) з 1 г натрію сульфатом безводним до мірної колби місткістю 50,0 мл та доводили об’єм хлороформом до позначки (V1).

Ідентифікацію каптоприлу проводили методом ТШХ на хроматографічних пластинах “Sorbfil” ПТСХ-ІІВ (силікагель СТХ-1ВЕ, тип підложки — ПЕТФ, зв’язуюча речовина — силіказоль, фракція — 8+12 мкм, товщина шару — 100 мкм).

Хроматографування проводили в камері об’ємом 500 см³, в яку вносили 50 мл систем розчинників. Камеру насищували протягом 30 хв. Довжина шляху пробігу розчинників становила 5 см.

Для ідентифікації каптоприлу використовували по 100 мкл отриманих хлороформних витяжок. У випадку негативного результату по 1/10 частині отриманих хлороформних витяжок випаровували током холодного повітря до об'єму 0,3-0,5 мл і по 100 мкл згущених витяжок використовували для ідентифікації каптоприлу [1].

При виконанні спрямованого дослідження біологічного матеріалу на каптоприл проводили переднє ТШХ-дослідження в системі розчинників толуен — метанол — кислота ацетатна концентрована (9:1:1). Попередньо пластину елюювали в хлороформі з метою очистки від співекстрактивних речовин.

Пластину проявляли 2% розчином 5,5'-дитіобіс(2-нітробензойної кислоти) в метанолі, pH якого доведено до 8, та спостерігали плями жовтого кольору ($R_f = 0,60$). Ідентифікацію проводили в присутності "свідка" — каптоприлу (концентрація 1 мг/мл).

За умов позитивного результату проводили ТШХ-очистку отриманої витяжки, після чого проводили підтвердуючі дослідження методом ВЕРХ та реакційної ТШХ.

Кількісне визначення каптоприлу проводили за спектрофотометричною [3], фотоколориметричною [6] та ВЕРХ-методиками [7] в 20 мл (V_2) отриманих витяжок. Дослідження методом ВЕРХ проводили після очистки отриманих витяжок за методом ТШХ.

ТШХ-очистка витяжок із об'єктів біологічного походження, що містять каптоприл. Брали 40% від загального об'єму отриманої витяжки і вносили в порцелянову чашку та видаляли органічний розчинник током холодного повітря. Сухий залишок розчиняли у 0,5 мл хлороформу та кількісно наносили на лінію старту хроматографічної пластини "Sorbfil" ПТСХ-ІІВ смугою ширину 2 см. Поряд наносили 10 мкл стандартного хлороформного розчину каптоприлу (концентрація 1 мкг/мкл).

Пластину елюювали в хлороформі з метою очистки від співекстрактивних речовин — один раз або, за необхідності, двічі. За цих умов каптоприл залишається на лінії старту, а співекстрактивні речовини мігрують до лінії фінішу.

Після висушування пластину елюювали в системі розчинників толуен — метанол — кислота ацетатна концентрована (9:1:1), висушували, проявляли смугу "свідка" 2% розчином 5,5'-дитіобіс(2-нітробензойної кислоти) в метанолі, pH якого доведено до 8 розчином амоніаку, та спостерігали пляму жовтого кольору з $R_f = 0,60$.

За допомогою скальпеля навпроти плями "свідка" з пластини ретельно знімали сорбент з площею 3 см × 1 см у скляний флакон. У флакон додавали 10 мл 0,01 М розчину кислоти хлористоводневої та струшували протягом 5 хв, після чого фільтрували через фільтр ("червона стрічка") до мірної колби місткістю 10,0 мл, нейтралізували 10% роз-

чином натрію гідроксиду (pH = 7) та доводили об'єм розчину через фільтр водою очищеною до позначки.

Методика дослідження елюату методом реакційної ТШХ [2]. Елюат (5 мл), отриманий в ході ТШХ-очистки, переносили в дільницу лійку та екстрагували сумішшю хлороформ — пропанол-2 (8:2) об'ємом 10 мл. Отриману витяжку збиралі через паперовий фільтр ("червона стрічка") з 1 г натрію сульфатом безводним до мірної колби місткістю 10,0 мл, доводили об'єм хлороформом до позначки (очищена витяжка).

На лінію старту хроматографічної пластини наносили в дві точки по 100 мкл очищеної витяжки і в одну з точок вводили 0,6% розчин гідрогену пероксиду. Поряд наносили по 10 мкл стандартного хлороформного розчину каптоприлу (концентрація 1 мг/мл) і стандартного метанольного розчину каптоприлу дисульфіду (концентрація 1 мг/мл) у точки.

Після висушування проб при кімнатній температурі пластину елюювали в системі розчинників толуен — метанол — кислота ацетатна концентрована (9:1:1).

Після елюювання пластину висушували і обробляли сумішшю 15% розчину феруму (ІІІ) хлориду і 1% розчину калію гексаціаноферату (ІІІ) (1:1). При цьому утворювалися плями, забарвлені в синій колір; R_f плям каптоприлу і каптоприлу дисульфіду становили 0,60 і 0,36 відповідно. Величина відношення R_f другої і першої плям становила 0,60. Пляма каптоприлу забарвлюється миттєво. Забарвлення плями каптоприлу дисульфіду розвивається поступово протягом 5-10 хв.

Результати та їх обговорення

Запропоновано схему спрямованого дослідження біологічного матеріалу на каптоприл (схема).

Запропоновані методики ідентифікації каптоприлу методом ТШХ та реакційної ТШХ дозволяють виявити 0,2 мкг каптоприлу в пробі.

Запропонована методика ТШХ-очистки дозволяє виділити з пластини не менше як 90% препарату [3].

Кількість каптоприлу в наважці біологічного матеріалу X (мкг/10 г) рекомендовано розраховувати за наступною формулою:

$$X = \frac{C \cdot V_1 \cdot V_3}{V_2},$$

де: C — концентрація каптоприлу в розчині, що аналізується, мкг/мл; V_1 — об'єм хлороформної витяжки, отриманої з наважки біологічного матеріалу, мл; V_2 — об'єм хлороформної витяжки, взятої для аналізу, мл; V_3 — об'єм мірної колби, мл.

Застосування вперше запропонованого комплексу методик дозволить ефективно, експресно та специфічно ідентифікувати та кількісно визнати каптоприл у витяжках із об'єктів біологічно-

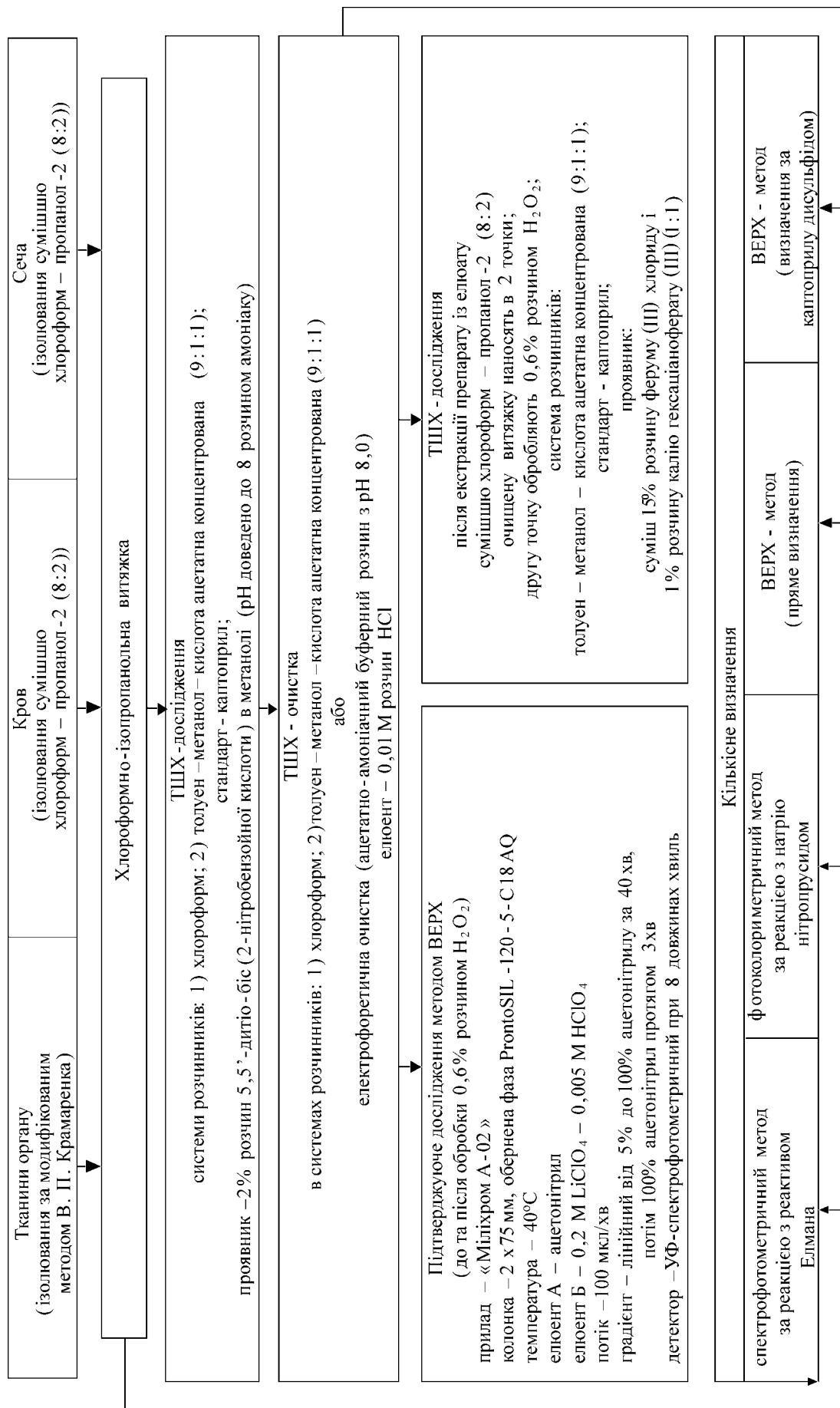


Схема спрямованого аналізу біологічного матеріалу на каптопріл.

го походження, що, в свою чергу, дозволить фіксувати випадки гострих та смертельних отруєнь зазначенним препаратом.

Запропоновані методики ідентифікації та кількісного визначення не дозволяють виявити каптоприл при прийомі середньої терапевтичної дози, через що неможливо зробити хибнотпозитивний висновок про отруєння капторилом.

Експерт може обирати методику кількісного визначення каптоприлу в залежності від наявності

у нього відповідного обладнання та мети дослідження.

ВИСНОВКИ

Запропоновано схему спрямованого дослідження біологічного матеріалу на каптоприл з детальним викладенням методик ізоляції каптоприлу, очищення витяжок із біологічного матеріалу від співекстрактивних речовин, виявлення та кількісного визначення препарату у біологічному матеріалі.

ЛІТЕРАТУРА

1. Болотов В.В., Шовкова З.В., Мерзлікін С.І. // Фармац. журн. — 2007. — №1. — С. 54-58.
2. Болотов В.В., Шовкова З.В., Мерзлікін С.І. / Акт. питання фарм. та мед. науки та практики: зб. наук. ст. — Запоріжжя: Вид-во ЗДМУ, 2007. — Вип. ХХ. — С. 276-277.
3. Болотов В.В., Шовкова З.В., Мерзлікін С.І., Клименко Л.Ю. // ЖОФХ. — 2007. — Т. 5, вип. 4 (20). — С. 63-66.
4. Доерфель К. Статистика в аналитической химии / Пер. с нем. — М.: Мир, 1969. — 223 с.
5. Шовкова З.В., Болотов В.В., Мерзлікін С.І., Клименко Л.Ю. // Запорож. мед. журн. — 2008. — №5. — С. 148-150.
6. Шовкова З.В., Болотов В.В., Мерзлікін С.І. / Стан, перспективи судово-токсикол. служби та наук. досліджень: матер. наук.-практ. конф. за міжнар. участю, 9-10 листоп. 2005 р., Харків. — Х.: Вид-во НФаУ, 2005. — С. 33-34.
7. Шовкова З.В., Мерзлікін С.І., Болотов В.В. // Вісник фармації. — 2006. — №3 (47). — С. 31-34.
8. Augenstein W.L., Kulig K.W., Rumack B.H. // J. Am. Med. Asso. — 1988. — Vol. 259. — P. 3302-3305.
9. Chodorowski Z., Anand J.S., Waldman W. // Przegl Lek. — 2003. — Vol. 60 (4). — P. 233-235.
10. Jonsson A., Holmgren P., Ahlner J. // Forensic Sci. Int. — 2004. — Vol. 143. — P. 53-59.
11. Lahti R.A., Vuori E. // Forensic Sci. Int. — 2003. — Vol. 136. — P. 35-46.
12. Lechleitner P., Dzien A., Haring D., Glossmann H. // Toxicol. — 1990. — Vol. 64. — P. 325-329.
13. Park H., Purnell G.V., Mirchandani H.G. // Clin. Tox. — 1990. — Vol. 28. — P. 379-382.
14. Rogde S., Hougen H.P., Poulsen K. // Forensic Sci. Int. — 1996. — Vol. 80. — P. 211-219.
15. Worm K., Steentoft A., Christensen H. // Ugeskr. Laeger. — 1988. — Vol. 150. — P. 1039-1043.
16. Worm K., Steentoft A. // Ugeskr. Laeger. — 1994. — Vol. 156. — P. 3039-3043.

УДК 615.225.2:543.062.061:543.544:543.42

НАПРАВЛЕННЫЙ ХИМИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ БИОЛОГИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА НА КАПТОПРИЛ

З.В.Шовкова, В.В.Болотов, С.И.Мерзликин, Л.Ю.Клименко
Разработана схема направленного исследования биологического материала на каптоприл с детальным изложением методик изолирования каптоприла, очистки вытяжек из биологического материала от соэкстрактивных веществ, обнаружения и количественного определения препарата в биологическом материале.

UDC 615.225.2:543.062.061:543.544:543.42

THE CHEMICAL AND TOXICOLOGICAL ANALYSIS OF THE BIOLOGICAL MATERIAL DIRECTED TO CAPTOPRIL

Z.V.Shovkova, V.V.Bolotov, S.I.Merzlikin, L.Yu.Klimenko
The scheme of analysis of the biological material directed to captopril with a detailed description of captopril isolation methods, purification methods of extracts from the biological material from co-extractive substances, detection and quantitative determination of a medicine in the biological material has been developed.

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

УДК 582.736:582.739:54.061.062

ДОСЛІДЖЕННЯ ХІМІЧНОГО СКЛАДУ РОСЛИН РОДУ FABACEAE – PHASEOLUS L.

С.В.Ковалев, В.М.Ковалев, О.М.Безугла, О.В.Демешко, С.В.Романова

Національний фармацевтичний університет
Інститут рослинництва ім. В.Я.Юр'єва УААН

У траві квасолі багатоквіткової визначено кількісний вміст фенольних сполук ($3,64\pm0,09\%$), флавоноїдів ($2,78\pm0,12\%$), гідроксикоричних кислот ($2,50\pm0,13\%$), поліфенольних сполук ($3,68\pm0,12\%$), аскорбінової ($0,023\pm0,001\%$) та органічних ($1,12\pm0,02\%$) кислот.

Продовжуючи фітохімічне вивчення рослин роду квасоля, ми звернули увагу на квасолю багатоквіткову (*Phaseolus multiflorus* Milld.) родини бобові (Fabaceae), яка у хімічному аспекті практично не досліджена. Рід квасоля (*Phaseolus* L.) родини бобові (Fabaceae) у світовій флорі об'єднує понад 240 видів рослин, з яких 20 — культивують, інші дикорослі поширені переважно у тропічних країнах [1, 7]. У теперішній час на території країн СНД введені у культуру 5 видів та близько 60 сортів квасолі, насіння яких використовується у харчовій промисловості. Найбільш розповсюдженими видами є квасоля звичайна (*Phaseolus vulgaris* L.), квасоля багатоквіткова (*Phaseolus multiflorus* Milld.), квасоля золотиста (*Phaseolus aureus* (Roxb.) Piper.), квасоля лімська (*Phaseolus lunaris* L.), квасоля гостролиста (*Phaseolus acutifolius* L.), квасоля кутаста (*Phaseolus angularis* Wild.), квасоля рисова (*Phaseolus calcaratus* Roxb.). Квасоля багатоквіткова — рослина, яка в'ється, зустрічається у Мексиці та Гватемалі. Квасоля — цінна високобілкова культура, яка має багатобічне використання у народному господарстві. Насіння та боби використовують у харчовій промисловості, тому що вони є джерелом незамінних амінокислот. Амінокислотний аналіз виявив високий вміст аспарагінової кислоти, серину, треоніну, лейцину, аргініну. Встановлено, що амінокислоти, які містять сірку, є першими лімітуючими кислотами після триптофану та треоніну [6, 9]. Крім білків та амінокислот, у насінні та оплоднях знайдені вітаміни A, B₁, E, C [13]. Зі сполук, які містять азот, знайдені та виділені бетайн та алантойн-(5-уреїдоімідазолідин-2,4-діон) [10, 13]. Зі сім'ядолей виділили пектин, який являє собою β -1-4-D-гідроксигалактуронову кислоту. Продукт його гідролізу —

гідроксигалактуронову кислоту та невеликої кількості нейтральних цукрів [15]. У насінні квасолі звичайної знайдені K, Ca, P, Fe, Mn, Cu, S, Mg, сліди Co, Ni, J, у незначній кількості Se. Співвідношення натрію і калію у зелених бобах квасолі складає 1:150. За вмістом міді та цинку квасоля перевищує більшість овочів [14, 16].

У надземній частині різних видів та сортів квасолі виявлені флавоноїди та кумарини. З листків квасолі звичайної виділені 3-глюкуроніди кверцетину та кемпферолу, ізокверцетин, кемпферол, робінін [5, 11, 13]. У рослинах роду квасоля знайдені апігенін, лютеолін, кверцетин, рутин, мірицетин, дайдзейн та куместрол. За даними літературних джерел з рослин роду квасоля виділили астрагалозид, ізомірицитрин, кемпферол-3-ксило-глюкозид, ізофлавони, ізофлаванони, куместані та птерокарпани [10, 13]. Виділені та ідентифіковані хінна, корична, шикімова, хлорогенова, п-кумарова, кавова та неохлорогенова кислоти. За допомогою газорідинної хроматографії виявлені бурштинова, глюконова, треонова, 2-C-оксиметилпентанова кислоти та спирт інозит [19].

У народній медицині використовують стулки квасолі при ревматизмі та набряках ниркового та серцевого походження. Лушпиння квасолі входить до зборів, рекомендованих при лікуванні подагри, сечокам'яної хвороби та циститів. Відвар лушпиння корисний при піелонефриті та гломерулонефриті. У суміші з листками чорниці використовують при хронічному панкреатиті та гіпертонічній хворобі. Есенція цілої рослини, зібраної після дозрівання плодів, використовується у гомеопатії [7, 12, 17].

Найбільше значення квасоля має при лікуванні цукрового діабету, що зумовлений абсолютною або відносною недостатністю в організмі людини інсуліну, який продукується β -клітинами підшлункової залози. Недостатність інсуліну призводить до порушення всіх обмінних процесів у організмі, в першу чергу, вуглецевого, викликає патологічні зміни у різноманітних органах і тканинах. В основі лікування хворих на цукровий діабет є нормаліза-

Таблиця 1

Якісний аналіз фенольних сполук трави квасолі багатоквіткової

Група БАР	Методика аналізу	Результати спостережень	Висновки
Кумарини	ПХ хлороформної, етилацетатної фракцій після реакції з йодисто-водневою кислотою у системі хлороформ-формамід (9:1) із вірогідним зразком кумарину	Блакитне, синьо-блакитне забарвлення, значення R_f випробуваного зразка відповідає R_f стандартного зразка	Присутні
Гідроксикоричні кислоти	ПХ, ТШХ етилацетатної та водної фракцій	У фільтрованому УФ-свіtlі (354 нм) блакитна, зелено-блакитна флуоресценція	Присутні
Флавоноїди	Ціанідинова реакція у модифікації Бріанта	Жовтогарячо-рожеве забарвлення водної та октанольної фаз	Присутні
	Реакція із 2% спиртовим алюмінію хлоридом	Жовте забарвлення розчину та яскраво-жовта флуоресценція в УФ-свіtlі	Присутні
Поліфенольні сполуки	Реакція з розчином заліза (III) хлоридом	Темно-зелене забарвлення розчину	Група танінів, які конденсуються

ція порушені вуглецевого обміну речовин, усунення цукру з сечі, зниження його рівня у крові. Основні методи лікування — введення інсуліну, застосування гіпоглікемічних засобів, дієта [7, 8, 12, 17, 18].

Раніше на кафедрі фармакогнозії Національного фармацевтичного університету був отриманий з трави квасолі звичайної сумарний комплекс БАР “Гліфазин”, який виявляє виражену гіпоглікемічну дію і використовується для лікування легкої та середньої важкості форм цукрового діабету. Вивчений хімічний склад, встановлено, що відповідальними за гіпоглікемічну дію є флавоноїди.

Для розширення сировинної бази та можливості використання інших видів квасолі та отримання засобу гіпоглікемічної дії вивчили надземну

частину (траву) квасолі багатоквіткової (*Phaseolus multiflorus Milld.*).

Метою даної роботи стало визначення кількісного вмісту фенольних сполук, аскорбінової та органічних кислот у траві квасолі багатоквіткової.

Матеріали та методи Сировину вирощували та заготовляли на базі дослідного господарства “Елітне” Українського науково-дослідного інституту рослинництва, селекції та генетики ім. В.Я.Юр’єва у 2006-2007 роках. Аналіз даної сировини проводився відповідно [2-4].

Результати та їх обговорення

Для проведення якісних реакцій на різноманітні групи біологічно активних речовин готовили водні та спирто-водні витяжки з трави квасолі багатоквіткової. Для цього 100,0 г подрібненої

Таблиця 2

Метрологічні характеристики визначення кількісного вмісту деяких груп БАР у траві квасолі багатоквіткової

m	n	X_i	\bar{X}	S^2	\bar{S}	Довірчий інтервал	$\bar{\epsilon}$, %
1	2	3	4	5	6	7	8
Гідроксикоричні кислоти							
5	4	2,50	2,50	0,01009	0,044922	2,50±0,13	4,99
		2,51					
		2,51					
		2,49					
		2,45					
Флавоноїди							
5	4	2,78	2,78	0,01007	0,044884	2,78±0,12	4,49
		2,79					
		2,79					
		2,77					
		2,78					

Продовження табл. 2

1	2	3	4	5	6	7	8
Поліфенольні сполуки							
5	4	3,68	3,68	0,01004	0,044814	3,68±0,12	3,39
		3,69					
		3,69					
		3,67					
		3,68					
Аскорбінова кислота							
5	4	0,023	0,023	0,0000001	0,000145	0,023±0,001	2,74
		0,024					
		0,023					
		0,023					
		0,023					
Фенольні сполуки							
5	4	3,64	3,64	0,00505	0,031783	3,64±0,09	2,427
		3,65					
		3,65					
		3,63					
		3,64					
Органічні кислоти							
5	4	1,14	1,12	0,0002522	0,007103	1,12±0,02	2,57
		1,13					
		1,12					
		1,11					
		1,11					

сировини екстрагували водою та 70% спиртом у перколоаторі при співвідношенні сировина — екстрагент 1:15. Спирто-водні витяжки випаровували під вакуумом до 100 мл водного залишку та поступово обробляли хлороформом, етилацетатом, н-бутанолом. Отримані витяжки використовували для хроматографічного і фітохімічного аналізу на вміст різних груп БАР. Результати якісного аналізу фенольних сполук трави квасолі багатоквіткової наведені у табл. 1.

Хроматографування спирто-водніх витяжок проводили у системах н-бутанол — оцтова кислота — вода (4:1:2) — I напрямок, 15% оцтова кислота — II напрямок. Аналізуючи якісний склад фенольних сполук, необхідно відмітити те, що вони представлені флавоноїдами, кумаринами та фенолкарбоновими кислотами. Так, за допомогою паперо-

вої хроматографії (ПХ) знайдено 18 речовин фенольної природи, з яких 13 віднесені до флавоноїдів, 2 — до кумаринів, 3 — до гідроксикоричних кислот. Метрологічні характеристики кількісного визначення БАР наведені у табл. 2.

ВИСНОВКИ

1. Проведено визначення кількісного вмісту у траві квасолі багатоквіткової фенольних сполук. Вміст флавоноїдів складає 2,78±0,12%, гідроксикоричних кислот — 2,50±0,13%, фенольних сполук — 3,64±0,09%, поліфенольних сполук — 3,68±0,12%, аскорбінової кислоти — 0,023±0,001%, органічних кислот — 1,12±0,02%.

2. Наведені дані використані для стандартизації досліджуваної сировини. 3. Трава квасолі багатоквіткової є перспективною лікарською рослиною і потребує подальшого дослідження.

ЛІТЕРАТУРА

- Бобров Е.Г. Род Фасоль - *Phaseolus*. В кн.: М.-Л. "Флора СССР". — 1948. — Т. 13. — С. 534-538.
- Государственная фармакопея СССР: Вып. 2. Общие методы анализа лекарственного растительного сырья / МЗ СССР, 11-е изд., доп. — М.: Медицина, 1989. — С. 257.

3. Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
4. Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — Доп. 1. — 2004. — 520 с.
5. Ковалев С.В., Ковалев В.Н., Седова А.Б., Хиля В.П. Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики: Зб. наук. статей. — Вип. XII, Т. III. — Запоріжжя: Вид-во ЗДМУ, 2004. — С. 205-208.
6. Ковалев С.В., Куцанян А.С., Дмитриевский Д.И. и др. // Вісник фармації. — 2008. — №2(54). — С. 80-82.
7. Мазнєв Н. Енциклопедия лекарственных растений. — 3-е изд., испр. и доп. — М.: Мартин, 2004. — 496 с.
8. Пат. №29740 Україна. Гіпоглікемічний засіб у формі ректальних супозиторіїв / А.С.Куцанян, С.В.Ковалев, О.Г.Ситник та ін. — Заявл.: 28.09.2006. — Опубл.: 25.01.2008. — Бюл. №2/2008.
9. Barra A., Baldovini N., Loiseau A.-M. et al. // Food Chemistry. — 2007. — Vol. 101, №3. — P. 1279-1284.
10. Beninger C.W., Hosfield G.L. // J. Agric. Food Chem. — 2003. — Vol. 51. — P. 7879-7883.
11. Cardador-Martinez A., Loarca-Pinang G., Oomahn B.D. // J. Agric. Food Chem. — 2002. — Vol. 50. — P. 6975-6980.
12. Del Prato S., Bianchi C., Marchetti P. // Diabetes/metabolism Res. and Rev. — 2007. — Vol. 23, №7. — P. 518-527.
13. Gonzalez de Mejia E., Valdez-Vega M.C., Reynoso-Camacho R., Loarca-Pina G. // Plant Foods Human Nutr. — 2005. — Vol. 60. — P. 137-145.
14. Korus J., Gumul D., Achremowicz B. // EJPAU. — 2006. — Vol. 9 (1), №10. — P. 15-18.
15. Odagiu A., Porca M. // J. of Central Eur. Agric. — 2002. — Vol. 4, №1. — P. 14-22.
16. Oomah D., Cardador-Martinez A., Loarca-Pina G. // J. Sci. Food Agric. — 2005. — Vol. 85, №6. — P. 935-942.
17. Paredes M.C., Becerra V.V., Tay J.U. // Chilean J. Agric. Res. — 2009. — Vol. 69, №4. — P. 486-495.
18. Permender R., Hema Ch., Sushila R. et al. // Current Nutrition & Food Sci. — 2010. — Vol. 6, №3. — P. 161-175.
19. Reynoso-Camacho R., Ramos-Gomez M., Loarca-Pina G. // Advances in Agricultural and Food Biotechnol. — 2006. — P. 217-236.

УДК 582.736:582.739:54.061.062

ИССЛЕДОВАНИЕ ХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА РАСТЕНИЙ РОДА FABACEAE — PHASEOLUS L.

С.В.Ковалев, В.Н.Ковалев, О.Н.Безуглай, О.В.Демешко, С.В.Романова

В траве фасоли многоцветковой определено количественное содержание фенольных соединений ($3,64\pm0,09\%$), флавоноидов ($2,78\pm0,12\%$), гидроксикирничных кислот ($2,50\pm0,13\%$), полифенольных соединений ($3,68\pm0,12\%$), аскорбиновой ($0,023\pm0,001\%$) и органических ($1,12\pm0,02\%$) кислот.

UDC 582.736:582.739:54.061.062

ANALYSIS OF THE CHEMICAL COMPOSITION OF FABACEAE PLANTS — PHASEOLUS L.

S.V.Kovalev, V.M.Kovalev, O.M.Bezugla, O.V.Demeshko, S.V.Romanova

The quantitative analysis of phenolic compounds ($3,64\pm0,09\%$), flavonoids ($2,78\pm0,12\%$), hydroxycinnamic acids ($2,50\pm0,13\%$), polyphenolic compounds ($3,68\pm0,12\%$), ascorbic ($0,023\pm0,001\%$) and organic ($1,12\pm0,02\%$) acids in *Phaseolus multiflorus* grass has been carried out.

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

УДК 615.322:577.127.4:54.061/.062

АНАЛІЗ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ ТА ПРЕПАРАТІВ ЗА СТАНДАРТАМИ ЛЮТЕОЛІНУ ТА ЦИНАРОЗИДУ

Н.В.Попова, Н.Ф.Маслова, С.І.Діхтярьов, В.І.Литвиненко

Національний фармацевтичний університет
ДП “Державний науковий центр лікарських засобів”

Проведений аналіз застосування стандартних зразків лютеоліну і цинароциду в фармакопейному аналізі ряду країн. Узагальнені дані про властивості цих сполук. Показано, що визначення тотовності та вмісту суми флавоноїдів у перерахунку на лютеолін та цинароцид можна проводити хроматоспектрометричним, спектрофотометричним і ВЕРХ методами. Показана перспектива використання якісних ФСЗ лютеоліну і цинароциду у фармакопейному аналізі ЛРС.

У фармацевтичному аналізі багатьох фітопрепаратів в останні роки все ширше використовують стандартні зразки речовин, які характеризуються сталістю хімічного складу. Якість цих фармакопейних стандартних зразків (ФСЗ) встановлюють за допомогою комплексу фізико-хімічних методів [16, 21, 41]. В оцінці якості лікарської рослинної сировини і препаратів рослинного походження застосовують близько 50 стандартних зразків. Серед стандартних зразків флавоноїдної природи слід згадати: кверцетин, гіперозид, рутин, лікуразид, ізосалітур-позид, гесперидин, піностробін, силібін, силідіанін, диквертин, байкалін, лютеолін, лютеолін-7-глюкозид та ін. [17, 4, 5, 8, 10, 14, 21, 22, 23].

Лютеолін, його глікозиди та похідні широко розповсюджені в рослинному світі, у тому числі серед лікарських рослин, які використовуються як лікарські засоби при різних захворюваннях [17, 24, 38, 44, 34, 33]. З наведених стандартних зразків флавоноїдів лютеолін та цинароцид часто використовують в аналізі лікарської рослинної сировини та препаратів з неї (приклади аналізу наведені у табл. 1).

Одним з перших вітчизняних лікарських препаратів противірусної дії на основі похідних лютеоліну та інших флавоноїдів з листків верби гостролистої є препарат “Саліфозид” [9]. Для контролю якості сировини і препаратів використовують стандартні зразки лютеоліну (ФС 42-2970-93) і 7-О-глюкозид лютеоліну або цинароциду (ФС 42-3150-95), які вперше були виділені з цієї сировини [25].

Фізико-хімічні властивості лютеоліну та лютеолін-7-глюкозиду

При проведенні якісного, хроматографічного і кількісного аналізу лютеолін-вмісної лікарської рослинної сировини використовують різні фізико-хімічні параметри лютеоліну і його похідних, характеристика яких наведена в таблицях 2, 3, 4, 5 [4, 5, 8, 32, 35, 42, 43, 34, 41].

Спектр протонного магнітного резонансу 4% розчину ФСЗ лютеоліну в диметилсульфоксиді в області від 4,0 до 4,8 м.д. **Лютеолін ПМР (DMSO-D₆)**, (ppm) : 7.42 (dd, J = 8.2 Hz, J = 2.1 Hz, H-6'), 7.39 (d, J = 2 Hz, H-2'), 6.88 (d, J = 8.2 Hz, H-5'), 6.66 s (H-3), 6.43 (d, J = 1.8 Hz, H-8), 6.18 (d, J = 1.8, H-6). **Лютеолін 7-O-глюкопіранозид (цинароцид). ПМР** - 7.42 (2H, dd, J = 6.1 Hz, H-2', H-6'), 6.88 (d, J = 8.6 Hz, H-5'), 6.74 (2Hs H-3, H-8), 6.41 (d, J = 2 Hz, H-6), 5.05 (d, J = 7.4, H-1'), 3.72 (d, J = 8 Hz, H-5'), 3.1-3.6 m, 3 H, протони цукру.

Кількісний аналіз з використанням лютеоліну і його похідних

Кількісну оцінку вмісту лютеоліну у лікарській рослинній сировині та препаратах проводять різними методами: хроматоспектрофотометричним, спектрофотометричним, ВЕРХ та ін.

Хроматоспектрофотометричний метод

Головним активним флавоноїдним компонентом листків верби гостролистої є лютеолін-7-O-глюкопіранозид і супутні флавоноїди, які містяться в даній сировині в значній кількості [11, 24]. У зв'язку з цим В.Л.Шелюто із співроб. розробили хроматоспектрофотометричний метод кількісного визначення глікозиду лютеоліну в листках верби гостролистої і встановили, що в даній сировині міститься до 3,37% глікозиду у перерахунку на суху сировину.

Траву ферули мінливої Ferula varia, род. Apioceae стандартизували за вмістом цинароциду [13]. Флавоноїди екстрагували із сухої трави 80% спиртом, концентрували витяжку до водного залишку. Цинароцид відокремлювали від інших речовин ТШХ на пластинках Сілуфолу УФ-254 у системі хлороформ — метанол — оцтова кислота 4 : 2 : 2.

Таблиця 1

Аналіз фармакопейної рослинної сировини за лютеоліном та його похідними

Рослинна сировина	Країна та фармакопейний аналіз
Flores Tanaceti, квітки пижмо [5]	ДФ Х1; суми флавоноїдів та фенолкарбонових кислот у перерахунку на лютеолін не менше 2,5%
Matricariae flos, ромашки квітки [8]	ДФУ; суми флавоноїдів не менше 1,0% у перерахунку на лютеолін 7-глюкозид
Chrysanthemi flos, хризантеми шовковицелистої квітки (або x. індійської квітки) [35]	Фармакопея Японії; ТШХ аналіз у порівнянні з лютеоліном
Arnica flos, арніки квітки [32]	ЄФ; ТШХ аналіз у порівнянні з лютеолін-7-глюкозидом
Cynarae folium, артишоку лист [32]	ЄФ; ТШХ аналіз у порівнянні з лютеолін — 7-глюкозидом
Ballotae nigrae herba, м'яточника чорного трава [32]	ЄФ; ТШХ аналіз у порівнянні з лютеолін — 7-7- лактатом, лютеолін — 7- (лактат - глюкозидом)
Chamomillae romanae flos, ромашки римської квітки [32]	ЄФ; ТШХ аналіз у порівнянні з лютеоліном

Таблиця 2

Фізико-хімічні властивості лютеоліну і його похідних

Речовина	Т.пл., °C	А пит.	Зовнішній вигляд
Лютеолін	325-328	від 750 до 802 при $\lambda = 353$ нм	дрібнокристалічний порошок ясно-жовтого із зеленкуватим відтінком кольору, при розтиранні електризується
Лютеолін-7-О-глюкозид	266-268	від 515 до 545 при $\lambda = 354$ нм	блідо-жовті голчасті кристали

Таблиця 3

Хроматографічна характеристика лютеоліну та цинарозиду

Речовина	Флюоресценція в УФ-світлі	Величина Rf*					
		C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
Лютеолін	Брунатна флюоресценція	0,80	0,06	0,90	0,79	0,72	0,82
Цинарозид	Брунатна флюоресценція	0,36	0,13				

* — Системи розчинників: С-1: н-бутанол — оцтова кислота — вода (4 : 1: 5); С-2: 15% оцтова кислота — вода; С-3: етилацетат мурашина кислота-вода (18 : 1 : 1); С-4: хлороформ — метанол — вода (16 : 9 : 2); С-5: оцтова кислота — вода — 36% HCl (30: 10 : 3); С-6: етилацетат — метанол — вода (200 : 33 : 27) [4, 18, 42, 44, 43, 41].

Таблиця 4

УФ-спектральна характеристика лютеоліну і цинарозиду

Речовина	Метанольний розчин	+ метилат натрію	+ хлорид алюмінію	A1C13 + HC1	+ ацетат натрію	+ ацетат натрію та борна кислота
Лютеолін	253, 268 (290), 348 нм	265, (330), 402 нм	274, (300), (329), 425 нм	275, 296, 356, 388 нм	271, (325), 390 нм	262, (301), 372, (430) нм
Лютеолін — 7-глюкозид	250, 345 нм	261, 323, 399 нм	271, 311, 409 нм	273, 355, 382 нм	266, 353, 403 нм	261, 378 нм

Таблиця 5

ІЧ-спектральна характеристика лютеоліну і цинарозиду

Речовина	Група				
	OH	C-H	C=O	ароматичні кільця	інші групи
Лютеолін	3490-3400 cm^{-1}	2923-2617 cm^{-1}	1650 cm^{-1}	1610-1490 cm^{-1}	1458, 1364, 1267 cm^{-1}
Лютеолін — 7-O-глюкозид	3421 cm^{-1}	2956-2854 cm^{-1}	1650 cm^{-1}	1603-1460 cm^{-1}	1379 cm^{-1} , 1261 cm^{-1} , 1174 cm^{-1} , 1122 cm^{-1} , 1075 cm^{-1}

Вміст цинарозиду в траві протягом усього періоду вегетації (травень-листопад) був у межах 1,35%–1,81%. Середній вміст цинарозиду, визначений для АНД, — не менше 1,0%.

Спектрофотометричний аналіз

Було проведено кількісне визначення спектрофотометричним методом суми флавоноїдів у перерахунку на цинарозид у новому засобі “Профем” [12]. Препарат у вигляді збору і поліекстракту складається з надземної частини панцерії шерстистої — *Panzerina lanata* (L.) Sojak, род. Lamiaceae, пагонів курильського чаю чагарникового — *Pentaphylloides fruticosa* (L.) O. Schwarz, род. Rosaceae і коренів вовчого тіла болотного — *Comarum palustre* L., род. Rosaceae. В рослинному зборі міститься 2,7–3,9%, а в поліекстракті сухому 10,7–11,2% суми флавоноїдів у перерахунку на цинарозид.

Для визначення суми флавоноїдів у перерахунку на лютеолін застосовують метод диференціальної спектрофотометрії, заснований на реакції комплексоутворення з розчином алюмінію хлориду і розчином натрію ацетату. Так, для цього був встановлений питомий показник поглинання комплексів розчину ФСЗ цинарозиду із хлористим алюмінієм і натрію ацетатом при аналітичній довжині хвилі (400 ± 2 нм), який складає $144,8\pm0,5$. Визначено, що в траві петрушки накопичується 3,25%, а в коренях — 1,05% суми флавоноїдів у перерахунку на цинарозид [28]. Схожий метод використовували для визначення вмісту флавоноїдів в екстракті “Секрет молодості” із суміші трави собачої кропиви, трави материнки, квітка календули, плодів глоду, кореня солодки і слані ламінарії [7, 9]. Вміст суми флавоноїдів у зразках препарату перебував у межах від 2,15 до 2, 20%.

Результати дослідження якісного і кількісного складу флавоноїдів у траві котовника звичайного *Nereta cataria* L. var. *citriodora* (Becker) Balb., род. Lamiaceae свідчать про накопичення 7-О-глюкозидів та глюкуронідів апігеніну та лютеоліну. Загальну суму флавоноїдів у шести різних зразках трави котовника визначали спектрофотометрично, сума лютеолінових похідних була в діапазоні від 0,30 до 0,46% від сухої маси сировини. [39].

Флавоноїдний склад надземної частини шоломниці байкальської представлений більш ніж 20 речовинами агліконової і глікозидної природи [14, 20, 26]. Серед агліконів ідентифіковані: хризин, байкалеїн, апігенін, лютеолін, скутелареїн, ізоскутелареїн, динатин, сальвігенін, картамідин, ізокартамідин. Названі аглікони здебільшого перебувають у формі О-глюкуронідів, які супроводжують 6- та 8-О-глюкуронідами та О-глюкозидами. Загальний вміст флавоноїдів у надземній частині, який встановлений спектрофотометрично, сягає 10–12%.

Високоефективна рідинна хроматографія

Поділ флавоноїдів шоломниці байкальської проведено на звернених фазах при елююванні су-

мішами ацетонітрил — вода або метанол — вода з невеликим вмістом фосфорної або оцтової кислоти [27]. Як стандартні речовини використані глюкуроніди лютеоліну, апігеніну, байкалеїну, скутелареїну, хрізину. Встановлено, що на приладі типу Міліхром найбільшу селективність мала рухлива фаза метанол — оцтова кислота — вода при градієнтному режимі зі зміною концентрації метанолу від 30 до 60%. Досліджувані флавоноїди мають інтенсивне поглинання в УФ-спектрах з максимумами при 320–380 нм і 240–280 нм, зокрема, при 270 ± 5 нм і 330 ± 5 нм. У результаті був досягнутий поділ 8 флавоноїдів, а частка лютеолін-7-O-глюкурониду у суміші флавоноїдів складає біля 5%.

АНД на листя м’яти перцевої контролем якості передбачається тільки за товарознавчими показниками та вмістом ефірної олії, а в препаратах м’яти якість оцінюється за вмістом флавоноїдів, тому необхідно було розробити відповідні методики контролю якості рослинної сировини. Вихідною сировиною були листки м’яти перцевої, ліпофільний комплекс яких був використаний у препараті “Меновален” у гранулах [1, 15, 28]. Дослідження проводилося з використанням екстрактів, отриманих з листків м’яти перцевої сорту “Прилуцька-6”, шляхом послідовної фільтраційної екстракції спочатку гарячим ($80\text{--}85^\circ\text{C}$) 96% етанолом (5 об’ємів з 1 частини маси сировини) (екстракт А), а потім гарячим 70% спиртом аналогічно (екстракт Б).

Ідентифікацію основних компонентів фенольної природи екстрактів проводили методами ТШХ і ВЕРХ. Кількісний вміст суми флавоноїдів спочатку визначали методом диференційної УФ-спектрофотометрії. У дослідженіх витяжках ідентифікували гесперидин (O-рутинозид гесперитину), гесперитин (5,7,4'-тригідрокси, 3'-метоксифлаванон), лютеолін, О-глюкозид лютеоліну, кавову і хлорогенову кислоти.

Сумарний вміст флавоноїдів у листках м’яти перцевої, визначений за допомогою ВЕРХ шляхом підсумовування площ піків, становить близько 1,0% в екстракті А і 1,8% — в екстракті Б або 2,8% у сировині, що співпадає з даними спектрофотометричного аналізу. При цьому враховується і вміст інших флавоноїдів, у тому числі похідних лютеоліну.

Вміст флавоноїдів у ліпофільному концентраті листків м’яти, який входить до препарату меновален, сягає 13–14% у перерахунку на суху речовину. Дані про вміст флавоноїдів у сировині, субстанції і методики визначення використані в розробці АНД на сировину, субстанцію і лікарську форму (гранули меновалену в капсулах) для ЗАТ НПЦ “Борщагівський ХФЗ”.

Дослідений якісний і кількісний склад флавоноїдів надземної частини зміголовника насального — *Dracocephalum rupestre*, род. Lamiaceae. Ідентифіковано дев’ять головних компонентів, се-

ред яких 5,7-дигідроксихромон, еріодиктіол, лютеолін, нарингенін, апігенін [40]. Кількісне визначення проводилося зі зверненою фазою високоефективною рідинною хроматографією з датчиком множинного фотодіоду (LC-PDA). Поділ компонентів було виконано на приладі Agilent XDB-C (18), стовпчик (150 мм × 4,6 мм i.d., 5 мкм) із градієнтним елююванням ацетонітилом і 0,5% водною оцтовою кислотою. Компоненти були ідентифіковані за часом утримання та УФ-спектрам, визначено кількісно LC-PDA при 260 нм. Результати свідчать, що цей метод можна успішно використовувати для перевірки якості *D. rupestre*.

Досліджено якісний і кількісний склад флавоноїдів надземної частини шавлії плебейської — *Salvia plebeia* R.Br, род. Lamiaceae методом високоефективної рідинної хроматографії з фотодіодним детектором. Виявлено, ідентифіковано і кількісно визначено сім сполук: лютеолін (0,12-0,24 мг/г), лютеолін-7-О-глюкозид (0,97-2,22 мг/г), непетин (0,52-1,22 мг/г), 7-О-глюкозид (1,56-3,48 мг/г), гомоплантагенін (2,18-5,75 мг/г), гіспідулін (0,80-1,67 мг/г) [36].

Флавоноїдний склад резеди жовтої *Reseda luteola* L., род. Resedaceae вивчали за допомогою методу ВЕРХ. Досліджено умови екстракції залежно від часу, температури і складу екстрагентів. Встановлено, що основними компонентами є лютеолін, О-глюкозид лютеоліну та 3',7-диглюкозид лютеоліну. Через 15 хв екстракції сумішшю метанол з водою витягнуто 0,448% лютеоліну, 0,357% О-глюкозиду лютеоліну і 0,233% лютеолін-3, 7-7-диглюкозиду [29].

Було проведено кількісне визначення і валідація методики в оцінці вмісту лютеоліну та апігеніну в сечі людини після перорального застосування таблеток з екстрактом хризантеми шовково-

вицелистої *Chrysanthemum morifolium*, род. Asteraceae. При цьому був запропонований та затверджений простий, селективний, точний метод за допомогою високоефективної рідинної хроматографії (RP-HPLC) для одночасного аналізу лютеоліну та апігеніну в сечі людини [37].

При дослідженні фенольних сполук надземної частини різних сортів перцю стручкового *Sapsicium annuum* з род. Solanaceae, районованих в Україні, виявлено та ідентифіковано ряд похідних лютеоліну, серед яких: лютеолін, лютеолін-7-глюкозид, лютеолін-7-апіоглюкозид (гравеобіозид), монацетилгравеобіозид і нове похідне лютеоліну — 8-С-кофеїл лютеоліну [19]. Встановлена кількість лютеоліну в зелених плодах перцю стручкового, вирощених у Туреччині за допомогою високоефективної рідинної хроматографії (RP-HPLC з DAD). У плодах без термічної обробки знаходили лютеоліну 46,00-0,76 мг/кг свіжої маси, а після термічної обробки (150°C протягом 15 хв) вміст лютеоліну знижувався до 29,96-0,96 мг/кг [31].

ВИСНОВКИ

- Проведений аналіз застосування похідних лютеоліну у фармакопейному аналізі ряду країн свідчить, що тотожність та якість лікарської рослинної сировини визначають за допомогою видів хроматографії у порівнянні зі ФСЗ лютеоліну.

- Узагальнені дані фізико-хімічних властивостей ФСЗ лютеоліну та цинарозиду, які використовують у фармакопейному аналізі ЛРС.

- Встановлено, що вміст флавоноїдів у переважанку на лютеолін та цинарозид можна визначати за допомогою хроматоспектрометричних, спектрофотометричних та ВЕРХ методів аналізу.

- Показана перспектива використання якісних ФСЗ лютеоліну та цинарозиду у фітохімічному аналізі ЛРС.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бовченко В.А., Рибаченко А.І., Литвиненко В.І. та ін. // Фармаком. — 2005. — №1. — С. 67-71.
2. Бондаренко О.В. Разработка и стандартизация промышленных технологий производства твердых лекарственных форм на основе валерианы лекарственной, мяты перечной и мелиссы: Автореф. дис. ... канд. фармац. наук. — Х. — 2008. — 20 с.
3. Гаврилин М.В., Сенченко С.П., Гусов Р.М. // Вопросы бiol., мед. и фарм. химии. — 2009. — №3. — С. 52-54.
4. Георгиевский В.П., Комисаренко Н.Ф., Дмитрук С.Е. Биологически активные вещества лекарственных растений. — Новосибирск: Наука, 1990. — 332 с.
5. Государственная фармакопея СССР. Вып. 2. Изд. XI. — М.: Медицина, 1989.
6. Гусов Р.М. // Фармация и фармац. химия. — 2007. — №3 — С. 197-198.
7. Дев'яткина І.А., Зюбр Т.П., Дудкін Р.В. // Вестник ВГУ. Сер. Хімія, біол., фармация. — 2005. — №1. — С. 166-169.
8. Державна фармакопея України. — 1-вид. доп. 3. — Х.: ДП "Укр. наук. фарм. центр якості лік. засобів", 2009. — 280 с.
9. Дудкін Р.В., Дев'яткина І.А., Бурова А.Е. // Вестник ВГУ. Сер. Хімія, біол., фармация. — 2005. — №1. — С. 170-174.
10. Запесочная Г.Г. Современное состояние и перспективы научных исследований в области фармации: Сб. тезисов. — Самара, 1996. — С. 128-130.
11. Зузук Б.М., Куцик Р.В., Недоступ А.Т. та ін. // Провизор. — 2005. — Вип. 15. — С. 16-18; Вип. 16. — С. 27-30; Вип. 17. — С. 31-36.

12. Карнопольцева Т.В., Чехирова Г.В., Асеева Т.А. // Хим.-фарм. журн. — 2009. — №10. — С. 44-46.
13. Котенко Л.Д., Маматханова М.А., Халилов Р.М. и др. // Химия растит. сырья. — 2009. — №4. — С. 151-154.
14. Куцик А.В., Середа А.В., Попова Т.П. та ін. // Фармаком. — 1998. — №2. — С. 18-20.
15. Петрик З.С., Вандышев В.В., Воронова Л.С. // Лекарственное растениеводство. Экспресс-информация. — 1988. — Вып. 2. — С. 6-7.
16. Петриченко В.М., Сухініна Т.В., Фурса Н.С. та ін. // Растит. ресурси. — 2002. — Вып. 2. — С. 104-109.
17. Попова Н.В., Литвиненко В.І., Діхтярьов С.І. // Фітотерапія, наук.-практ. часопис. — 2010. — №1. — С. 65-74.
18. Попова Н.В., Литвиненко В.И. Лекарственные растения мировой флоры. — Х.: СПДФЛ Мосякин В.Н., 2008. — 510 с.
19. Попова Н.В. Фитохимическое изучение растений рода перец стручковый: Автореф. дис. ... канд. фарм. наук. — Х., 1985. — 20 с.
20. Попова Т.П. Химическое и хемосистематическое изучение видов шлемника: Автореф. дис. ... канд. фарм. наук. — Х., 1984. — 28 с.
21. Сокольская Т.А., Даргаева Т.Д., Шемерянкина Т.Б. // Вопр. бiol., мед. и фарм. химии. — 2009. — №3. — С. 10-13.
22. Стецков В.В., Шелюто В.Л. // Химия природ. соед. — 1982. — №4. — С. 522.
23. Тулеуова Г.Х., Адекенов С.М. / Матер. междунар. науч.-практ. конф. "Фармация Казахстана: Интеграция науки, образования и производства" — Т. 1. — Чимкент, 2009. — С. 179-180.
24. Шелюто В.Л. Поиск биологически активных соединений производных γ-пирона и разработка нормативно-технической документации для создания и анализа препаратов на их основе: Автореф. дис. ... докт. фарм. наук. — М., 1988. — 42 с.
25. Шемерянкина Т.Б., Сокольская Т.А., Даргаева Т.Д. / Сб. тез. VII Междунар. симпоз. по фенол. соед. — М., 2009. — С. 286.
26. Шовковий А.В., Шеин А.Т., Попова Т.П. и др. // Провизор. — 1999. — №10. — С. 36-38.
27. Шовковий А.В. Розробка методів аналізу нових біологічно активних сполук у ряду похідних амінокислот для стандартизації лікарських засобів на їх основі: Автореф. дис. ... канд. фарм. наук. — Х., 1999. — 20 с.
28. Яцок В.Я., Сошикова О.В., Маркина Е.Г. / Университетская наука: теория, практика, инновации: Сб. тр. науч. конф. КГМУ и сессии Центрально-Черноземного научного центра РАМН. — Курск, 2008. — Т. 3. — С. 151-153.
29. Cristea D., Bareau I., Vilarem G. // Dyes and Pigments. — 2003. — Vol. 57, №3. — P. 267-272.
30. Crozier A., Jensen E., Leanc M.E.J. et al. // J. Chromatography. — 1997. — Vol. 761, №1-2. — P. 315-321.
31. Durucusu I., Tokusoglu O. // J. Biol. Sci. — 2007. — Vol. 10, №19. — P. 3410-3414.
32. European Pharmacopoeia. 6-th ed. — Strasbourg: Council of Europe, 2009. — 3308 p.
33. Flavonoids: Chemistry, Biochemistry and Applications / Q.I.Andersen, K.R.Markham. — CRC Press, Taylor & Francis Group, 2006. — 1200 p.
34. Harborne J.B. Chemical Dictionary of Economic Plants. — Wiley, 2001. — 236 p.
35. Japanese Pharmacopoeia. Ministry of Health. — Tokyo: Labour and Welfare, 2001. — 1090 p.
36. Jin X.F., Lu Y.H., Wei D.Z. // J. Pharm. Biomed. Anal. — 2008. — Vol. 48, №1. — P. 100-104.
37. Li L.P., Jiang H.-D. // J. Pharm. Biomed. Anal. — 2006. — Vol. 41, №1. — P. 261-265.
38. Lopez-Lazaro M. // Med. Chem. — 2009. — №9. — P. 31-59.
39. Modnicki D., Tokar M., Klimek B. // Acta pol. Pharm.- Drug Res. — 2007. — Vol. 64, №3. — P. 247-252.
40. Ren D.M., Qu Z., Wang X.N. // J. Pharm. Biomed. Anal. — 2008. — Vol. 48, №5. — P. 1441-1445.
41. The Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. — 14 ed. — 1996. — 1606 p.
42. Thin Layer Chromatography in Phytochemistry / Ed. J. Cazes. — CRC Press Taylor & Francis Group, 2008 — 888 p.
43. Wagner H. Plant drugs analysis: a thin layer chromatography atlas / H.Wagner, S.Bladt. — 2-nd ed. — Berlin: Springer-Verlag, 1995. — 384 p.
44. Wichtl M., Bisset N.G. Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals. — Stuttgart: Medpharm Scientific Publishers, 1999. — 566 p.

УДК 615.322:577.127.4:54.061/062

АНАЛИЗ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ И ПРЕПАРАТОВ ПО СТАНДАРТАМ ЛЮТЕОЛИНА И ЦИНАРОЗИДА
Н.В.Попова, Н.Ф.Маслова, С.И.Дихтярев, В.И.Литвиненко
Проведен анализ применения стандарта лютеолина и цинарозида в фармакопейном анализе ряда стран. Обобщены данные о свойствах этих веществ. Показано, что определение подлинности и содержания суммы флавоноидов в пересчете на лютеолин и цинарозид можно проводить хроматоспектрометрическим, спектрофотометрическим и ВЭЖХ методами. Показана перспектива применения качественных ФСО лютеолина и цинарозида в фармакопейном анализе ЛРС.

UDC 615.322:577.127.4:54.061/062

ANALYSIS OF THE RAW MATERIAL AND MEDICINES BY LUTEOLIN AND CYNAROSIDE STANDARDS
N.V.Popova, N.F.Maslova, S.I.Dikhtaryov, V.I.Litvinenko
The analysis of using luteolin and cynaroside standards in the pharmacopoeian assay of a number of countries has been carried out. Different properties of these compounds have been summarized. It has been shown that determination of identity and the content of flavonoids calculated to luteolin and cynaroside can be possible by using chromatospectrometric, spectrophotometric and HPLC methods. The perspective of using high quality standard samples of luteolin and cynaroside has been demonstrated.

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

УДК 582.734:581.8:581.45

АНАТОМІЧНЕ ВИВЧЕННЯ ЛИСТЯ ЧЕРЕМХИ ЗВИЧАЙНОЇ ТА ЧЕРЕМХИ ВІРГІНСЬКОЇ

О.Б.Наріжна, О.В.Криворучко, О.В.Гамуля, В.М.Ковальов

Національний фармацевтичний університет

Проведено анатомічне вивчення листя черемхи звичайної (*Prunus padus* L.) та черемхи віргінської (*Prunus virginiana* (L.) Mill.). Встановлено їх основні анатомо-діагностичні ознаки, які будуть використані при розробці відповідних розділів АНД на рослинну сировину.

До роду черемха (*Padus* Mill.) родини розові (*Rosaceae* Juss.) входить близько 20 видів, поширені у помірній та субтропічній зонах Північної півкулі. Черемха звичайна (*Prunus padus* L., *P. avium* Mill., *P. racemosa* Lam., *P. racemosa* (Lam.) Gilib., *Padus vulgaris* Borkh., *Cerasus padus* DC.) — дерево до 15-20 м заввишки зі стовбуром 35-50 см діаметром, з яйцеподібною кроною; кора пагонів бліскуча з видовженими біло-жовтими сочевичками і характерним запахом. Бруньки вузькоконічні, притиснуті 6-13 мм довжини і 2-3 мм ширини; листки еліптичні до 15 см довжини і 7 см ширини з ширококлиноподібною основою і короткою гострою верхівкою, дрібно-гостропильчасті, темно-блакитно-зелені, матові і дещо зморшкуваті зверху і сизі — знизу; черешок довжиною 1-2 см; прилистки лінійні. Квітки білі до 1,5 см у діаметрі, зібрані в пониклі китиці, нижня частина облистяна. Плоди — куляста кістянка діаметром 7-8 мм чорна, бліскуча. Цвіте у квітні-травні, плодоносить у липні-серпні. В'яжуча, юїтівна. Природний ареал: від північної межі лісотундри та на схід майже до Єнісею, на півдні Прикарпаття і Сибіру, на Кавказі, у Західній Європі, північній частині Туреччини, в Афганістані, у Гімалаях. В Україні широко розповсюджена в культурі. Є ряд її декоративних форм. Використовується в зеленому будівництві.

Черемха віргінська (*Prunus virginiana* (L.) Mill., *Padus fibrista* Steud., *Prunus demissa* (Wal Diert.), *P. rubra* Mill., *P. virginiana* L.) — дерево до 15 м заввишки зі стовбуром до 40 см у діаметрі і широкояйцеподібною кроною. Кора стовбура чорна, дріблолускувата з неприємним запахом. Молоді гілки коричнево-бурі з жовто-сірими сочевичками, голі. Бруньки яйцеподібні з коричневими

лусками. Листки широкояйцеподібні або оберненояйцеподібні, інколи ланцетні довжиною 4-12 см, на верхівці короткозагострені, гостропильчасті, зверху темно-зелені, знизу значно блідіші, черешок до 2 см завдовжки. Квітки білі у вузькоконусоподібних, при основі облистяних китицях. Плоди — куляста темно-червона або чорна кістянка, 8-10 мм завдовжки і 6-8 мм завширшки, юїтівна; кісточка яйцеподібна з широким ребром. Цвіте у травні — червні, плоди дозрівають у серпні. Природний ареал: Північна Америка. Росте переважно по берегах річок на багатих вологих ґрунтах. У культурі з 1724 р. В Україні культивується у ботанічних садах, дендраріях, парках і вуличних насадженнях. Світловибаглива, але може рости в напівзатемнених місцях, зимостійка, недостатньо посухостійка [2, 5, 7, 13].

Метою нашого дослідження було вивчення анатомічних особливостей листя черемхи звичайної і черемхи віргінської та встановлення анатомо-діагностичних ознак сировини для розробки АНД “Листя черемхи”, тому що попереднє їх фармакогностичне вивчення свідчить про перспективність використання листя черемхи у медицині [4-6].

Матеріали та методи

Для анатомічного вивчення було використане листя черемхи звичайної, заготовлене навесні та восени 2008 р. у Ботанічному саду НФаУ (м. Харків), та листя черемхи віргінської, заготовлене навесні 2008 р. у ботанічному саду Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна. Виготовлення та дослідження мікропрепаратів проводили за загальноприйнятими методиками [1, 3, 8-13]. Для мікроскопічних та гістохімічних досліджень використовували рослинну сировину, фіксовану в суміші гліцерин — етанол — вода (1:1:1), та повітряно-суху сировину. Для гістохімічного аналізу використовували повітряно-суху сировину, яку перед проведенням анатомічного дослідження для просвітлення кип'ятили у 3-5% водному розчині ѹдкого лугу протягом 2-3 хв, не допускаючи зайвого розм'якшення. Після кип'ятіння матеріал промивали 2-3 рази дистильованою водою та готовили препарат листа з поверхні в

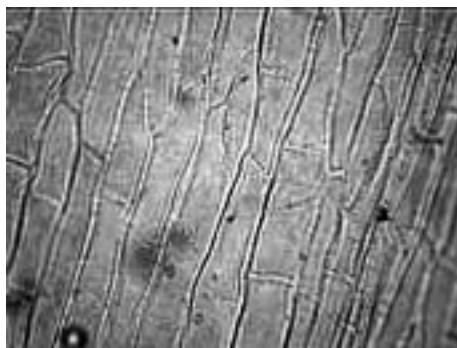


Рис. 1. Клітини епідерми листка над жилкою.

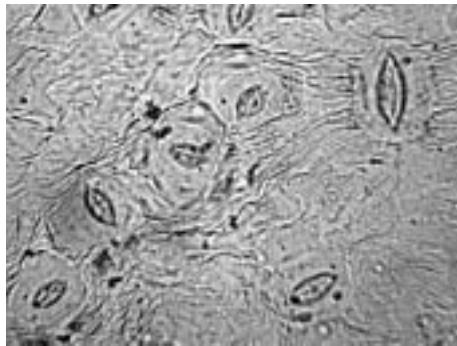


Рис. 2. Нижня епідерма листка.



Рис. 3. Прості одноклітинні ниткоподібні трихоми.



Рис. 4. Поперечний зріз черешка.

розвині хлоралгідрату. Діагностичні мікроскопічні ознаки та результати якісних реакцій фіксували за допомогою мікроскопа "Granum" при збільшенні $\times 40$, $\times 100$, $\times 400$. Фотознімки робили за допомогою цифрової фотокамери Sony DSC-W80.

Результати та їх обговорення

У результаті проведеного дослідження було встановлено, що лист черемхи звичайної складається з покривної, провідної та основної тканинних систем, при цьому в якості покривної тканини у нього зберігається однорядна епідерма. Основна особливість епідерми листа досліджуваної рослини — компактне розташування досить крупних і тонкостінних клітин. У верхньої епідерми вони мають більш звивисті бічні стінки. Звивини клітин нижньої епідерми часто загострені. Ступінь звивистості контурів епідермальних клітин і товщини їх стінок сильно варіює залежно від віку листкової пластинки. Клітини епідерми над жилкою прозенхімні, прямостінні, витягнуті уздовж жилки (рис. 1).

Листкова пластинка гіпостоматична, тобто продихи розташовані тільки на нижньому боці листка, вони виступають, мають видовжено-овальну форму, їх оточують 4-5 навколо продихових клітин (аномоцитний тип). Продихи розсіяні вздовж нижньої поверхні листка без помітного порядку (рис. 2). Листкова пластинка черемхи звичайної закінчується гідатодою з круглими водянистими продихами, що відрізняються великими розмірами. На нижньому боці листкової пластинки є трихоми. Для епідерми листкової пластинки черемхи звичайної характерні трихоми повстистого

типу, розташовані з боків головної жилки та у самій основі бічних жилок. Трихоми над жилкою на верхній епідермі прості, одноклітинні, гостро-конусоподібні на верхівці листкової пластинки та мають злегка жовтуватий відтінок. На нижній епідермі спостерігаються прості ниткоподібні трихоми (рис. 3). Крізь епідерму просвічують витягнуті кристалоносні ідіобласти з кристалами оксалату кальцію, які розкидані серед мезофілу листка. Більша частина основної тканини листкової пластинки доводиться на частку мезофілу, що містить велику кількість хлоропластів і займає значний об'єм клітини. Мезофіл листка черемхи звичайної досить щільний і гетерогенний. Палісадна паренхіма зазвичай дворядна, пухка, підстилає верхню епідерму і складається з клітин, витягнутих перпендикулярно до поверхні пластинки. Губчаста паренхіма складається з клітин різноманітної форми, з великими міжклітинниками, клітини її слабколопатеві з повітряносними порожнинами. Часто зустрічаються клітини неправильної форми з бічними виростами, які з'єднують клітини між собою. Що стосується напрямку зв'язків між клітинами, то у губчастій паренхімі клітини зв'язані переважно у горизонтальному напрямку. Листок черемхи звичайної дорзовентральний, тому що палісадна паренхіма розміщена на верхньому боці пластинки, а губчаста — на нижньому. Паренхімні клітини містять друзи оксалату кальцію, які мають округлу або близьку до округлої форми, і кристали оксалату кальцію.

Провідна система листка пронизує всю пластинку та тісно пов'язана з мезофілом. Лист черемхи

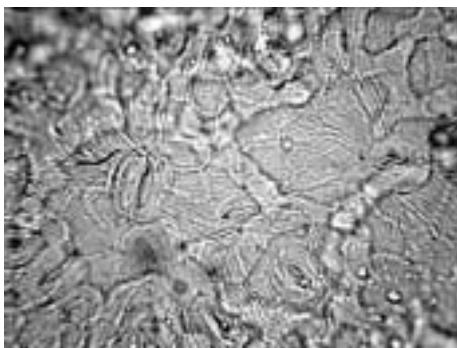


Рис. 5. Нижня епідерма листка.



Рис. 6. Верхня епідерма листка; прості трихоми над жилкою.

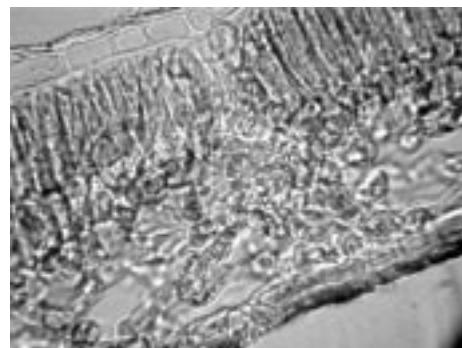


Рис. 7. Поперечний зріз листка.

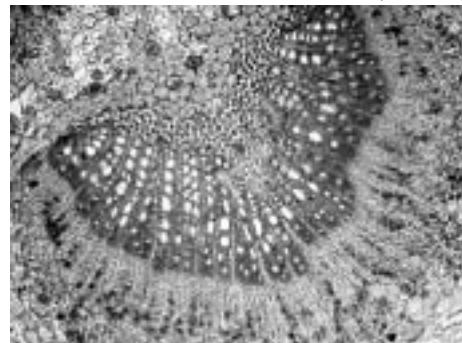


Рис. 8. Поперечний зріз черешка.

звичайної має сітчасте жилкування. Головна жилка листка — потужна, проходить вздовж осі листка, виступає з нижнього боку зі серединно-розміщеним великим провідним пучком. Вона зв'язана перпендикулярно з меншими за розміром бічними жилками, які розділяються на ще більш дрібні. У головній жилці є добре розвинена ксилема і флоема, легко помітні серцевинні промені. Механічна тканина провідних пучків добре розвинена. У великих жилках зверху і знизу від провідного пучка розташовується коленхіма, що складається з більш-менш витягнутих живих клітин з нерівномірно потовщеними клітинними стінками.

Черешок має різну будову. Від основи він трикутно-округлої форми, в середині та верхній частині — округлий з невеликою борозенкою зверху (рис. 4). У черешку проходять три провідних пучки колaterального типу. У центральній частині черешка серединний провідний пучок розвивається і набуває підковоподібної форми, два інших пучки малорозвинуті і поступово переходят у горбочки черешка. Клітини епідерми черешка дрібні з більш потовщеними стінками, ніж клітини епідерми листкової пластинки. Черешок має характерні для даного виду трихоми. Під епідермою черешка знаходиться 2-3 шари пластинчастої коленхіми. З боку флоеми виділяються групи клітин з дуже потовщеними оболонками, які виконують механічну функцію. У клітинах серцевинних променів можна побачити зерна крохмалю (реакція з йодом). У клітинах основної паренхіми зустрічаються друзи і кристали оксалату кальцію. Епідерма черешка — тонкостінна, однорядна, у зрілих

листків — більш товстостінна. Флоема провідних пучків розташована на нижній частині листкової пластинки, а ксилема — більше до середини черешка і має радіально розташовані серцевинні промені. Навколо ксилеми є волокнисті обкладки провідних пучків. Ксилема складається з більш довгих трахеїд, флоема — з коротких вузьких ситоподібних елементів і великих клітин-супутниць. Дрібні жилки занурені прямо у губчастий мезофіл, а великі жилки укладені в основну тканину і містять порівняно мало хлоропластів.

Край листкової пластинки черемхи віргінської зубчасто-пильчастий, зубці злегка загнуті. Клітини верхньої епідерми мають прямі, іноді слабкозвивисті оболонки зі специфічними потовщеннями. Продихи відсутні. Над провідним пучком розміщені прості, одноклітинні трихоми з загостrenoю верхівкою і більш широкою основою, стінки трихом потовщені. Клітини нижньої епідерми тонкостінні, стінки злегка звивисті. Листкова пластинка гіпостоматична (рис. 7). Продиховий апарат аномоцитного типу, продихи округло-овальні, оточені 5-6 клітинами. Кутікула складчаста. З нижнього боку зустрічаються прості одноклітинні трихоми. Жилки 2-3 порядку відходять від головної жилки майже під прямим кутом. На нижній епідермі розташовані прості одноклітинні гачкоподібні трихоми. У черемхи віргінської прості одноклітинні трихоми більші за розміром, ніж у черемхи звичайної (рис. 6). Листкова пластинка дорзо-центрального типу. На поперечному зрізі епідермальні клітини достатньо великі (рис. 7). Стовбчаста паренхіма дворядна. Серед її клітин зустрі-

чаються ідіобласти з кристалами та друзами оксалату кальцію. Губчаста паренхіма 3-4 рядна, її клітини розміщені дуже пухко, з великими міжклітинниками. У мезофіл листка занурені дрібні провідні пучки. Над провідними пучками клітини епідерми витягнуті вздовж жилки. У клітинах обкладки пучка спостерігаються друзи, іноді їх по 4-6 штук. Клітини епідерми, які покривають центральну жилку з нижнього боку, дрібні. Під епідермою розташована 2-3 рядна пластинчаста коленхіма. Основна паренхіма складається із округлих клітин різного розміру, в них багато друз та кристалів. Провідний пучок має підковоподібну форму, ксилема та флоема така, як у черемхи звичайної. Клітини, які розміщені над провідним пучком, під верхньою епідермою мають сильне потовщення (коленхіматозна паренхіма). Провідний пучок оточує велика кількість клітин з вмістом жовтого кольору.

На поперечному зрізі черешка спостерігаються три провідні пучки (рис. 8). Черешок у середній частині має майже округлу форму з двома пагорбами,

що формуються, та борозенкою між ними у верхній частині. В центрі черешка міститься один провідний пучок та два пучки меншого розміру, які розміщені близче до горбиків. Під епідермою спостерігається 3-4 шарова коленхіма, клітини якої іноді мають жовтий вміст. Близче до провідного пучка у клітинній паренхімі багато друз та кристалів оксалату кальцію. Пучки оточені шаром клітин з жовтим вмістом (рис. 8). У верхній частині черешка під борозенкою кількість шарів коленхімі досягає восьми.

ВИСНОВКИ

1. Вперше проведено вивчення анатомічної будови листя черемхи звичайної та черемхи віргінської, встановлені їх основні діагностичні ознаки, а саме: форма клітин верхньої та нижньої епідерми, типи трихом, продиховий апарат, будова черешка, розташування провідних пучків, наявність кристалів оксалату кальцію тощо.

2. Отримані результати будуть використані для розробки АНД “Листя черемхи”.

ЛІТЕРАТУРА

1. Барыкина Р.П., Веселова Т.Д. Справочник по ботанической микротехнике. Основы и методы. — М.: Изд-во МГУ, 2004. — 312 с.
2. Дендрофлора України. Дикорослі і культивовані дерева і кущі. Покритонасінні. Частина II. Довідник / М.А. Кохно, Н.М. Трофименко, Л.І. Пархоменко та ін. — К.: Фітосоціоцентр, 2005. — 716 с.
3. Державна фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”. — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
4. Криворучко Е.В., Наріжная О.Б., Ковалев В.Н. / Сб. матер. Междунар. научно-практ. конф. “Фармация Казахстана: интеграция науки, образования и производства”. — Шымкент, Казахстан, 2009. — С. 245-248.
5. Криворучко О.В., Наріжна О.Б., Шатровська В.І. // Зб. наук. праць співроб. НМАПО ім. П.Л.Шупика. — К., 2009. — Вип. 18, кн. 3. — С. 459-464.
6. Наріжная О.Б., Криворучко Е.В., Ковалев В.Н. / Матер. докл. VII Междунар. симпоз. по фенольным соединениям: фундаментальные и прикладные аспекты. — М.: Институт физиол. растений им. К.А. Тимирязева РАН, 2009. — С. 187-188.
7. Czerepanov S.K. Vascular plants of Russia and adjacent states (the former USSR). — Cambridge & New York: Cambridge University Press, 2007. — 516 p.
8. Dashek W.V. Methods in Plant Electron Microscopy and Cytochemistry. — N. York: Humana Press, 2000. — 301 p.
9. Dickison W.S. Integrative Plant Anatomy. — N. York: Academic Press, 2000. — 534 p.
10. Evert R.F. Esau's Plant Anatomy. — N. York: Wiley-Interscience, 2006. — 602 p.
11. Podlech D. Herbs and Healing Plants: of Britain and Europe. — London: HarperCollinsPublishers, 2001. — 256 p.
12. Rudall P.J. Anatomy of Flowering Plants. — N. York: Cambridge University Press, 2007. — 146 p.
13. Wu Z.-Y., Raven P.H. Flora of China. — St. Louis, USA: Science Press, Beijing and Missouri Botanical Garden Press, 2003. — Vol. 9. — P. 46-434.

УДК 582.734:581.8:581.45

АНАТОМИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ЛИСТЬЕВ ЧЕРЕМУХИ ОБЫКНОВЕННОЙ И ЧЕРЕМУХИ ВИРГИНСКОЙ
О.Б.Наріжная, Е.В.Криворучко, О.В.Гамуля, В.Н.Ковалев
Проведено анатомическое изучение листьев черемухи обыкновенной (*Prunus padus* L.) и черемухи виргинской (*Prunus virginiana* (L.) Mill.). Установлены их основные анатомо-диагностические признаки, которые будут использованы при разработке соответствующих разделов АНД на растительное сырье.

UDC 582.734:581.8:581.45

ANATOMICAL RESEARCH OF EUROPEAN BIRD CHERRY AND CHOKECHERRY LEAVES
O.B.Narizhna, O.V.Krivoruchko, O.V.Gamulya, V.M.Kovalyov
The anatomical examination of European bird cherry (*Prunus padus* L.) and Chokecherry (*Prunus virginiana* (L.) Mill.) leaves has been carried out. The basic individual anatomical and diagnostic features will be used for the development of analytical normative documentation on the basis of the plant raw material.

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

УДК 615.322:582.736].001

АРОМАТИЧНІ СПОЛУКИ КОРЕНІВ БУРКУНУ ЛІКАРСЬКОГО

А.М.Ковальова, І.В.Грудько, Т.В.Ільїна, С.В.Русанова

Національний фармацевтичний університет

Вперше досліджено ароматичні сполуки коренів буркуну лікарського. Виявлено, що досліджувані сполуки накопичуються переважно у коровій частині кореня. Методом ВЕРХ виявлено та ідентифіковано 5 речовин ароматичної природи, серед яких основними є мелілотова кислота і кумарин.

Melilotus officinalis в офіційній медицині застосовується як кумариномісна сировина, що проявляє різні види дії: гіпокоагулянтну, антиагрегаційну, антиоксидантну, гепатопротекторну та адаптогенну. Використовується при судинних і серцево-судинних захворюваннях, траві і настої буркуну захищають та відновлюють внутрішню оболонку кровоносних і лімфатичних судин, завдяки чому попереджують утворення тромбів та емболію, покращують функціональний стан після радіоактивного ураження [4].

Вид *Melilotus officinalis* L. є фармакопейним у Великобританії, Нідерландах, Німеччині, Польщі, Австрії, Румунії та Росії. Як сировина використовуються квітконосні верхівки до 30 см довжиною та бокові пагони. Стандартизацію сировини проводять за хроматографічною ідентифікацією кумарину та дикумарину, визначенням деяких числових показників: золи загальної та золи нерозчинної у кислоті хлоридній, екстрактивними речовинами [5]. Проте показники якісного та кількісного вмісту фенольних сполук не регламентуються.

Раніше нами було проведено рідинно-рідинне фракціонування трави буркуну лікарського розчинниками у порядку зростання їх полярності. Досліджувались біологічно активні речовини хлороформної, етилацетатної, етилацетатно-спиртової та бутанольної фракції; методами паперової та тонкошарової хроматографії ідентифіковані флавоноїди, кумарини та гідроксикоричні кислоти [1, 3, 6]. Методом хромато-мас-спектрометрії встановлено компонентний склад ефірних олій, отриманих з квіток та листя *Melilotus officinalis*. На основі фракцій, що містять ароматичні сполуки, отримані субстанції, які проявляють виражену антимікробну активність [2].

Хімічний склад коренів буркуну лікарського не досліджувався. З метою комплексного використання буркуну лікарського доцільно було вивчити ароматичні сполуки коренів.

Мета теперішнього дослідження — встановлення ароматичних сполук (аренів) коренів буркуну лікарського.

Для встановлення локалізації біологічно активних речовин у тканинах коренів досліджували луб та деревинну частину. Об'єктами дослідження були корова (луб) та деревинна (ксилема) частини коренів буркуну лікарського, заготовлені у Харківській області влітку 2009 р.

Експериментальна частина

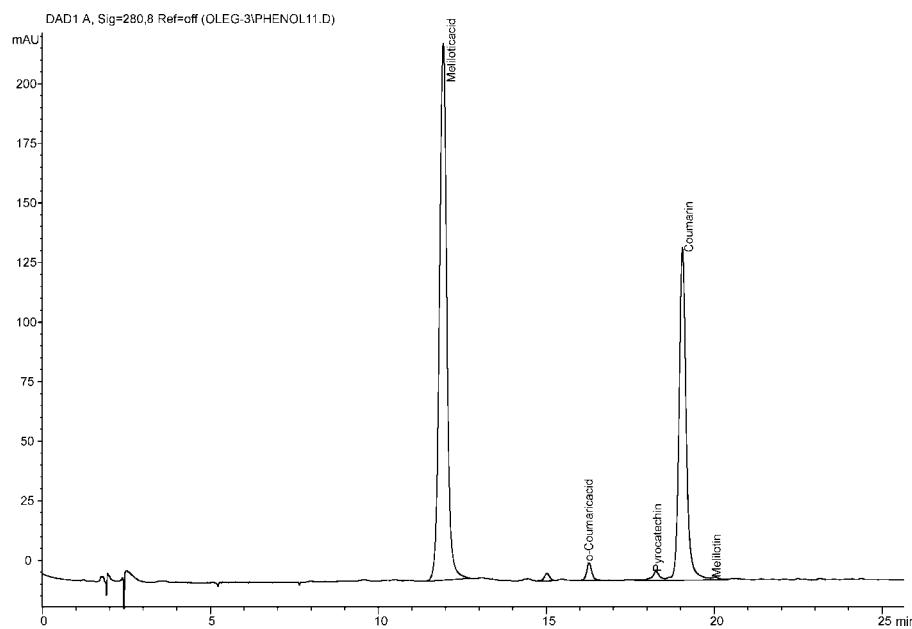
Для дослідження ароматичних сполук використовували високоефективну рідинну хроматографію (ВЕРХ) [3, 7-11]. Для цього 500 мг (точна наважка) подрібненої повітряно-сухої сировини зважували у мірній пробірці ємкістю 5 мл і доводили до мітки 90% метанолом. Через 30 хв витримки в ультразвуковому нагрівнику отриману суміш настоювали при кімнатній температурі протягом 3 год, після чого знову поміщали в ультразвукову баню на 15 хв, потім розчин фільтрували через паперовий фільтр у мірну пробірку ємкістю 5 мл, доводили до мітки розчинником, після чого фільтрували через мембраний тефлоновий фільтр з розмірами пор 0,45 мкм у віалу для аналізу.

Дослідження проводили на хроматографі фірми "Agilent Technologies" (модель 1100), укомплектованому проточним вакуумним дегазатором G1379A, 4 каналним насосом градієнта низького тиску G13111A, автоматичним інжектором G1313A, термостатом колонок G13116A, діодноматричним детектором G1316A. Використовували хроматографічну колонку розміром 2,1×150 мм, заповнену октадецилсилільним сорбентом, зернистістю

Таблиця 1

Градієнтний режим хроматографування

Час, хв	A% (0,2% TFA)	B% 70% MeOH (0,2% TFA)	C% 100% MeOH
0	92	8	0
8	62	38	0
24	0	100	0
24,1	0	0	100
29	0	0	100

Рис. 1. ВЕРХ метанольного екстракту корової частини коренів *Melilotus officinalis*.

3,5 мкм, "ZORBAX-SB C-18". Як рухому фазу, використовували суміш трифтороцтвої кислоти (TFA) та метанолу (МеОН) (табл. 1).

Умови хроматографування: швидкість подання рухомої фази — 0,25 мл/хв; робочий тиск елюенту — 240–300 кПа; температура термостату колонки — 32°C; об'єм проби — 5 мкл. Параметри детектування: довжина хвилі — 350 нм при ширині щілини 32 нм, масштаб вимірювань — 1,0; час сканування — 0,5 с; параметри знімання спектра — кожен пік складає 190–600 нм. Стандартні зразки фірм "Sigma" і "Fluka".

Результати та їх обговорення

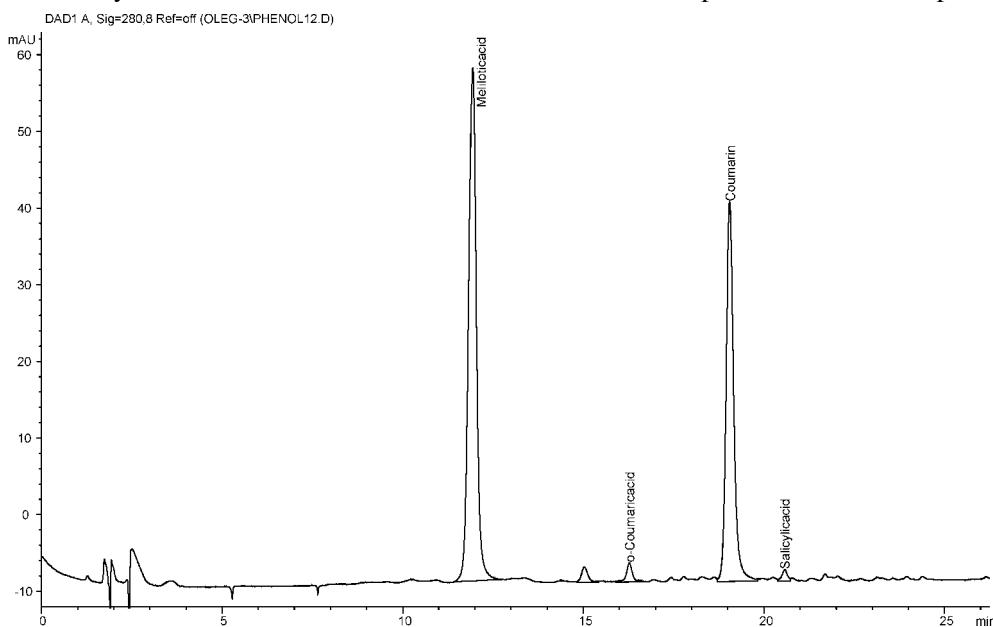
У коровій частині (луб) коренів буркуну лікарського виявлено та ідентифіковано 5 сполук, у деревинній — 3 сполуки.

Хроматографічні профілі метанольних екстрактів корової та деревинної частин коренів буркуну лікарського наведені на рис. 1 і рис. 2.

Сполуки ідентифікували за порівнянням часу утримування стандартів та їх спектральних характеристик з досліджуваними зразками. Час утримання та спектральні характеристики ідентифікованих сполук представліні у табл. 2.

Кількісний вміст фенольних сполук е перерахунку на сировину наведено у табл. 3.

В результаті виявлено, що у лубі коренів міститься 5 ароматичних сполук: мелілотова кислота — 310 мг%, кумарин — 180,5 мг%, о-кумарова кислота — 6,9 мг%, саліцилова кислота — 5,5 мг% та кемпферол-3-O-софорозид — 4,7 мг%. У ксилемній частині коренів містяться 3 ароматичні сполу-

Рис. 2. ВЕРХ метанольного екстракту деревинної частини коренів *Melilotus officinalis*.

Таблиця 2

Основна характеристика фенольних сполук коренів буркуну лікарського

Сполуки	Час утримання, хв	Спектральні характеристики λ_{max} , нм
Мелілотова кислота	11,94	195-210-260-285
<i>o</i> -Кумарова кислота	16,27	211-224-277-305
Кумарин	19,05	200-207-277-310
Саліцилова кислота	20,65	205-237-303
Кемпферол-3-О-софорозид	18,68	209-266-347

ки: мелілотова кислота — 113,6 мг%, кумарин — 78,3 мг%, кемпферол-3-О-софорозид — 7,3 мг%.

ВИСНОВКИ

1. Вперше досліджено ароматичні сполуки коренів буркуну лікарського.
2. Виявлено та ідентифіковано мелілотову кислоту, *o*-кумарову кислоту, кумарин, саліцилову

ЛІТЕРАТУРА

1. Грудько І.В., Ковальова А.М., Комісаренко А.М. Дослідження етилацетатної фракції *Melilotus officinalis* / "Актуальні питання створення нових лікарських засобів": Матер. Всеукр. науково-практ. конф. студентів та молодих учених. 16-17 квітня 2008 р. — Х.: Вид-во НФаУ, 2008. — С. 51.
2. Грудько І.В., Ковальова А.М., Осолодченко Т.П. Визначення антибактеріальної активності екстракту буркуну лікарського: Матер. VII Нац. з'їзду фармацевтів і молодих учених. 15-17 вересня 2010 р. — Х.: Вид-во НФаУ, 2010. — Т. 1. — С. 241.
3. Зенкевич І.Г., Кочеткова М.В., Ларионов О.Г., Ревина А.А. // Журн. аналит. химии. — 2005. — Т. 60, №7. — С. 734-746.
4. Изучение ароматических соединений в этилацетатной фракции травы *Melilotus officinalis* / А.М.Ковалева, И.В.Грудько, А.Н.Комисаренко, Н.Н.Гончаров; XVI Росс. Нац. конгр. "Человек и лекарство". Сб. матер. конгр. (Тез. докл.). 6-10 апреля 2009 р. — М., 2009. — С. 674.
5. Фесюнова Г.С., Сотникова Е.П., Лотош Т.Д. // Official J. "Biomed. and Biosoc. Anthropol.". — 2004. — №3. — С. 127-130.
6. British Herbal Pharmacopeia. — 4 ed. — 1996. — P. 212.
7. Martino E., Ramaiola I., Urbano M. et al. // J. of Chromatography A. — 2006. — Vol. 1125. — P. 147-151.
8. Perez-Magarino S., Revilla I., Gonzalez-SanJose M.L., Beltran S. // J. Chromatogr. A. — 1999. — Vol. 847. — P. 75-81.
9. Shui G., Leong L.P. // J. Chromatogr. A. — 2004. — Vol. 1022. — №1-2. — P. 67-75.
10. Shui G., Leong L.P. // J. Chromatogr. A. — 2002. — Vol. 977. — №1. — P. 89-96.
11. Thorngate John H. // Am. J. Enol. Vitic. — 2006. — Vol. 57, №3. — P. 269-279.
12. Waksmanzka-Hajnos M., Sherma J., Kowalska T. // CRC Press. — 2008. — Т. 99. — P. 874.

Таблиця 3

Кількісний вміст фенольних сполук коренів буркуну лікарського

Сполуки	Кількісний вміст, мг на 100 г сировини	
	корова частина коренів	деревинна частина коренів
Мелілотова кислота	310,9	113,6
<i>o</i> -Кумарова кислота	6,9	—
Кумарин	180,5	78,3
Саліцилова кислота	5,5	—
Кемпферол-3-О-софорозид	4,7	7,3

кислоту, кемпферол-3-О-софорозид. Основними компонентами коренів є мелілотова кислота і кумарин.

3. Ароматичні сполуки накопичуються переважно в коровій частині кореня.

УДК 615.322:582.736].001

АРОМАТИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ КОРНЕЙ ДОННИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО

А.М.Ковалева, И.В.Грудько, Т.В.Ильина, С.В.Русанова
Впервые изучены ароматические соединения корней донника лекарственного. Выявлено, что изучаемые вещества накапливаются преимущественно в коровой части корня. Методом ВЭЖХ выявлено и идентифицировано 5 веществ ароматической природы, среди которых основными являются мелилотовая кислота и кумарин.

UDC 615.322:582.736].001

AROMATIC SUBSTANCES OF MELILOT ROOT

A.M.Kovalyova, I.V.Grudko, T.V.Ilyina, S.V.Rusanova
At first the component composition of crustal and woody part of Melilot root has been studied. It has been found that the substances studied accumulate mainly in the crustal part of root. Five aromatic substances, among which melilotic acid and coumarin being the main ones, have been revealed and identified by the HPLC method.

ОРГАНІЗАЦІЯ ТА ЕКОНОМІКА ФАРМАЦІЇ

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

УДК 615.12: 614.25

ДОСЛІДЖЕННЯ ОРГАНІЗАЦІЇ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАКЛАДІВ

Т.Ф.Музика, В.М.Толочко, М.В.Зарічкова

Національний фармацевтичний університет

Досліджені та обґрутовані витрати на фармацевтичне забезпечення лікувально-профілактичних закладів за схемою без участі аптеки. Встановлено, що витрати на фармацевтичне забезпечення за такою схемою складають значну частку в загальних витратах ЛПЗ і сягають майже 12%, перевищуючи вартість ліжко-дня на 48%.

Основним показником ефективної діяльності системи охорони здоров'я України є якісне лікування захворювань населення. Сьогодні на якість лікувального процесу впливає багато чинників, основним з яких є фармацевтичне забезпечення (ФЗ) лікувально-профілактичних закладів (ЛПЗ) [2, 5, 6, 11]. Враховуючи те, що ФЗ складає значну частку у витратах ЛПЗ, нами були проведені дослідження щодо його здійснення.

Об'єктом наших досліджень слугувала діяльність ЛПЗ Харківського регіону, на базі яких нами здійснено більше 100 безпосередніх наглядів, проведено вивчення біля 100 фінансових та звітних документів з організації і проведення ФЗ. Використані сучасні наукові методи: хронометражу, фотографії робочого часу, порівняльного аналізу, математичної статистики, безпосередніх наглядів та інших з обробкою результатів за допомогою комп'ютерних програм.

Встановлено, що до уваги необхідно брати дві схеми ФЗ ЛПЗ: через аптечну мережу — аптеками лікувальних закладів (АЛЗ), госпрозрахунковими лікарнями (ЛА) та міжлікарнями (МЛА) аптеками; безпосередньо від фармацевтичних виробників чи оптових фармацевтичних компаний.

Організацію ФЗ ЛПЗ визначали за наявністю складових фармацевтичної компоненти, яка включає в себе забезпечення належного контролю якості під час просування лікарських засобів (ЛЗ) та виробів медичного призначення (ВМП), дотримання вимог при їх зберіганні, ведення обліку

згідно з чинним законодавством, своєчасне надходження ЛЗ та ВМП в необхідному обсязі у відділення ЛПЗ та безпосередньо пацієнтам.

Дослідження показали, що за першою схемою ФЗ ЛПЗ така фармацевтична компонента (ФК) чітко прослідовується, і ніяких питань до якості і рівня лікарського забезпечення ЛПЗ не виникає. При застосуванні другої схеми, навпаки, виникає багато питань з якості і рівня лікарського забезпечення стаціонарних хворих, бо сама функція просування ЛЗ та ВМП у ЛПЗ покладається в більшості випадків на середній медичний персонал, рідше на штатних працівників — провізорів (фармацевтів), а це має певні вади за відсутності професійного підходу [1, 3, 5, 9]. Незважаючи на це, у ЛПЗ частіше використовується друга схема ФЗ. Вказане обумовлює необхідність більш детального вивчення організації ФЗ ЛПЗ за другою схемою, коли воно здійснюється поза межами аптек, для встановлення позитивних та можливих негативних наслідків її використання.

Першочергово нами були окреслені критерії, за якими досліджувалась ФК при такій схемі ФЗ ЛПЗ:

1. Наявність відповідальності постачальників за якість, повноту виконання замовлення та своєчасність постачання ЛЗ та ВМП в ЛПЗ.

2. Забезпечення в ЛПЗ необхідних умов для просування ЛЗ, прийому, контролю якості, зберігання, обліку руху ЛЗ, дотримання асортименту, термінів придатності, обробки та надання фармацевтичної інформації про ЛЗ, в тому числі з урахуванням характеристики фармакотерапевтичних властивостей тощо.

3. Залучення персоналу ЛПЗ для просування ЛЗ, в тому числі представників адміністрації, фахівців з обліку, фармацевтичного персоналу — провізорів чи фармацевтів або медичного персоналу, якому доручаються ці функції (медичних сестер, лікарів).

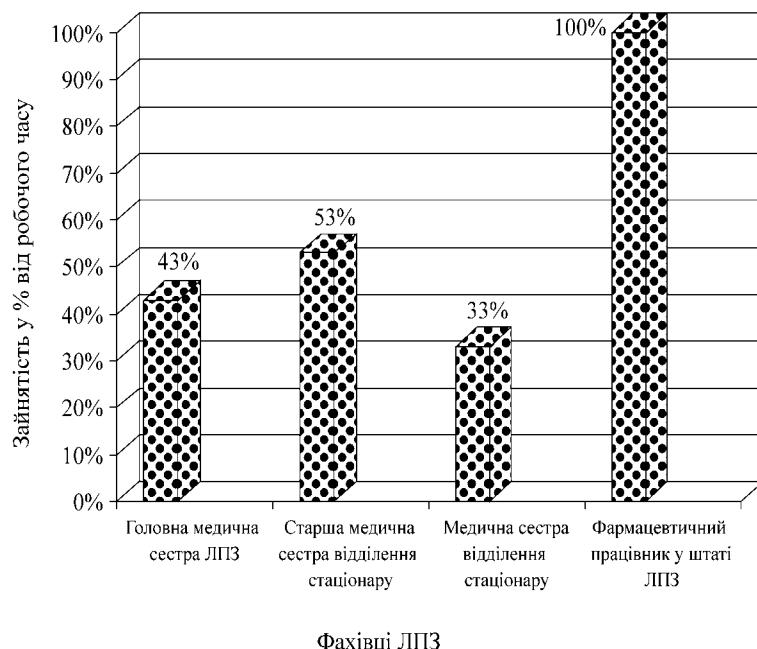


Рис. 1. Витрати часу фахівців ЛПЗ на ФЗ в процентному відношенні від їх робочого часу.

Для забезпечення кожної з виділених нами складових ФК необхідні певні організаційні та фінансово-економічні витрати, які у подальшому досліджувались за такими напрямками: загальне фінансування ЛПЗ; фінансування на придбання ЛЗ та ВМП; загальний фонд заробітної платні (ЗП) та нарахування на неї; частка у загальному фонду ЗП фахівців, які зайняті у реалізації заходів з просування ЛЗ і ВМП (з урахуванням питомої ваги витрат часу на їх здійснення); загальна площа ЛПЗ та визначення в ній площин приміщень, які застосовуються для просування ЛЗ і ВМП, витрати на їх утримання; загальні комунальні витрати ЛПЗ та частка у них для просування ЛЗ і ВМП; показники планового та фактичного виконання ліжко-днів ЛПЗ; вартість планового та фактичного ліжко-днів ЛПЗ.

Отримані результати свідчать про те, що постачання ЛЗ і ВМП у ЛПЗ проводиться виробниками або оптовими компаніями на договірних умовах згідно зі специфікаціями, транспортні витрати постачальники беруть на себе. Виключення, як правило, складають наркотичні та прирівняні до них ЛЗ, бо їх отримують представники ЛПЗ самостійно на території постачальника, тобто ці транспортні витрати та витрати на супровождження зазначеної групи ЛЗ несуть самі ЛПЗ.

Стосовно вимог до отримання, зберігання, обліку, контролю якості, видатків ЛЗ і ВМП, які регламентовані наказом МОЗ України від 16.12.2003 р. №584 “Про затвердження Правил зберігання та проведення контролю якості лікарських засобів у лікувально-профілактичних закладах”. Встановлено, що у більшості випадків ЛПЗ не забезпечують виконання необхідного обсягу вимог під час зберігання та контролю якості ЛЗ. Так, напри-

клад, спеціальні приміщення для обігу ЛЗ і ВМП, як правило, відсутні, а використовуються пристосовані приміщення у відділеннях стаціонару, кабінетах старших медичних сестер стаціонару тощо. Пристосовані приміщення мають недостатню площину, не завжди створюються умови для дотримання температурного, світлового режиму, вологості та циркуляції повітря. За таких умов у ЛПЗ витрачаються мінімальні кошти на утримання приміщень для просування ЛЗ та ВМП, які складають 10% від витрат на утримання приміщень у цілому [4].

Далі нами встановлені видатки на заробітну плату фахівців ЛПЗ, які застосовуються до ФЗ. Для цього, спочатку методом фотографії робочого дня встановлені витрати часу таких фахівців на забезпечення просування ЛЗ і ВМП в процентному відношенні до їх загального робочого часу. Вони відповідно склали: у головної медичної сестри ЛПЗ — 43%; старшої медичної сестри відділення стаціонару — 53% і у медичної сестри відділення стаціонару — 33%. У випадку наявності у штаті ЛПЗ фармацевтичних працівників (у нашому випадку враховували посаду фармацевта) його участь у просуванні ЛЗ і ВМП приймалась як 100% робочого дня, тобто враховувався весь фонд оплати їх праці (рис. 1).

Встановлено також, що витрати на оплату праці працівників ЛПЗ, які задіяні у ФЗ, складають 18,4% до загального фонду заробітної плати (при відсутності в штаті посади фармацевта) і 18,8% — при наявності посади фармацевта. В перерахунку до загального фінансування ЛПЗ такі витрати складають 11,4% [4].

Важому частину в загальних витратах ЛПЗ становлять комунальні витрати (плата за водопостачання, водовідведення, електропостачання, теп-

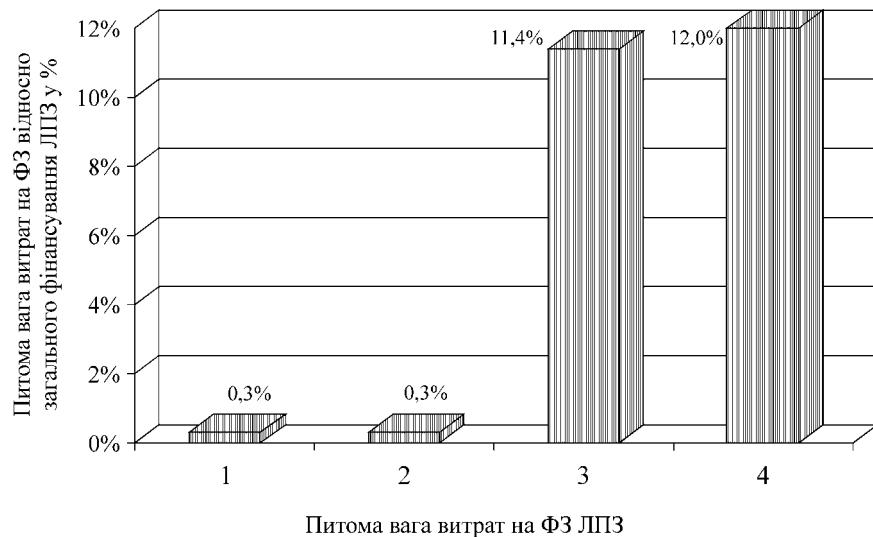


Рис. 2. Складові витрат на ФЗ в загальному фінансуванні ЛПЗ: 1 — комунальні витрати на ФЗ ЛПЗ; 2 — інформаційні витрати на ФЗ ЛПЗ; 3 — заробітна плата медичного та фармацевтичного персоналу, залученого до ФЗ ЛПЗ; 4 — витрати на ФЗ в загальному фінансуванні ЛПЗ.

лопостачання вивіз сміття, дератизація, плата за знос приміщень та інше). Тому нами з'ясована частка комунальних витрат, направлених на просування ЛЗ та ВМП, яка складає 0,3% у загальному фінансуванні ЛПЗ. Okрім цього, 0,3% від загального фінансування ЛПЗ припадає на інформаційне забезпечення ФЗ: надходження періодичної професійно орієнтованої літератури, інформаційних матеріалів відносно фальсифікованої продукції, реєстрації ЛЗ тощо. Отримані результати представлені на рис. 2.

З рис. 2. видно, що питома вага витрат на ФЗ в загальному фінансуванні ЛПЗ складає 12%. Основна складова таких витрат — заробітна плата персоналу, який залучений до ФЗ. Інші витрати

значно менші, хоча мають також важливе значення для просування ЛЗ та ВМП.

У результаті досліджень нами було встановлено, що нинішнє фінансування ЛПЗ на ЛЗ і ВМП незалежно від рівня бюджету (державний, обласний, міський, районний) складає в середньому 7,7% від загального фінансування. В сучасних умовах, коли росте асортимент ЛЗ, удосконалюються методи лікування, така частка фінансування на ЛЗ та ВМП в загальному фінансуванні є недостатньою, як приклад, питома вага витрат на ФЗ в середньому складає 12%, відносно загального фінансування ЛПЗ, взятого за 100%. Тобто сума витрат на ФЗ ЛПЗ більша, ніж саме фінансування на ЛЗ та ВМП (рис. 3).

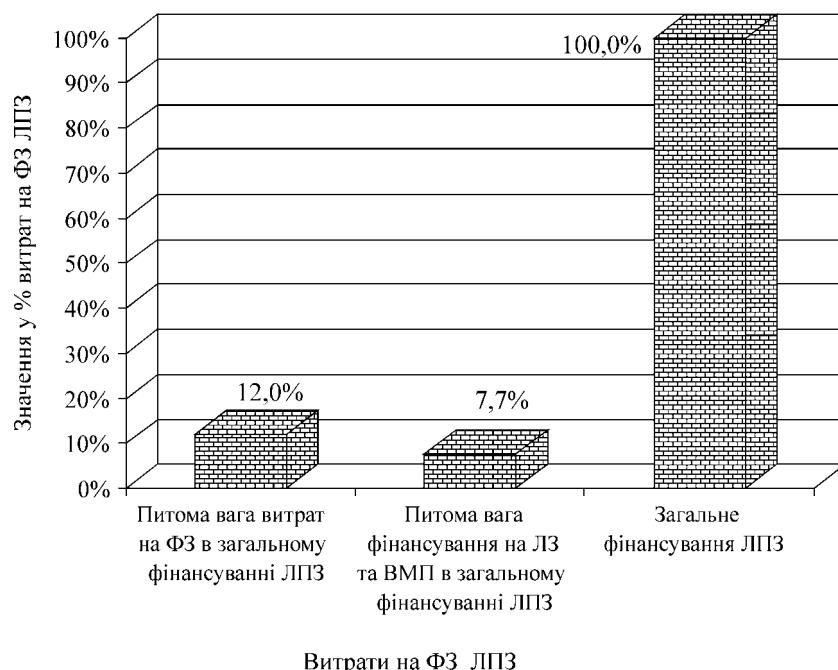


Рис. 3. Співвідношення витрат на ФЗ, фінансування на ЛЗ та ВМП і загального фінансування ЛПЗ.

На заключному етапі досліджень з метою співставлення встановлених витрат на ФЗ ЛПЗ з діючою бюджетною системою фінансування ЛПЗ на місці здійснені перерахунки на ліжко-день, які дозволяють підкреслити об'ємність витрат на ФЗ. Виходили з того, що вартість ліжко-дня для ЛПЗ в сучасних умовах на лікування одного хворого складає 7,2 грн. Загальна сума витрат на ФЗ була визначена за допомогою підсумування усіх складових ФК, розглянутих раніше, і поділом їх на кількість ліжко-днів за звітний період. Вона складає в середньому 10,56 грн. Шляхом віднесення вартості ліжко-дня до вартості витрат на ФЗ ЛПЗ було встановлено, що витрати на ФЗ перевищують вартість ліжко-дня на 48%.

Таким чином, дослідження відносно загально-го фінансування та ліжко-дня підтверджують, що питома вага витрат на ФЗ за досліджуваною схемою займає значне місце в діяльності ЛПЗ, тобто адміністрація ЛПЗ, недивлячись на спробу еко-

номії бюджетних коштів, все таки несе значні витрати на ФЗ і не в змозі без альтернативного джерела поповнення їх бюджету якісно виконувати лікувальний процес. Виникає питання про недооцінку давно відомої схеми ФЗ через аптечну мережу.

ВИСНОВКИ

1. Проаналізовано сучасний стан фармацевтичного забезпечення лікувально-профілактичних закладів, яке здійснюється у більшості поза аптечкою безпосередньо фармацевтичними виробниками чи оптовими фармацевтичними компаніями.

2. Встановлено, що недивлячись на поширення такої схеми фармацевтичного забезпечення лікувально-профілактичних закладів, розмір витрат за нею значний і перевищує вартість ліжко-дня лікувально-профілактичних закладів на 48%, а загальні витрати на фармацевтичне забезпечення складають значну частку в загальних витратах лікувально-профілактичних закладів і сягають 12%.

ЛІТЕРАТУРА

1. Министерство здравоохранения Украины провело заседание итоговой коллегии // Аптечный аудит. — 2009. — №7 (44). — С. 3.
2. Панченко Е.И., Кочеткова М.И. Совершенствование организационных форм лекарственного обслуживания населения. — М.: ВНИИФ МЗ СССР, 1978. — С. 47-52.
3. Про затвердження Правил зберігання та проведення контролю якості лікарських засобів у лікувально-профілактичних закладах: Наказ МОЗ України від 16.12.2003 р. № 584.
4. Про штатні нормативи та типові штати закладів охорони здоров'я: Наказ МОЗ України від 23.02.2000 р. №33.
5. Толочко В.М. Исследования по совершенствованию организации работы аптек клиник: Автореф. дис. ... канд. фармац. наук: 15.00.01. — М.: ВНИИФ МЗ СССР, 1979. — 17 с.
6. Хадсон С. // Провізор. — 2008. — №1. — С. 32-35.
7. Armstrong M.A. Handbook of Personnel Management Practice. — London: Kogan Page, 1995. — 585 p.
8. EAHP (European Association of Hospital Pharmacists), Standing Committee of the Hospitals of the European Union (2002) Survey Report: Hospital Pharmacies in the European Union.— University Press, 2002. — 154 p.
9. Hospitals at the 27 Members States of the European Union: Executive Summary 2008. — University Press, 2001. — 282 p.
10. Regulating pharmaceuticals in Europe: striving for efficiency, equity and quality. — Open 11. University Press, 2004. — 394 p.
11. Wagner E. // British Med. J. — 2000. — № 320. — P. 569-572.

УДК 615.12.:614.25

ИССЛЕДОВАНИЕ ОРГАНИЗАЦИИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

Т.Ф.Музыка, В.М.Толочко, М.В.Заричковая

Исследованы и обоснованы затраты на фармацевтическое обеспечение лечебно-профилактических учреждений без участия аптеки. Установлено, что затраты на фармацевтическое обеспечение по такой схеме занимают значительную часть в общих затратах лечебно-профилактических учреждений и достигают почти 12%, превышая стоимость койко-дня на 48%.

UDC 615.12.:614.25

INVESTIGATION OF PHARMACEUTICAL PROVISION ORGANIZATIONS OF PATIENT CARE INSTITUTIONS

T.F.Musyka, V.M.Tolochko, M.V.Zarichkova

Expenditures for pharmaceutical provision of patient care institutions without participation of a chemist's shop have been investigated and grounded. It has been determined that expenditures for pharmaceutical provision according to such scheme occupy a considerable part in total costs of patient care institutions and reach almost 12% exceeding the cost of a bed — day in 48%.

Рекомендована д.м.н., професором О.О.Яковлевою

УДК 616-073:339.4:615.03:615.4:33

АНАЛІЗ СПОЖИВАННЯ ІНГІБІТОРІВ ПРОТОННОЇ ПОМПИ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ м. ВІННИЦІ ЗА АТС/DDD МЕТОДОЛОГІЄЮ

Н.А. Волоцька

Вінницький національний медичний університет

Вивчено асортимент і структура інгібіторів протонної помпи, які включені в ерадикаційну терапію *Helicobacter pylori*, в одній з аптечних мереж м. Вінниці за 2008-2009 рр. Проведено аналіз споживання інгібіторів протонної помпи за АТС/DDD методологією. Виявлені найбільш часто вживані препарати та динаміка змін їх споживання протягом 2008-2009 рр.

Інгібітори протонної помпи (ІПП) у відповідності з європейськими рекомендаціями з діагностики та лікування інфекції *Helicobacter pylori* є обов'язковими компонентами схем ерадикаційної терапії [6, 8, 9]. Основу даних схем лікування складають поєднання ІПП з двома або трьома антибактеріальними препаратами [10]. Потужний антисекреторний ефект цих лікарських засобів важливий для ліквідації мікроорганізму, що займає досить своєрідну "екологічну нішу". Зсув рН до більш нейтральних значень під впливом ІПП виявляється абсолютно необхідною умовою для антигелікобактерного ефекту антибіотиків. Застосування ІПП в адекватних дозах запобігає передчасній деградації антибіотиків у шлунку при низьких значеннях рН [1, 2].

На теперішній час ІПП широко використовуються при лікуванні таких захворювань як гастро-езофагеальна рефлексна хвороба, виразкова хвороба шлунка та дванадцяталої кишки, невиразкова диспепсія, а також для захисту слизової шлунково-кишкового тракту при застосуванні нестероїдних протизапальних препаратів. Омепразол, рабепразол, пантопразол та езомепразол у складі антигелікобактерної терапії першої лінії призначають у дозі 20 мг 2 рази на добу, лансопразол — 30 мг 2 рази на добу [3, 5, 7]. Всі ці засоби здатні протягом 24 год контролювати виділення соляної кислоти незалежно від виду стимуляції, а після їх відміни не розвивається синдром "рикошету", відсутні виражені побічні ефекти при прийомі. В ряді випадків ІПП застосовують як підтримуючу терапію або терапію резерву, коли проведення ерадикації *Helicobacter pylori* через певні причини неможливе [1].

Метою дослідження було визначення споживання ІПП в м. Вінниці за 2008 та 2009 роки.

Для досягнення мети дослідження були вирішені наступні завдання: 1) вивчення фармацевтичного ринку ІПП; 2) вивчення присутності фірм — виробників лікарських засобів на українському фармацевтичному ринку; 3) проведення АТС/DDD — аналізу споживання ІПП.

Матеріали та методи

В даній роботі досліджувалися:

- Державний реєстр лікарських засобів за 2008-2009 рр.;
- обсяги продажу ІПП за період з 01.01.2008 р. по 31.12.2009 р. в одній з провідних аптечних мереж м. Вінниці, що налічує в своїй структурі 13 аптек та 6 фарммаркетів.

Було проведено:

- аналітичний огляд літератури;
- ретроспективний аналіз матеріалів Державного реєстру лікарських засобів;
- ретроспективний аналіз обсягів продаж ІПП на фармацевтичному ринку м. Вінниці;
- АТС/DDD — аналіз споживання ІПП.

Результати та їх обговорення

Фармацевтичний ринок України в 2008 р. був представлений 4 міжнародними непатентованими назвами (МНН) ІПП, до яких відносились омепразол, лансопразол, пантопразол та рабепразол. Ретроспективний аналіз асортименту і структури ІПП показав, що в 2008-2009 рр. з урахуванням торговельних найменувань і лікарських форм найбільше було зареєстровано препаратів омепразолу, причому співвідношення вітчизняних препаратів та іноземних складало приблизно 1:3. Найменше за обидва роки було зареєстровано препаратів лансопразолу, серед яких також переважали препарати іноземного виробництва. В 2009 році до Державного реєстру лікарських засобів було внесено 3 препарати езомепразолу іноземного виробництва (табл. 1).

Ретроспективний аналіз продажу ІПП в 2008 р. (табл. 3, 4, 5, 6) виявив, що в досліджуваній аптечній мережі найбільше було представлено пре-

Таблиця 1

Кількість торгових найменувань інгібіторів протонної помпи на українському фармацевтичному ринку в 2008-2009 рр.

Міжнародна непатентована назва	Загальна кількість найменувань		Кількість найменувань вітчизняного виробництва				Кількість найменувань іноземного виробництва			
	2008	2009	2008		2009		2008		2009	
			к-ть	%	к-ть	%	к-ть	%	к-ть	%
Омепразол	61	60	14	22,95	13	21,67	47	77,05	47	78,33
Лансопразол	14	14	3	21,43	3	21,43	11	78,57	11	78,57
Пантопразол	21	22	2	9,52	2	9,09	19	90,48	20	90,91
Рабепразол	36	36	2	5,55	2	5,55	34	94,45	34	94,45
Езомепразол	—	3	—	—	—	—	—	—	3	100

Таблиця 2

Кількість торгових найменувань інгібіторів протонної помпи на фармацевтичному ринку м. Вінниці за період 2008-2009 рр.

Міжнародна непатентована назва	Загальна кількість найменувань		Кількість найменувань вітчизняного виробництва				Кількість найменувань іноземного виробництва			
	2008	2009	2008		2009		2008		2009	
			к-ть	%	к-ть	%	к-ть	%	к-ть	%
Омепразол	10	9	3	30	4	44,4	7	70	5	55,6
Лансопразол	7	5	2	28,6	1	20	5	71,4	4	80
Пантопразол	11	10	—	—	—	—	11	100	10	100
Рабепразол	8	10	—	—	—	—	8	100	8	100
Езомепразол	—	3	—	—	—	—	—	—	3	100

Таблиця 3

Кількість спожитих препаратів омепразолу за період 2008-2009 рр.

Торгова назва	Виробник	Кількість упаковок		DDDs	
		2008	2009	2008	2009
Омез пор. ліоф. д/ін. фл. 40 мг	“Dr. Reddy's Laboratories Limited”, Індія	2644	2408	2644	2408
Омез капс. 20 мг №30	“Dr. Reddy's Laboratories Limited”, Індія	5041,33	5311,66	75619,95	79674,9
Омеп капс. 20 мг №15	“Hexal AG”, Німеччина	6	—	45	—
Омепразол-КМП капс. 20 мг №10	“Київмедпрепарат”, Україна	1653	1167	8265	5835
Омепразол капс. 20 мг №10	“Фармак”, Україна	366	1214	1830	6070
Омепразол капс. 20 мг №30	“Фармак”, Україна	448	797	6720	11955
Осид капс. 20 мг №10	“Cadila Healthcare Ltd”, Індія	353	331	1765	1655
Опразол табл. в/о 20 мг №10	“Al-Hikma Pharmaceuticals”, Йорданія	3	—	15	—
Ультоп капс. 20 мг №14	“KRKA d.d., Novo mesto”, Словенія	45	22	315	154
Гасек-20 капс. 20 мг №14	“Merha Ltd”, Португалія/Швейцарія	128	338	896	2366
Омепразол капс. 20 мг №30	“Стиролбіофарм”, Україна	—	22	—	330
Всього		10687,33	11610,66	98114,95	110762,9

Таблиця 4

Кількість спожитих препаратів пантопразолу за період 2008-2009 рр.

Торгова назва	Виробник	Кількість упаковок		DDDs	
		2008	2009	2008	2009
Пантокар табл. в/о 40 мг №30	"Micro Labs Limited", Індія	9	49	270	1470
Пантаz табл. в/о 40 мг №100	"Medley Pharmaceuticals Ltd", Індія	10,1	—	1010	—
Пантасан пор. ліоф. д/ін. фл. 40 мг	"Sun Pharmaceutical Industries Ltd", Індія	760	672	760	672
Пантасан табл. в/о 40 мг №30	"Sun Pharmaceutical Industries Ltd", Індія	361	355	10830	10650
Пента табл. в/о 20 мг №10	"Tulip Lab. Privat Limited", Індія	33	—	165	—
Пента табл. в/о 40 мг №10	"Tulip Lab. Privat Limited", Індія	14	1	140	10
Пульцет табл. в/о 40 мг №14	"NOBEL ILAC SANAYII VE TICARET A.S.", Туреччина	2	21	28	294
Пульцет табл. в/о 40 мг №28	"NOBEL ILAC SANAYII VE TICARET A.S.", Туреччина	51	6	1428	168
Контролок табл. 40 мг №14	"Altana Pharma AG", Німеччина	138	325	1932	4550
Контролок табл. 20 мг №14	"Altana Pharma AG", Німеччина	192	196	1344	1372
Контролок пор. д/ін. фл. 40 мг	"Altana Pharma AG", Німеччина	155	301	155	301
Ультера табл. в/о 20 мг №14	"EMCURE PHARMACEUTICALS LTD", Індія/Ісландія	—	101	—	707
Всього		1725,1	2027	18062	20194

паратів пантопразолу, 100% яких були іноземного виробництва, і дана тенденція зберігалася також у 2009 р. Найменший асортимент за цей період мав лансопразол, співвідношення вітчизняних та іноземних препаратів якого складало 1:2,5 в 2008 р. та 1:4 в 2009 р. відповідно. В 2009 р. в асортименті даної аптечної мережі з'явилися препарати езомепразолу іноземного виробництва.

Наявність препаратів вітчизняних та іноземних виробників на фармацевтичному ринку м. Вінниці в 2008-2009 рр. представлений в табл. 2.

Для проведення аналізу споживання ІПП був розрахованний показник DDSs за формулою:

DDDs = кількість препарату/DDD,

де: DDSs — кількість середніх підтримуючих доз, яку було прийнято хворими на певній території за певний період часу; DDD — середня підтримуюча доза лікарського препарату [4].

При порівнянні споживання препаратів ІПП за 2008 р. виявлено, що найбільше було спожито препаратів омепразолу, показник DDSs для якого

Таблиця 5

Кількість спожитих препаратів лансопразолу за період 2008-2009 рр.

Торгова назва	Виробник	Кількість упаковок		DDDs	
		2008	2009	2008	2009
Ланза капс. 30 мг №20	"Genom Biotech Pvt. Ltd", Індія	497,5	5	4975	50
Ланзап капс. 30 мг №20	"Dr. Reddy's Laboratories Limited", Індія	894	310	8940	3100
Ланзол капс. 30 мг №10	"Авант", Україна	11	—	55	—
Ланпро капс. 30 мг №20	"Unichem Laboratories Ltd", Індія	137	—	1370	—
Лансопрол капс. 15 мг №14	"NOBEL ILAC SANAYII VE TICARET A.S.", Туреччина	103	9	360,5	31,5
Лансопрол капс. 30 мг №14	"NOBEL ILAC SANAYII VE TICARET A.S.", Туреччина	24	1	168	7
Ланцерол капс. 30 мг №10	"Київмедпрепарат", Україна	231	927	1155	4635
Всього		1897,5	1252	17023,5	7823,5

Таблиця 6

Кількість спожитих препаратів рабепразолу за період 2008-2009 рр.

Торгова назва	Виробник	Кількість упаковок		DDDs	
		2008	2009	2008	2009
Барол 10 капс. 10 мг №30	“THEMIS LABORATORIES Pvt Ltd”, Індія/Австралія	—	197	—	1477,5
Барол 20 капс. 20 мг №30	“THEMIS LABORATORIES Pvt Ltd”, Індія/Австралія	899	465	13485	6975
Геердін табл. в/о 10 мг №14	“Mero Pharmaceuticals Pvt. Ltd”, Індія/Великобританія	24	103	84	360,5
Геердін табл. в/о 20 мг №14	“Mero Pharmaceuticals Pvt. Ltd”, Індія/Великобританія	94	355	658	2485
Геердін пор. ліоф. д/ін. фл. 20 мг	“Mero Pharmaceuticals Pvt. Ltd”, Індія/Великобританія	—	65	—	32,5
Парієт табл. 20 №14	“Janssen Pharmaceutica N.V.”, Бельгія/Японія	338	143	2366	1001
Парієт табл. 10 №14	“Janssen Pharmaceutica N.V.”, Бельгія/Японія	97	39	339,5	136,5
Рабімак табл. в/о 20 мг №14	“Macleods Pharmaceuticals Limited”, Індія	899	1490	6293	10430
Рабелок табл. 20 мг №100	“Cadila Pharmaceuticals Ltd”, Індія	36,9	10	1845	500
Разо табл. в/о 20 мг №20	“Dr. Reddy's Laboratories Ltd”, Індія	42	109	420	1090
Всього		2429,9	2976	25490,5	23998

Таблиця 7

Кількість спожитих препаратів езомепразолу за 2009 рік

Торгова назва	Виробник	Кількість упаковок	DDDs
Нексіум пор. д/ін.фл. №10	“AstraZeneca AB”, Швеція	19,6	196
Нексіум табл. в/о 20 мг №14	“AstraZeneca AB”, Швеція	93	651
Нексіум табл. в/о 40 мг №14	“AstraZeneca AB”, Швеція	58	812
Всього		170,6	1659

складав 98114,95; на другому місці виявилися препарати рабепразолу, показник DDS для яких склав 25490,5; третє місце займали препарати пантопразолу, показник DDS для яких складав 18062, і останнє місце за споживанням займали препарати лансопразолу, показник DDS — 17023,5. В 2009 р. розподіл препаратів за перевагами у споживанні залишився незмінним, найбільше бу-

ло спожито препаратів омепразолу (DDS — 110762,9), на другому місці були препарати рабепразолу (DDS — 23998), на третьому — препарати пантопразолу (DDS — 20194), на четвертому — препарати лансопразолу (DDS — 7823,5), а останнє місце займали препарати езомепразолу (DDS — 1659). Виявлено, що в 2009 р. збільшилося споживання препаратів омепразолу на 12647,95

Таблиця 8

Результати розрахунків

Назва препарату	DDD	DDS/1000 жителів/рік	
		2008	2009
Омепразол	40 мг	0,7476	0,7761
Лансопразол	60 мг	0,129	0,0548
Пантопразол	40 мг	0,137	0,1415
Рабепразол	40 мг	0,1935	0,1682
Езомепразол	40 мг	—	0,012

DDDs та пантопразолу на 2132 DDDs, зменшилося споживання препаратів рабепразолу на 1492,5 DDDs та лансопразолу на 9200 DDDs.

Також був розрахований показник DDDs на 1000 жителів на рік за формулою:

$$\text{DDD}/1000 \text{ жителів/рік (дoba)} = \text{DDD} \times 1000 / \text{численність населення} \times 365.$$

Результати розрахунків відображені в табл. 8.

При порівнянні споживання препаратів ІПП протягом 2008 та 2009 років виявлено, що отримані дані за показниками DDDs/1000 жителів/рік кореспонduють з даними зі споживання вказаних препаратів за показниками DDDs, описаними вище.

При порівнянні споживання ІПП за період 2008-2009 рр. виявлено, що показник DDDs/1000 жителів/рік збільшився на 0,0285 DDDs/1000 жителів/рік для омепразолу, на 0,0045 DDDs для пантопразолу та зменшився на 0,0742 DDDs для лансопразолу та на 0,0253 DDDs для рабепразолу. Для препаратів езомепразолу показник DDDs/1000 жителів/рік в 2009 році складав 0,012.

ВИСНОВКИ

1. Виявлено, що в період 2008-2009 рр. в досліджуваній аптечній мережі найбільше було представлено препаратів пантопразолу, 100% яких були іноземного виробництва. Найменший асортимент мав лансопразол, співвідношення вітчизняних та іноземних препаратів якого складало 1:2,5 в 2008 р. та 1:4 в 2009 р. відповідно. В 2009 р. в асортименті даної аптечної мережі з'явилися препарати езомепразолу іноземного виробництва.

2. Виявлено, що в 2009 р. збільшилося споживання препаратів омепразолу на 12647,95 DDDs та пантопразолу на 2132 DDDs, зменшилося споживання препаратів рабепразолу на 1492,5 DDDs та лансопразолу на 9200 DDDs. Показник DDDs для препаратів езомепразолу в 2009 р. складав 1659.

3. Встановлено, що показник DDDs/1000 жителів/рік збільшився на 0,0285 DDDs/1000 жителів/рік для омепразолу, на 0,0045 DDDs для пантопразолу та зменшився на 0,0742 DDDs для лансопразолу та на 0,0253 DDDs для рабепразолу. Для препаратів езомепразолу даний показник в 2009 р. складав 0,012.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бельмер С.В. // Лечащий врач. — 2009. — №7. — С. 12-19.
2. Васильев Ю.В. // Лечащий врач. — 2007. — №1 — С. 18-23.
3. Самсонов А.А. // Фарматека. — 2007. — №6. — С. 10-15.
4. Яковлева Л.В. Фармакоекономіка: Навч. посіб. — Вінниця: Нова книга, 2009. — 208 с.
5. Bisanth Thushila Batuwitage / G.C.Jeremy, Kingham, Nia E. Morgan // Postgraduate Med. J. — 2007. — Iss. 83. — P. 66-68.
6. Goh K.-L. Management strategies for treatment failures / Helicobacter pylori resistance and management strategies. — World Congress of Gastroenterology. — Montreal, 2005.
7. Laine L. // Alimentary Pharmacol. and Therapeutics. — 2002. — Vol. 16. — P. 115-118.
8. Nimish Vakil // The American J. of Gastroenterol. — 2009. — Vol. 104. — P. 26-30.
9. Qasim A., O'Morain C.A. // Alimentary Pharmacol. and Therapeutics. — 2002. — №16. — P. 24-30.
10. Rocco Maurizio Zagari, Gabriele Bianchi-Porro, Roberto Fiocca // Gut. — 2007. — №56. — P. 475-479.

УДК 616-073:339.4:615.03:615.4:33

АНАЛИЗ ПОТРЕБЛЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ г. ВИННИЦЫ ПО АТС/DDD МЕТОДОЛОГИИ

Н.А.Волоцкая

Изучались ассортимент и структура ингибиторов протонной помпы, которые включены в эрадикационную терапию *Helicobacter pylori*, в одной из аптечных сетей г. Винница за 2008 и 2009 г.г. Проведен анализ потребления ингибиторов протонной помпы по АТС/DDD методологии. Виявлены наиболее часто потребляемые препараты и динамика изменения их потребления на протяжении 2008-2009 гг.

UDC 616-073:339.4:615.03:615.4:33

ANALYSIS OF PROTON PUMP INHIBITORS CONSUMPTION AT THE PHARMACEUTICAL MARKET OF VINNITSYA BY THE ATC/DDD METHODOLOGY
N.A.Volotska

The assortment and the structure of proton pump inhibitors, which are included in eradication therapy of *Helicobacter pylori*, have been studied in one of the pharmaceutical networks of Vinnitsa during 2008-2009. The analysis of proton pump inhibitors consumption has been conducted by ATC/DDD methodology. The most often consumable medicines and dynamics of their consumption change during 2008-2009 have been determined.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

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

УДК 615.015.23:615.21/26:577.175.14

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ АНТИДЕПРЕСИВНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ РЕКОМБІНАНТНОГО АНТАГОНІСТА РЕЦЕПТОРІВ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-1

К.Г.Щокіна, С.Ю.Штриголь, О.М.Іщенко, І.П.Бухтієрова

Національний фармацевтичний університет

Науково-дослідний інститут особливо чистих біопрепаратів, м. Санкт-Петербург, Росія

Визначено, що за антидепресивною дією на моделі резерпінової депресії рекомбінантний антагоніст рецепторів інтерлейкіну-1 (АРІЛ-1) не поступається іміпраміну за впливом на блефароптоз та достовірно переважає його за впливом на гіпотермію, тобто діє на рівні референс-препарата. АРІЛ-1 подібно до іміпраміну збільшує в головному мозку мишій вміст адреналіну та норадреналіну та виявляє слабку тенденцію до збільшення рівня серотоніну. Під впливом АРІЛ-1, на відміну від іміпраміну, церебральний рівень дофаміну не змінюється. На тлі АРІЛ-1, який виявляє стреспротекторну та антидепресивну активність, спрямованість змін рівня церебральнихmonoамінів і кореляційних зв'язків між вмістом окремих катехоламінів наближається до змін під впливом іміпраміну.

Характерними складовими існування людства в третьому тисячолітті є складні соціально-економічні умови, прискорення темпу життя, постійна психоемоційна напруга, невпевненість у майбутньому [7]. Вплив цього складного комплексу негативних факторів на організм людини протягом тривалого часу сприяє розвитку невротичних розладів, які часто супроводжуються пригніченим настроєм, втратою інтересу до життя, підвищеною втомлюваністю, зниженням працевздатності, дратівливістю, неспокоєм, невмотивованими страхами [3]. Саме тому депресія сьогодні є одним з найпоширеніших захворювань. Згідно з даними ВООЗ понад 5% населення планети (приблизно 200 млн осіб) страждає на депресії, і ця кількість збільшується з кожним роком [10].

Загальним у механізмі дії сучасних антидепресантів є їхне втручання в обмін церебральних monoамінів (норадреналіну, серотоніну, дофаміну). Активність monoамінергічних процесів підвищується за рахунок пригнічення monoаміноокси-

дази (МАО), впливу на зворотне захоплення monoамінів, посилення вивільнення медіаторів з пре-синаптичних мембрани [1, 11, 12].

Основними показаннями до застосування антидепресантів є депресивні розлади різної етіології, в тому числі при маніакально-депресивному психозі, шизофренії, органічних захворюваннях нервової системи. Але в останні десятиріччя показання до застосування антидепресантів значно розширилися: їх почали використовувати в комплексній терапії алкоголізму та наркоманії, для лікування неврозів (фобій, нав'язливих станів, панічних розладів) і порушень сну, енурезу, нервової анорексії та булімії, каталепсії, у хворих із хронічним бальзамічним синдромом, при невралгіях, діабетичній невропатії, в комплексній терапії виразкової хвороби шлунка та 12-палої кишки та інших захворювань [1, 10]. Тому існує значна потреба в лікарських препаратах, які чинять антидепресивну, стреспротекторну дію. Отже, створення нових препаратів із подібною фармакологічною активністю є актуальним завданням медицини та фармації.

В останні роки значного розвитку набув напрямок досліджень, пов'язаний із вивченням взаємодії імунної, нервової та ендокринної систем. Доведено, що цитокіни, як і інтерлейкін-1 (ІЛ-1), інтерлейкін-2, інтерлейкін-6, фактор некрозу пухлини, здатні регулювати функції ЦНС [4-6, 15]. Наявні дані, що свідчать про можливу участі ІЛ-1 у розвитку депресивних станів [5, 6, 9, 14].

Мета дослідження — експериментальне вивчення антидепресивних властивостей рекомбінантного антагоніста рецепторів інтерлейкіну-1 (АРІЛ-1), а також визначення впливу АРІЛ-1 на рівень нейромедіаторів головного мозку експериментальних тварин. В якості об'єкта дослідження використано АРІЛ-1, отриманий у Санкт-Петербурзькому НДІ ОЧБП.

Таблиця 1

Вплив АРІЛ-1 та іміпраміну на гіпотермію і блефароптоз на моделі резерпінової депресії у щурів

Група	Температура тіла, °C		Зниження температури, °C / %	Блефароптоз, бали
	виходна	після резерпіну		
Контрольна патологія (n=7)	37,10±0,03	35,70±0,11*	1,3±0,1 / 3,6±0,3	2,43±0,28
АРІЛ-1, 15 мг/кг (n=7)	37,10±0,03	36,60±0,10*/**	0,4±0,1**/** / 1,2±0,3**	1,71±0,28**
Іміпрамін, 25 мг/кг (n=6)	37,10±0,03	36,20±0,19*/**	0,9±0,1** / 2,3±0,6	1,33±0,16**

Примітки: * — достовірно відносно вихідного стану ($p \leq 0,05$); ** — достовірно відносно контрольної патології ($p \leq 0,05$); *** — достовірно відносно іміпраміну ($p \leq ,05$).

Матеріали та методи

Антидепресивну дію АРІЛ-1 вивчали на моделі резерпінової депресії, яку відтворювали у щурів шляхом одноразового внутрішньоочеревинного введення резерпіну в дозі 4 мг/кг. Депресогенний ефект резерпіну оцінювали через 7 год за наступними показниками: блефароптоз та зниження температури тіла тварин. Блефароптоз оцінювали в балах (0 — відсутність птозу верхньої повіки, 1 — закриття ока на 1/2, 2 — закриття ока більш ніж на 1/2, 3 — повне закриття ока). Температуру тіла визначали за допомогою термометра в прямій кишці [8].

АРІЛ-1 вводили підшкірно в дозі 15 мг/кг. В якості препарату порівняння обрано широко вживаний антидепресант іміпрамін (Melipramin, "Egis", Угорщина) в дозі 25 мг/кг [8]. Досліджувані речовини вводили в профілактичному режимі протягом попередніх трьох діб, останній раз — за 30 хв до резерпіну.

Для з'ясування впливу АРІЛ-1 на рівень моноамінів досліджували тканину головного мозку мишей, яким вводили АРІЛ-1 у дозі 15 мг/кг підшкірно, а також препарат порівняння іміпрамін (Melipramin, "Egis", Угорщина, 25 мг/кг) протягом 4 діб, останнє введення за 30 хв до вилучення мозку. Евтаназію тварин виконували шляхом дислокації шийних хребців, вилучали головний мозок при температурі 0-2°C, до аналізу зберігали при температурі -90°C. У тканині головного мозку мишей кількісно визначали вміст серотоніну, дофаміну, норадреналіну та адреналіну методом імуноферментного аналізу, для чого використовували стандартні набори Serotonin-ELISA та TriCat-ELISA ("IBL International", Німеччина).

В дослідженнях використано 20 білих щурів-самців масою 200-230 г та 22 білі безпородні миши-самці масою 18-22 г. Для статистичної оброб-

ки використовували t-критерій Стьюдента та ко-реляційний аналіз Спірмена за допомогою програми статистичної обробки StatPlus 2009. Статистичну достовірність міжгрупових відмінностей розраховували за критерієм t Стьюдента, внутрішньогрупових — за парним критерієм Вілкоксона.

Результати та їх обговорення

Кількісні результати досліджень наведені в табл. 1-2 та на рис. 1-3.

Вихідна температура тіла щурів в усіх групах була однаковою та становила в середньому 37,1°C. Введення резерпіну призвело до достовірного зниження температури тіла щурів групи контрольної патології в середньому на 1,3°C, що склало 3,6% від вихідного показника. Профілактичне введення досліджуваних препаратів сприяло достовірному зменшенню гіпотермії. Так, під дією АРІЛ-1 температура знизилась на 0,4°C (1,2%), під впливом іміпраміну — на 0,9°C (2,3%). За впливом на гіпотермію АРІЛ-1 достовірно переважає дію референс-препаратору.

Резерпін також сприяв розвитку типового блефароптозу, який в групі контрольної патології складав 2,43 бали. Під впливом АРІЛ-1 вираженість блефароптозу достовірно знизилась до 1,71 бала, під дією іміпраміну — до 1,33 бала. Достовірних відмінностей між групами АРІЛ-1 та іміпраміну за ступенем блефароптозу не зафіковано.

Результати дослідження рівня моноамінів у головному мозку експериментальних тварин наведені в табл. 2. У досліджуваних групах достовірних змін у рівні концентрації серотоніну не спостерігалось. Так, на тлі АРІЛ-1 цей показник був лише на 4,3% вище, ніж у контролі, на тлі іміпраміну — на 4,6% нижче.

Аналіз дії АРІЛ-1 та іміпраміну порівняно з ін tactним контролем виявив, що іміпрамін сприяв збільшенню рівня дофаміну на 22,1%, АРІЛ-1

Таблиця 2

Порівняльний вплив АРІЛ-1 та іміпраміну на рівень моноамінів головного мозку мишей

Група	Серотонін, нг/г	Дофамін, нг/г	Норадреналін, нг/г	Адреналін, нг/г
Ін tactний контроль (n=11)	227,6±5,7	52,5±1,9	59,1±3,4	53,7±1,9
АРІЛ-1 15 мг/кг (n=6)	237,4±6,0	51,4±5,8	68,9±2,5*	62,8±3,0*
Іміпрамін 25 мг/кг (n=5)	215,7±1,6	64,6±6,3	65,5±3,1	64,5±4,2*

Примітка: * — достовірно відносно ін tactного контролю ($p < 0,05$).

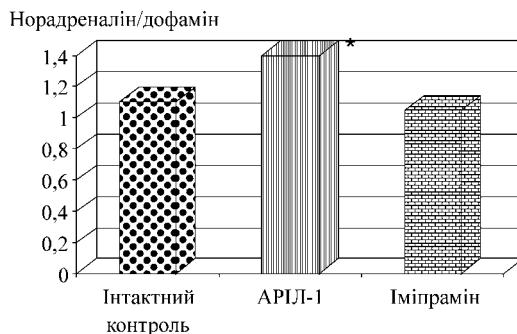


Рис. 1. Порівняльний аналіз АРІЛ-1 та іміпраміну за співвідношенням норадреналін/дофамін у головному мозку мишей.

Примітка: * — достовірні відмінності з інтактним контролем ($p<0,05$).

не змінював вміст дофаміну, але достовірно підвищував рівень норадреналіну та адреналіну на 16,6% та 16,9% відповідно. На тлі іміпраміну рівень норадреналіну та особливо адреналіну також зростав.

Оскільки важливе значення в нейрохімічних процесах має не тільки абсолютний рівень медіаторів, але й співвідношення між ними, обчислювали коефіцієнт норадреналін/дофамін. Цей показник дозволяє оцінити інтенсивність обігу катехоламінів, оскільки норадреналін в адренергічних нейронах утворюється саме з дофаміну [2].

На тлі АРІЛ-1 співвідношення вмісту норадреналіну та дофаміну порівняно з інтактним контролем достовірно ($p<0,05$) збільшилось (рис. 1). На відміну від АРІЛ-1 іміпрамін виявив тенденцію до зниження цього співвідношення. Ці дані дозволяють припустити, що АРІЛ-1 більшою мірою, ніж іміпрамін впливає на обіг катехоламінів в головному мозку тварин. Такі властивості притаманні багатьом засобам, що виявляють антидепресивну активність [2].

Як відомо, норадреналін синтезується в головному мозку з дофаміну, адреналін частково теж може утворюватися з норадреналіну в головному мозку [12, 16]. Для з'ясування взаємозв'язку між рівнями дофаміну та норадреналіну обчислювали коефіцієнт кореляції Спірмена (рис. 2), який складав: 0,44 (контроль), 0,80 (АРІЛ-1), 0,90 (імі-

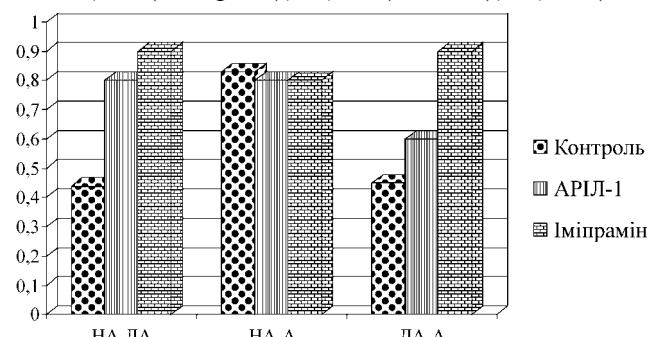


Рис. 2. Рівень кореляції (за коефіцієнтом Спірмена) між вмістом церебральних катехоламінів під впливом АРІЛ-1 та іміпраміну в мишей.

Примітки: НА-ДА — кореляція між рівнем норадреналіну та дофаміну; НА-А — кореляція між рівнем норадреналіну та адреналіну; ДА-А — кореляція між рівнем адреналіну та дофаміну.

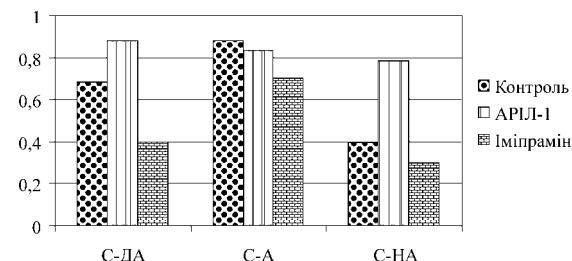


Рис. 3. Рівень кореляції (за коефіцієнтом Спірмена) між вмістом церебрального серотоніну та катехоламінів під впливом АРІЛ-1 та іміпраміну в мишей.

Примітки: С-ДА — кореляція між рівнем серотоніну та дофаміну; С-А — кореляція між рівнем серотоніну та адреналіну; С-НА — кореляція між рівнем серотоніну та норадреналіну.

прамін). Тобто під дією обох препаратів спостерігалось достовірне підсилення взаємозв'язку між вмістом дофаміну та норадреналіну. У парі норадреналін-адреналін коефіцієнт кореляції складав: 0,83 (контроль), 0,80 (АРІЛ-1), 0,80 (іміпрамін). Також спостерігалася тенденція до посилення зв'язку між дофаміном та адреналіном, коефіцієнт кореляції становив 0,45 (контрольні тварини), 0,60 (АРІЛ-1), 0,90 (іміпрамін). Імовірно, процеси обігу катехоламінів в головному мозку під впливом цих препаратів перебігають більш спряжено.

Між вмістом серотоніну та катехоламінів у контрольній групі існує додатковий зв'язок (рис. 3). На тлі АРІЛ-1 він посилюється в парах серотонін-дофамін і особливо серотонін-норадреналін та залишається майже незмінним у парі серотонін-адреналін. Під впливом іміпраміну відбуваються протилежні зміни. Дати їх вичерпну інтерпретацію навряд чи можливо, але вони свідчать про специфічне втручання АРІЛ-1 у спряженість нейрохімічних процесів.

До механізмів психотропної активності багатьох препаратів долучається вплив на обмін нейромедіаторів та/або нейромодуляторів головного мозку. Так, трициклічні антидепресанти зменшують зворотне нейрональне захоплення норадреналіну. Це викликає накопичення медіатора та посилення адренергічного впливу [13]. Адрено-сенсібілізуval'yanou здатністю антидепресантів пояснюється активація моторики та їх стимулувальна, психоаналептична дія. Встановлена здатність АРІЛ-1 підвищувати церебральний вміст катехоламінів, а саме норадреналіну та адреналіну, а також, можливо, спряженість катехоламінергічних процесів свідчить про його адrenotropну активність. Накопичення двох зазначених катехоламінів, які стимулюють адренергічну нейротрансмісію, відповідає стимулувальному характеру впливу АРІЛ-1 на ЦНС. Спільні риси характеру змін вмісту даних медіаторів на тлі класичного антидепресанта іміпраміну, ймовірно, пояснюють співпадіння його специфічного ефекту з дією АРІЛ-1. Отже, збільшення рівня адреналіну та норадреналіну, збільшення співвідношення норадреналін/дофамін та спряженості катехоламінергічних

процесів у головному мозку можна вважати однією з ланок механізму психотропної дії АРИЛ-1. Але вплив АРИЛ-1 на нейромедіаторні процеси потребує подальшого вивчення, тим більше що за характером спряженості серотонін- та катехоламінергічних процесів він відрізняється від аналога за психотропними ефектами іміпраміну.

ВИСНОВКИ

1. На моделі резерпінової депресії у щурів АРИЛ-1 чинить антидепресивний ефект. Він не поступається іміпраміну за впливом на блефароптоз та достовірно переважає його за впливом на гіпотермію, тобто діє на рівні референс-препарата.

2. АРИЛ-1 подібно до іміпраміну збільшує в головному мозку вміст адреналіну та норадреналіну і виявляє слабку тенденцію до збільшення рівня серотоніну.

3. Під впливом АРИЛ-1, на відміну від іміпраміну, церебральний рівень дофаміну не змінюється.

4. На тлі АРИЛ-1, який виявляє антидепресивну активність, спрямованість змін рівня церебральних моноамінів і кореляційних зв'язків між вмістом окремих катехоламінів (але не серотоніну і катехоламінів) наближається до змін під впливом іміпраміну.

ЛІТЕРАТУРА

1. Андреев Б.В. // Мир медицины. — 1998. — №1-2. — С. 22-24.
2. Арушанян Э.Б., Эбелькьян К.С. // Эксперимент. и клин. фармакол. — 1995. — Т. 58, №6. — С. 14-16.
3. Вознесенская Т.Г. // Практикующему неврол. — 2007. — №2 (12). — С. 43-49.
4. Данн А., Визорек М., Свиргил А. Механизмы сигнальной трансдукции цитокинов в мозге / Матер. Междунар. симпоз. "Взаимодействие нервной и иммунной систем в норме и патологии", Санкт-Петербург, Россия, 16-19 июня 2009 г. — С. 243-245.
5. Катафучи Т. Нейромодулирующее действие и механизмы цитокин-индукционной супрессии медиальных преоптических нейронов / Матер. Междунар. симпоз. "Взаимодействие нервной и иммунной систем в норме и патологии", Санкт-Петербург, Россия, 16-19 июня 2009 г. — С. 19.
6. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. — С.Пб.: ООО "Изд-во Фолиант", 2008. — 552 с.
7. Масштаб неврологических и психиатрических проблем в последнем десятилетии XX века и тенденции их будущего развития в свете статистическо-эпидемиологических данных ВОЗ // Журн. неврол. и психиатрии. — 1999. — №1. — С. 56-63.
8. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. — М.: ЗАО "ИИА "Ремедиум", 2009. — 398 с.
9. Симбирцев А.С. // Цитокины и воспаление. — 2004. — Т. 3, №2. — С. 16-22.
10. Смулевич А.Б. Депрессии в общемедицинской практике. — М.: МИА, 2000. — 160 с.
11. Сучасна діагностика і лікування в неврології та психіатрії / За ред. проф. Т.С.Міщенко, проф. В.С.Підкоритова. Довідник лікаря "Невролог-психіатр". — К.: Доктор-Медіа, 2008. — С. 624.
12. Ciaranello R.D., Barchas R.E., Byers G.S. et al. // Nature. — 1969. — Vol. 221(5178), Jan 25. — P. 368-369.
13. Damberg M., Ekblom J., Orelund L. // Life Sci. — 2000. — Vol. 68 (6), Dec 29. — P. 669-78.
14. Hallegua D.S., Weisman M.H. // Ann. Rheum. Dis. — 2002. — №61 (11). — P. 960-967.
15. Parry-Jones A.R., Lümmatainen T., Kauppinen R.A. et al. // Magn. Reson. Med. — 2008. — №59. — P. 1239-1249.
16. Torda C. // Br. J. Pharmacol. — 1977. — Vol. 61 (1). — P. 5-8.

УДК 615.015.23:615.21/26:577.175.14

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ АНТИДЕПРЕССИВНЫХ СВОЙСТВ РЕКОМБИНАНТНОГО АНТАГОНИСТА РЕЦЕПТОРОВ ИНТЕРЛЕЙКИНА-1

Е.Г.Щекина, С.Ю.Шtryголь, А.М.Іщенко, І.П.Бухтиярова
Установлено, что по антидепрессивному действию на модели резерпиновой депрессии рекомбинантный антагонист рецепторов интерлейкин-1 (АРИЛ-1) не уступает имипрамину по влиянию на блефароптоз и достоверно превосходит его по влиянию на гипотермию, то есть действует на уровне референс-препарата. АРИЛ-1 подобно имипрамину увеличивает в головном мозге мышей содержание адреналина и норадреналина и проявляет слабую тенденцию к увеличению уровня серотонина. Под влиянием АРИЛ-1, в отличие от имипрамина, церебральный уровень дофамина не изменяется. На фоне АРИЛ-1, который проявляет стресспротекторную и антидепрессивную активность, направленность изменений уровня церебральных моноаминов и корреляционных связей между содержанием отдельных катехоламинов приближается к изменениям под влиянием имипрамина.

UDC 615.015.23:615.21/26:577.175.14

THE EXPERIMENTAL STUDY OF ANTIDEPRESSIVE PROPERTIES OF THE RECOMBINANT ANTAGONIST OF INTERLEUKIN-1 RECEPTORS

K.G.Shchokina, S.Yu.Shtrygol, O.M.Ishchenko, I.P.Bukhtiyarova
It has been found that the recombinant antagonist of interleukin-1 (ARIL-1) receptors does not yield to imipramine in the antidepressant action on the reserpine depression model by the action on blepharoptosis and it authentically exceeds imipramine in the action on hypothermia, i.e. it acts on the level of reference-medicine. Like imipramine ARIL-1 increases the content of adrenalin and norepinephrine in mice brain and shows a weak tendency to increase of the level of serotonin. Unlike imipramine, the cerebral level of dopamine does not change under the influence of ARIL-1. On the background of ARIL-1, which reveals the stress-protective and antidepressant activity, the direction of changes of the level of cerebral monoamines and correlated relationships between the content of separate catecholamines approaches to the changes under the influence of imipramine.

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

УДК 615.213:615.281:547.856.1

ФАРМАКОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ 3-АРИЛ-2-(ДІАРИЛГІДРОКСИМЕТИЛ)-4-ОКСО- 3,4-ДИГІДРОХІНАЗОЛІНІВ

Д.В.Левашов, С.Ю.Штриголь, [І.Л.Дикий], В.П.Черних, Л.А.Шемчук

Національний фармацевтичний університет

Вивчена антимікробна, снодійна, протисудомна та антидепресивна активність 3-арил-2-(діарилгідроксиметил)-4-оксо-3,4-дигідрохіназолінів, одержаних на основі 2-карбетокси-3-R-4-оксо-3,4-дигідрохіназолінів. Встановлено, що синтезовані сполуки характеризуються високим рівнем протисудомної активності та за відповідними показниками значно перевищують препарат порівняння депакін.

Серед 2,3-заміщених 3,4-дигідро-4-оксохіназоліну відомо багато сполук, які виявляють клінічно значущі види фармацевтичної дії. Зокрема, для похідних цієї гетероциклічної системи характерна протисудомна [16], снодійна, транквілізуюча, антидепресивна, седативна [15] дія, а також антимікробні властивості [10, 11, 14], спектр яких залежить від замісників, що містять хіназолінове ядро. Одним із сучасних напрямків драгдизайну є поєднання в одній структурі двох або декількох фармакофорів, що в останні роки широко застосовується і для синтезу нових біологічно активних речовин на основі даної гетероциклічної системи [9, 13, 17]. Нами були отримані нові похідні хіназоліону, що містять в якості фармакофору залишки бензилової (дифенілгідроксіоцтової) кислоти, “вбудовані” в гетероцикл. Похідні останньої характеризуються різnobічною біологічною дією, зокрема деякі з цих сполук знаходять широке застосування в сучасній медичній практиці в якості лікарських засобів з аналгетичною (естоцин), холіолітичною (амізил) та протисудомною (дифенін) активністю [3, 8, 6].

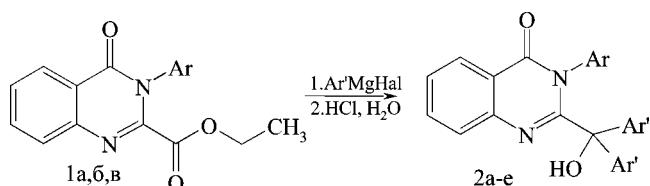
Синтез цільових 3-арил-2-(діарилгідроксиметил)-4-оксо-3,4-дигідрохіназолінів проводили взаємодією 2-карбетокси-3-R-4-оксо-3,4-дигідрохіназолінів з арилмагнійгалогенідами за схемою.

З урахуванням даних PASS-прогнозу, що його виконано для речовин, виникла підстава для очікування декількох видів фармацевтичної активності з вірогідністю вище 0,75. Серед них переважали центральні нейротропні ефекти, а саме снодійний, протисудомний, антидепресивний. До-

сить висока (до 0,8) була вірогідність антибактеріальних властивостей. Мета даного дослідження полягала в з'ясуванні наявності вищенаведених видів фармацевтичної активності в експерименті.

Дослідження антимікробної активності виконувались у відповідності до вимог ДФУ-1, в якості мікробіологічної моделі використані передбачені Фармакопеєю регламентні штами *S. aureus* ATCC 6538, *E. coli* ATCC 25922, *B. subtilis* ATCC 6633, *P. aeruginosa* ATCC 9027, *C. albicans* ATCC 885-653 [2]. В результаті скринінгового аналізу встановлено, що сполуки (2a-р) виявляють лише фонову або слабко виражену антибактеріальну активність і є неперспективними для подальшого хіміко-мікробіологічного дослідження.

3-(*o*-Метоксифеніл)-2-(дифенілгідроксиметил)-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін (2в) та 3-(*o*-метоксифеніл)-2-(ди(*n*-метилфеніл)гідроксиметил)-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін (2е) досліджувались на снодійну, антидепресивну та протисудомну активність. Снодійний ефект вивчали на білих щурах [1, 5]. Речовини вводили внутрішньоочеревинно у вигляді суспензії із твіном-80 у дозах від 50 до 300 мг/кг; критерієм снодійного ефекту було бокове положення. Обидві досліджувані сполуки не виявили снодійної активності, оскільки бокове положення не було зареєстровано. Проте відмічалась певна депримуюча дія, про яку свідчила



- a: $\text{Ar} = \text{Ar}' = \text{C}_6\text{H}_4$;
- b: $\text{Ar} = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$; $\text{Ar}' = \text{C}_6\text{H}_4$;
- c: $\text{Ar} = 2\text{-MeOC}_6\text{H}_4$; $\text{Ar}' = \text{C}_6\text{H}_4$;
- d: $\text{Ar} = \text{Ar}' = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$;
- e: $\text{Ar} = 2\text{-MeOC}_6\text{H}_4$; $\text{Ar}' = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$

Схема

Таблиця

Протисудомна активність 3-арил-2-(діарилгідроксисметил)-4-оксо-3,4-дигідрохіазолінів на моделі судом, викликаних тіосемікарбазидом

Показник	Похідні 3-арил-2-(діарилгідроксисметил)-4-оксо-3,4-дигідрохіазоліну, 100 мг/кг			Депакін, 150 мг/кг	
	контроль (n = 8)	сполука (2в) (n = 7)	сполука (2е) (n = 7)	контроль (n = 9)	дослід (n = 6)
Латентний період клоніко-тонічних судом, хв	56,5±4,4	90,0±13,2*	80,4±6,6**	64,5±3,3	57,8±2,8
Тяжкість судом, бали	6,00±0	5,71±0,29	5,42±0,30	6,00±0	5,31±0,28*
Кількість клонічних і тонічних судом на 1 мишу	2,5±0,57	3,29±0,81	2,86±0,99	3,80±0,47	2,33±0,42*
Кількість тварин із клонічними судомами	8/8 100%	8/8 100%	8/8 100%	9/9 100%	6/6 100%
Кількість тварин із тонічними судомами	8/8 100%	6/7 87,5%	6/7 87,5%	9/9 100%	6/6 100%
Час загибелі, хв	73,6±8,4	138±24,1*	98,9±16,7***	99,2±14,1	79,8±7,2
Летальність	8/8 100%	8/8 100%	6/7 87,5%	9/9 100%	6/6 100%

Примітки. У числовиці — кількість тварин із наявністю ознаки, у знаменнику — загальна кількість тварин у групі;

* — відмінності вірогідні відносно контрольної патології ($p \leq 0,05$);

** — відмінності вірогідні відносно контрольної патології ($p \leq 0,01$).

*** — Наведено значення для 6 загиблих тварин без урахування миші, яка вижила.

млявість, рухова загальованість тварин. Антидепресивну активність визначали на білих мишиах самцях масою 10-15 г. Для моделювання депресивної поведінки використано тест поведінкового відчаю, а саме підвішування тварин за хвіст [7, 12]. Мишій фіксували на штативі, а кінець хвоста на лейкопластирі. Відстань від поверхні стола до носа тварини становила 10 см. Тривалість іммобілізації (зависання миші без руху), яка є маркером депресивної поведінки, визначали за допомогою секундоміра протягом 6 хв. Зменшення тривалості іммобілізації зареєстровано не було (у середньому 18,0-19,5% загального часу тесту проти 16,1% у контролі), тобто антидепресивна властивість досліджуваним сполукам не притаманна.

Вивчення антиконвульсивної дії проводили на білих мишиах самцях масою 10-15 г на моделі судом, яку відтворювали введенням тіосемікарбазиду підшкірно в дозі 25 мг/кг [5]. Досліджувані речовини вводили внутрішньоочеревинно у вигляді суспензії із твіном-80 у дозі 100 мг/кг за 15-20 хв до введення тіосемікарбазиду. Препаратором порівняння обрано натрію валпроат (“Депакін”, Sanofi, Франція), який вводили внутрішньошлунково у дозі 150 мг/кг також за 15-20 хв до введення тіосемікарбазиду. Логіка обрання препарату зумовлена тим, що тіосемікарбазид інгібує синтез ГАМК, а механізм дії препаратів валпроєвої кислоти полягає в збільшенні вмісту цього гальмівного медіатора.

В якості показників протисудомної дії обрано латентний період першого клонічного судомного нападу, тяжкість судом у балах [4], кількість кло-

нічних і тонічних судом на 1 мишу, кількість тварин із клонічними та тонічними судомами, тривалість життя після введення тіосемікарбазиду (час загибелі), а також летальність у %. Результати дослідження наведені у таблиці.

З результатів дослідження, наведених у таблиці, видно, що в групах тварин, які отримували досліджувані речовини, спостерігалось достовірне (для сполуки 2в) збільшення латентного періоду судомних нападів та часу життя порівняно з аналогічним показником групи контрольної патології. Час життя мишій під впливом сполуки (2е) також збільшувався, причому одна тварина не загинула, незважаючи на жорсткість обраної моделі судом. Спостерігалася тенденція до зменшення тяжкості судом під впливом обох сполук. Досліджувані речовини в умовах експерименту за показниками протисудомної активності перевищили референс-препарат депакін, який лише достовірно зменшив тяжкість і кількість судом, але не впливав на їх латентний період і тривалість життя. Результати дослідження свідчать, що на моделі тіосемікарбазидних судом похідні 3-арил-2-(діарилгідроксисметил)-4-оксо-3,4-дигідрохіазоліну чинять виражений протисудомний ефект, за яким не поступаються сучасному протисудомному засобу депакіну та навіть перевершують його, оскільки в дозі в 1,5 рази меншій виявляють здатність значно збільшувати латентний період судом і час життя піддослідних тварин. Отже, дані PASS-прогнозу під час фармакологічного скринінгу підтверджено лише стосовно антиконвульсивної активності.

Отримані дані дозволяють зробити висновок, що синтез похідних 3-арил-2-(діарилгідроксиметил)-4-оксо-3,4-дигідрохіназоліну є перспективним для подальшого пошуку нових біологічно

активних речовин з протисудомною активністю, а дві досліджені речовини доцільно піддати по-глибленному вивченю в якості потенційних антиконвульсантів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гацура В.В. *Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ.* — М.: Медицина, 1974. — 143 с.
2. Державна фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”. — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
3. Компендіум 2007 — Лікарські препарати / За ред. В.М.Коваленка, О.П.Вікторова. — К.: МОРІОН, 2007. — 2270 с.
4. Мирзаев С., Рыжсов И.В. // *Фармакол. и токсикол.* — 1991. — №5. — С. 10-11.
5. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. — М.: ЗАО ИИА “Ремедиум”, 2000. — 399 с.
6. Шабанов П.Д. *Психофармакология.* — С.Пб.: Элби, 2008. — 416 с.
7. Штырголь С.Ю. *Модуляция фармакологических эффектов при различных солевых режимах: Монография.* — Х.: Авеста-ВЛТ, 2007. — 360 с.
8. Bersudsky Y. // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* — 2006. — Vol. 9. — 627 p.
9. Kumar A., Sharma S., Archana G. // *Bioorg. & Med. Chem.* — 2003. — Vol. 11. — P. 5293-5299.
10. Manoj K., Srivastava S., Bharati M., Nizamuddin N. // *Ind. J. Chem.* — 2001. — Vol. 40. — P. 342-344.
11. Perumal P., Bilal A.R., Dontireddy R.S.R., Natesh R.K. // *Eur. J. of Med. Chem.* — 2009. — Vol. 44. — P. 2328-2333.
12. Porsilt R.D., Lenegre A. *Behavioral models of depression. Experimental Approaches to Anxiety and Depression /* J.M.Elliott, D.J.Heal, C.A.Morsden (eds). — Chichester New York, 1992. — P. 73-85.
13. Saleh M.A., Abdel-Megeed M.F., Abdo M.A. // *Molecules.* — 2003. — Vol. 8. — P. 363-373.
14. Sarvesh K.P., Abhishek S., Ashutosh S. // *Eur. J. of Med. Chem.* — 2009. — Vol. 44. — P. 1188-1197.
15. Shisokoo J., Shirsath S., Rathod J.S., Yande O. // *Eur. J. Med. Chem.* — 2000. — Vol. 35, №3. — P. 351-358.
16. Usifoh C.O., Scriba K.E. // *Med. Chem.* — 2000. — Vol. 333. — P. 261-266.
17. Zhang W., Williams J.P., Lu Y. // *Tetrahedron Letters.* — 2007. — Vol. 48. — P. 563-565.

УДК 615.213:615.281:547.856.1

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 3-АРИЛ-2-(ДИАРИЛГІДРОКСИМЕТИЛ)-4-ОКСО-3,4-ДИГІДРОХІНАЗОЛИНОВ

Д.В.Левашов, С.Ю.Штырголь, [I.L.Дикий], В.П.Черных, Л.А.Шемчук

Изучена противомикробная, снотворная, противосудорожная и антидепрессивная активность 3-арил-2-(диарилгидроксиметил)-4-оксо-3,4-дигидрохіназолінов, отриманих на основі 2-карбетокси-3-R-4-оксо-3,4-дигидрохіназолінов. Установлено, що синтезовані соєдниння характеризуються високим рівнем противосудорожної активності і по відповідним показникам значително перевищують препарат сравнения депакін.

UDC 615.213:615.281:547.856.1

PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF 3-ARYL-2-(DIARYLHYDROXYMETHYL)-4-OXO-3,4-DIHYDROQUINAZOLINONES

D.V.Levashov, S.Yu.Shtrygol, [I.L.Diky], V.P.Chernykh, L.A.Shemchuk

Antimicrobial, sedative, anticonvulsant and antidepressant activity of 3-aryl-2-(diarylhydroxymethyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolinones derived from 3-aryl-2-carbethoxy-4-oxo-3,4-dihydroquinazolinones has been studied. It has been found that the compounds synthesized are characterized by the high level of the anticonvulsant activity and exceed the reference medicine Depakine significantly.

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

УДК 615.015.42: 615.27

КОМПЛЕКСНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИОКСИДАНТНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ДИТЯЧОГО ЖЕЛЕ З ЕХІНАЦЕЄЮ

О.Д. Немятих

Луганський державний медичний університет

Проведені комплексні дослідження з вивчення прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу в крові та печінці щурів при застосуванні дитячого желе з ехінацеєю в умовах імунодефіциту, сформованого на тлі підгострого токсичного гепатиту внаслідок ушкодження паренхіми печінки при комбінованому введенні тетрахлорметану та етанолу. Результати переконливо свідчать про виражену антиоксидантну активність досліджуваного препарату.

В останні роки в Україні різко збільшилось число дитячих захворювань, обумовлених морфо-функціональними перетвореннями в імунній системі, в т.ч. хронічних інфекцій, постvakцинальних ускладнень, алергій, а також численних патологічних станів, у генезі яких відзначається дисбаланс в Т-або В-системах імунітету [9].

Виходячи з того, що одну з провідних ланок ?енезу вторинних імунодефіцитних станів відіграє порушення прооксидантно-антиоксидантної рівноваги з наступною активацією вільнорадикальних реакцій та пригніченням активності ферментів антиоксидантного захисту, створення імуно-тропних ліків, що володіють здатністю коригувати окисно-відновний гомеостаз, а також враховують особливості будови, функціонування та регуляції органів і систем дитини, сьогодні набуває першочергового значення [1, 8, 14, 17].

На теперішній час пильну увагу фітохіміків, фармакологів і технологів привертає ехінацея пурпурова як перспективне джерело для створення нових імунокоригуючих засобів, що підтверджується наявністю на фармацевтичному ринку України достатньо широкого асортименту препаратів на основі цієї лікарської рослини як вітчизняного, так і закордонного виробництва. Однак, переважна кількість з них представлена спиртовмісними засобами, що обмежує їх застосування в педіатричній практиці [9].

У результаті проведених раніше досліджень розроблена оригінальна дитяча лікарська форма — желе та встановлений оптимальний склад нового

препаратору ехінацеї пурпурової, що в якості допоміжних речовин передбачає застосування пектину яблучного, кислоти лимонної, цукру, сиропу фруктово-ягідного та води очищеної.

Метою роботи було комплексне вивчення антиоксидантної активності (АОА) желе з ехінацеєю пурпуровою у модельних дослідах та в умовах *in vivo*.

Матеріали та методи

АОА в дослідах *in vitro* визначали згідно з методичними рекомендаціями ДФЦ МОЗ України методом неферментативного ініціювання перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) у суспензії яєчних ліпопротеїдів. В якості препарату порівняння використовували класичний водорозчинний антиоксидант — кислоту аскорбінову [2, 4].

Досліджувані препарати додавали до суспензії в концентрації 10^{-3} Моль/л. Вільнорадикальну реакцію ініціювали 0,7% розчином $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$. Інкубаційну суміш терmostатували при температурі 37°C. Дослідження проводили в динаміці: через 15, 30, та 60 хв з моменту початку ініціації вільно-радикального окиснення. Ланцюкову реакцію зупиняли введенням у модельну систему 25% розчину трихлороцтвої кислоти, що містить 2,5 мг/100 мл трилону Б для зв'язування Fe^{2+} .

Інтенсивність перебігу процесів ПОЛ у модельній системі оцінювали за концентрацією ТБК-реактантів з урахуванням коефіцієнту молярної екстинкції. АOA (%) розраховували за формулою:

$$\text{АОА} = (\Delta_k - \Delta_d) / \Delta_k \cdot 100\%,$$

де: Δ_k — вміст ТБК-реактантів у контрольній пробі, нмоль/л; Δ_d — вміст ТБК-реактантів у дослідній пробі, нмоль/л.

Досліди *in vivo* проводили на статевонезрілих щурах-самицях віком 1 місяць відповідно до методичних рекомендацій, затверджених ДФЦ МОЗ України [5], а також інструктивно-методичних матеріалів у рамках правил GLP [15, 20, 21].

Експериментальною моделлю служив імунопатологічний процес, що розвивається у тварин на фоні підгострого токсичного гепатиту внаслідок

Таблиця 1

Антиоксидантна активність оригінального лікарського засобу при Fe^{2+} -ініційованому ПОЛ у модельних дослідах ($n=6$)

Препарат	ТБК-реактанти, нмоль/л	АОА, %	ТБК-реактанти, нмоль/л	АОА, %	ТБК-реактанти, нмоль/л	АОА, %
	15*		30*		60*	
Контроль	207,68±8,97	—	628,18±8,97	—	415,36±2,56	—
Кислота аскорбінова	85,89±2,56 $p_1 < 0,001$	58,64±3,58 $p_1 < 0,001$	341,01±6,41 $p_1 < 0,001$	45,71±0,87 $p_1 < 0,001$	128,20±5,13 $p_1 < 0,001$	69,13±1,40 $p_1 < 0,001$
Желе з ехінацеєю	78,20±8,97 $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$	63,85±3,35 $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$	278,85±7,69 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	56,03±0,72 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	307,68±8,97 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	24,68±2,10 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$

Примітки: p_1 — дано у порівнянні з контролем; p_2 — дано у порівнянні з референтним препаратом; * — терміни дослідження у хвилинах після введення Fe^{2+} .

ушкодження паренхіми печінки при комбінованому введенні тетрахлорметану та етанолу [5, 11].

До дослідженій заличені 4 групи тварин. Першу групу склали інтактні щури, другу — контрольні, яким вводили гепатотоксини протягом 4 діб за наступною схемою: 50% олійний розчин тетрахлорметану підшкірно в дозі 0,4 мл/100 г маси; через 3 год — внутрішньошлунково 40% етанол в дозі 1,3 мл/100 г маси. Тваринам третьої групи (референтної) за 1 год до потрапляння гепатотоксичних отрут протягом всього періоду формування підгострого ураження печінки та через 24 год з моменту закінчення моделювання патології внутрішньошлунково вводили кверцетин у дозі 10 мг/100 г маси протягом 3 діб. Тваринам дослідної групи за аналогічною схемою отримували желе в дозі 0,25 мг/100 г маси.

Стан прооксидантно-антиоксидантної рівноваги визначали через 4 доби з моменту останнього введення комбінації тетрахлорметану та етанолу в сироватці, крові та гомогенаті печінки тварин.

Інтенсивність перебігу процесів ПОЛ оцінювали за вмістом у досліджуваних біосубстратах первинних — дієнові кон'югати (ДК) та кінцевих продуктів ліпідпереокиснення, які реагують з 2-тіобарбітуровою кислотою (ТБК-реактанти) [12, 13].

Про стан антиоксидантної системи організму (АОС) судили за активністю основних компонентів ферментативної ланки — супероксиддисмутази (СОД) [7] та каталази [6], а також за вмістом глутатіону відновленого [18].

Ступінь забезпеченості організму тварин ендогенними антиоксидантами у досліджуваних умовах експерименту аналізували за показником стану перекисної резистентності еритроцитів (ПРЕ) [10].

З метою більш коректного судження про ефективність желе з ехінацеєю в плані його здатності протистояти окисному стресу, що формується при ураженні печінки, аналізували інтегральний показник стану АОС захисту організму — фактор антиоксидантної активності, який розраховували за формулою [5]:

$$F = \left(\frac{A \cdot B}{C} \right),$$

де: F — фактор антиоксидантної активності; A — активність каталази (кат/л); B — активність СОД (умов. од/мл); C — кількість ТБК-продуктів (нмоль/л).

Отримані дані обробляли загальноприйнятими методами з використанням програми Statgraf, оцінюючи вірогідність на рівні значимості не менше 95% ($P < 0,05$) з використанням критерію t Стьюдента [3].

Результати та їх обговорення

Отримані в модельних дослідах дані свідчать, що рівень ТБК-реактантів у контролі склав 207, 628, 415 нмоль/л через 15, 30 и 60 хв з моменту внесення іонів Fe^{2+} , відповідно (табл. 1).

Динаміка накопичення продуктів ПОЛ у середовищі інкубації в присутності аскорбінової кислоти на всіх строках дослідження достовірно (на 60, 46, 70%, відповідно) нижча, що вказує на виражену здатність препарату пригнічувати процеси вільнорадикального окиснення.

Дані відносно впливу желе з ехінацеєю на інтенсивність ліпопероксидації вказують, що максимальна ефективність препарату проявляється на 15 хв експерименту (АОА понад 60%). На 30- та 60-хвилинних відмітках кількість ТБК-реактантів у дослідній модельній системі складає близько 300 нмоль/л, що також реалізується відносно високими величинами АОА та достовірно відрізняється від показників у контролі ($P < 0,001$). Варто підкреслити, що протягом всього періоду спостереження препарат реалізує виражену здатність протистояти окисному стресу, а на початкових термінах випробувань значення АОА навіть на 10-20% вище за аналогічний показник у референтного лікарського засобу.

Отже, результати даного фрагменту досліджень дозволяють дійти висновку про ефективність вивчаемого препарату в площині пригнічення інтенсивності накопичення кінцевих продуктів ПОЛ у вивченному біосубстраті при Fe^{2+} -ініціації даного процесу.

Таблиця 2

Вплив оригінального препарату на динаміку накопичення продуктів ПОЛ у крові та печінці тварин з імунодефіцитом (n=6)

Група тварин	Стат. показник	Дієнові кон'югати (ммоль/л)		ТБК-реактанти, (нмоль/л)	
		кров	печінка	кров	печінка
Інтактна	M±m	0,52±0,02	0,95±0,05	58,97±1,28	91,02±8,97
Контрольна	M±m p1	0,78±0,004 <0,001	1,62±0,05 <0,001	102,56±6,41 <0,001	179,48±5,64 <0,001
Референтна	M±m p1 p2	0,21±0,05 <0,001 <0,001	1,32±0,02 <0,001 <0,001	71,79±7,69 >0,05 <0,05	148,71±12,82 <0,05 >0,05
Дослідна	M±m p1 p2 p3	0,34±0,07 <0,05 <0,001 >0,05	1,06±0,02 >0,05 <0,001 <0,001	79,48±2,56 <0,001 <0,05 >0,05	128,2±12,82 <0,05 <0,05 >0,05

Примітки: p1 — дано у порівнянні з інтактною групою тварин; p2 — дано у порівнянні з контролем; p3 — дано у порівнянні з референтною групою тварин.

У подальшому ми вважали за доцільне дослідити антиоксидантні властивості оригінального препарату у тварин з вторинним імунодефіцитом на фоні токсичного ураження печінки, ключову роль у генезі якого відіграє гіперпродукція активних форм кисню, ушкодження мембрани і дестабілізація функціонування АОС захисту організму [11, 16, 19].

Отримані результати вказують, що в змодельованих умовах експерименту відмічається різка активізація процесів утворення та накопичення продуктів ліпоперекисадції, що проявляється у зростанні вмісту ДК та ТБК-реактантів (табл. 2).

Як видно з табл. 2, в контрольній групі тварин рівень первинних продуктів ліпідпереокислення, що мають у своїй структурі подвійні ненасичені зв'язки, різко (понад 50%) підвищується в порівнянні з інтактною серією тварин, в той час як у референтній та дослідній групах величина цього

показника вірогідно (p<0,001) нижче за значення, отримані у контрольних щурів. Привертає увагу та обставина, що в крові на фоні введення референтного та дослідного препаратів рівень ДК на віть дещо нижче за подібний в інтактній серії.

Відносно динаміки накопичення ТБК-реактантів у експериментальних тварин також відмічається подібна динаміка: порівняно високий рівень у контрольній групі на фоні істотного зменшення значень рівня кінцевих продуктів ПОЛ у референтній та дослідній серіях, що вказує на виражену здатність вивченого препарату попереджати накопичення первинних та кінцевих продуктів ПОЛ.

Результати вивчення стану прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу в площині рівня та активності основних компонентів АОС представлени в табл. 3.

Отримані дані свідчать, що в контрольній групі тварин спостерігається достовірне зниження ак-

Таблиця 3

Вплив оригінального препарату на динаміку активності та рівня основних компонентів антиоксидантної системи у тварин з імунодефіцитом (n=6)

Група тварин	Стат. показник	Кatalаза, (кат/л)		СОД, (ум. од./мл)		Глутатіон відновлений, (мкмоль/л)	
		сироватка	печінка	сироватка	печінка	сироватка	печінка
Інтактна	M±m	73,26±2,66	56,61±4,00	29,25±3,26	47,75±9,57	34,00±2,00	87,50±3,00
Контрольна	M±m p1	47,95±4,00 <0,01	43,29±2,66 <0,05	11,48±2,00 <0,05	6,00±2,91 <0,001	24,00±0,50 <0,01	58,00±5,0 <0,001
Референтна	M±m p1 p2	71,93±2,66 >0,05 <0,01	59,94±2,66 <0,05 >0,05	28,80±4,07 >0,05 <0,05	50,28±5,76 >0,05 <0,001	34,50±2,50 >0,05 <0,01	75,00±1,00 <0,01 <0,05
Дослідна	M±m p1 p2 p3	74,59±2,66 >0,05 <0,01 >0,05	61,27±6,66 >0,05 <0,05 >0,05	32,66±1,05 >0,05 <0,001 >0,05	63,71±4,96 >0,05 <0,001 >0,05	35,00±1,50 >0,05 <0,001 >0,05	104,00±5,00 <0,05 <0,001 <0,01

Примітки: p1 — дано у порівнянні з інтактною групою тварин; p2 — дано у порівнянні з контролем; p3 — дано у порівнянні з референтною групою тварин.

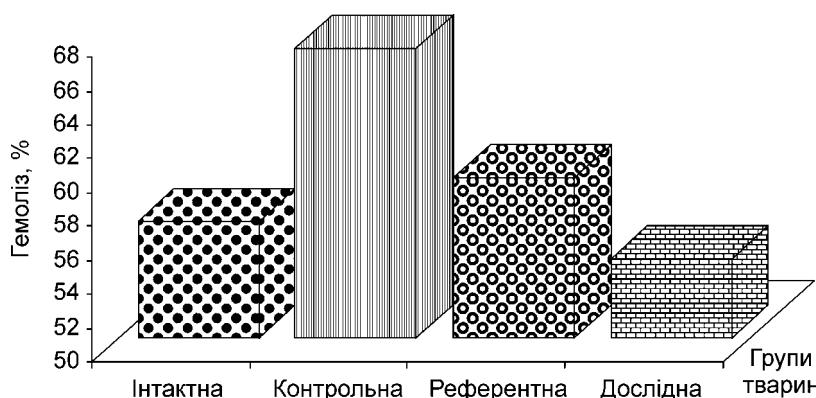


Рис. 1. Вплив оригінального препарату на резистентність мембран еритроцитів у тварин з імунодефіцитом, n=6.

тивності каталази ($P<0,05$) у вивчаємих біосубстратах порівняно з інтактними тваринами. Введення ж оригінального препарату реалізується збереженням активності ферменту на рівні референтного лікарського засобу ($p>0,05$), що проявляється зростанням величин показника в дослідній серії на 54 та 42% у сироватці крові та печінці, відповідно.

Вплив досліджуваної патології проявляється також різкою інактивацією СОД у контрольній серії (табл. 3). Привертає увагу, що застосування желе попереджає зсуви активності ензиму як у сироватці крові, так і в тканині печінки та сприяє збереженню останньої на рівні інтактних шурів.

Дослідження впливу досліджуваного препарату на рівень основного компонента неферментативної ланки АОС — глутатіону відновленого дозволяє стверджувати про здатність останнього не тільки попереджати зменшення, але і дещо збільшувати вміст глутатіону у дослідних тварин у змодельованих умовах експерименту.

Вивчення ПРЕ на фоні досліджуваної патології вказує на різке (17,5%) збільшення відсотка гемолізованих еритроцитів у контрольній серії, що, в свою чергу, свідчить про зниження стійкості мембран на фоні накопичення продуктів ліпо-переокиснення в біосередовищі (рис. 1).

Як видно з рис. 1, введення дитячого желе з ехінацеєю проявляється істотним (20%) пригніченням гемолізу в дослідній групі тварин порівняно з контролем.

Величини фактора антиоксидантної активності (F), розрахованого на підставі даних, що ілюструють активність основних ферментів АОС захисту організму, а також результатів визначення рівня ТБК-активних продуктів, представлени на рис. 2.

Доведено, що в контрольній групі відзначаються найнижчі показники рівня F, коли його величини різко зменшуються відносно інтактних тварин у 20 та 7 разів у печінці та крові шурів, відповідно.

У дослідній же групі простежується виражена тенденція до стабілізації рівня F. Так, показник перевищує подібні величини, що відзначаються у контролі, у 5-20 разів, та виступає на рівні референтного препаратору ($P>0,05$).

Таким чином, в умовах вторинного імунодефіциту, що формується на фоні підгострого ураження паренхіми печінки при комбінованому введенні тетрахлорметану та етанолу, желе з ехінацеєю реалізує виражену антиоксидантну активність, що реалізується впливом на одну з ключових ланок генезу патології шляхом попереджен-

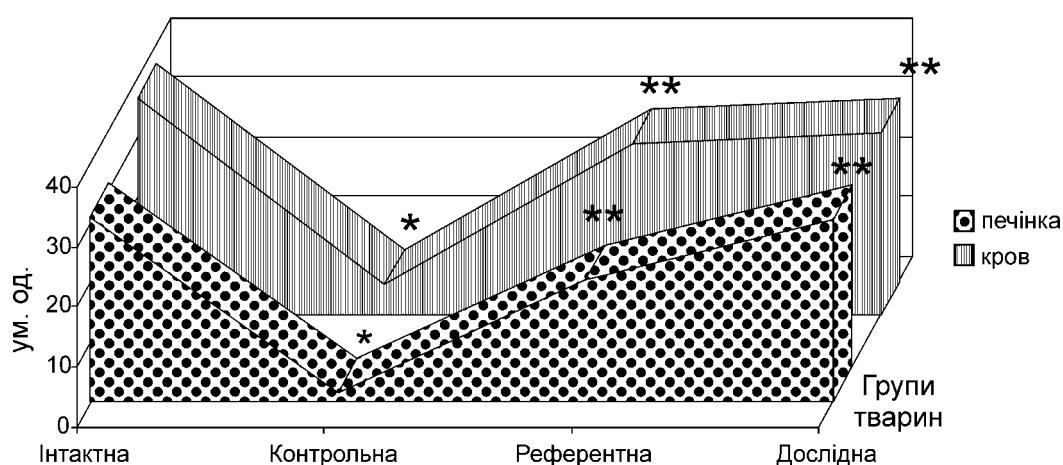


Рис. 2. Вплив желе з ехінацеєю на значення фактора антиоксидантної активності в умовах моделюємої форми імунодефіциту (n=6).
Примітки: * — вірогідно у порівнянні з інтактною серією ($p<0,001$); ** — вірогідно у порівнянні з контролем ($p<0,001$).

ня активації процесів ліпідпереокиснення, а також збереженням активності СОД, каталази та рівня глутатіону відновленого, що, в свою чергу, підсилює опірність клітин і тканин оксидативно-му стресу.

ВИСНОВКИ

1. Результати комплексних досліджень у умовах *in vitro* та *in vivo* свідчать про виражену здатність оригінального лікарського препарату зменшувати інтенсивність процесів ПОЛ, що реалізується по-

передженням накопичення первинних та кінцевих продуктів ліпідпереокиснення.

2. Антиоксидантні властивості желе з ехінaceю обумовлені також впливом на основні компоненти антиоксидантної системи, а саме: активність СОД, каталази та рівень глутатіону відновленого.

3. Отримані дані є підставою для подальших досліджень з метою створення оригінального імунотропного препарату для педіатричної практики.

ЛІТЕРАТУРА

1. Барабой В.А., Сутковой Д.А. *Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии*. — В 2-х частях. — К.: Чернобыльинформ, 1997. — 406 с.
2. Беленичев И.Ф. // Фармаком. — 1995. — №5-6. — С. 40-43.
3. Гублер Е.В. *Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов*. — М.: Медицина, 1978. — 286 с.
4. Губський Ю.І. *Методи оцінки антиоксидантних властивостей фізіологічно активних сполук при ініціюванні вільнорадикальних процесів у дослідах *in vitro*: Метод. рекоменд.* — К.: ДФЦ МОЗ України, 2002. — 26 с.
5. Доклинические исследования лекарственных средств. — К., 2002. — 567 с.
6. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г. // Лаб. дело. — 1988. — №1. — С. 16-18.
7. Костюк В.А., Потапович А.И., Ковалев Ж.А. // Вопр. мед. химии. — 1990. — №2. — С. 88-91.
8. Лебедев В.В. *Супероксидные основы патогенеза и терапии иммунных расстройств / Проблемы патогенеза и терапии иммунных расстройств*; Под ред. В.В.Лебедева. — М.: Медицина, 2002. — Т. 1. — С. 635.
9. Малашенкова И.К., Дидковский Н.А. // Рус. мед. журн. — 2002. — Т. 10, №21. — С. 973.
10. Методы исследования в профпатологии / Под ред. О.Г.Архиповой. — М.: Медицина, 1988. — 208 с.
11. Петров Р.В., Манько В.М. *Иммунодепрессоры*. — М.: Медицина, 1971. — С. 92-96.
12. Стальная И.Д., Гаршили Г.Г. *Современные методы в биохимии / Под ред. В.И.Ореховича*. — М.: Медицина, 1977. — С. 64-65.
13. Стальная И.Д., Гаршили Г.Г. *Современные методы в биохимии / Под ред. В.И.Ореховича*. — М.: Медицина, 1977. — С. 57-59.
14. Фридenstein А.Я., Чертков И.Л. *Клеточные основы иммунитета*. — М.: Медицина, 1969. — 256 с.
15. *Adapting to technical progress the Principles of Good Laboratory Practice as specified in Council Directive 87/18/EEC on the harmonization of laws, regulations and administrative provisions relations relating to the application of the principles of good laboratory practice and the verification of their applications for tests on chemical substances. Commission Directive 1999.11.ES // Official J. of the Eur. Communities*. — 1999. — Vol. 77. — P. 8-21.
16. Madill J., Arendt B., Aghdassi E., Therapondos G. // Transplant Proc. — 2009. — №41. — P. 3800-3805.
17. Pirslijn J., Milinkovitc-Tur S., Zdelar-Tur M. et al. // Deutsch. Tierarztl. Wochenschau. — 2006. — Vol. 113, №12. — P. 453-457.
18. Sedlick J., Lindsay H. // Analyt. Biochem. — 1969. — Vol. 25. — P. 192-205.
19. Shuldyakov A.A., Rechnik V.N., Sobolyeva L.A. et al. // Epidemiol. and Infect. Dis. — 2009. — №3. — P. 18.
20. Stiles T. // Quality Assurance J. — 1997. — Vol. 2. — P. 13-18.
21. Stiles T. // Quality Assurance J. — 1997. — Vol. 2. — P. 49-53.

УДК 615.015.42: 615.27

КОМПЛЕКСНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИОКСИДАНТНЫХ СВОЙСТВ ДЕТСКОГО ЖЕЛЕ С ЭХИНАЦЕЕЙ
О.Д.Немятых

Проведены комплексные исследования по изучению прооксидантно-антиоксидантного гомеостаза в крови и печени крыс при применении желе с эхинацеей в условиях иммунодефицита, сформированного на фоне подострого токсического гепатита вследствие поражения паренхимы печени при комбинированном введении тетрахлорметана и этанола. Полученные результаты убедительно свидетельствуют о выраженной антиоксидантной активности изучаемого препарата.

UDC 615.015.42: 615.27

COMPLEX RESEARCH OF ANTIOXIDANT PROPERTIES OF JELLY WITH ECHINACEA FOR CHILDREN
O.D.Nemyatykh

Complex research in studying antioxidant-prooxidant homeostasis in blood and liver of rats in the conditions of the combined damage of hepatocytes by tetrachloromethane and ethanol on the background of introduction of a jelly with Echinacea has been carried out. The results obtained testify convincingly the expressed antioxidant activity of the drug studied.

ЗМІСТ

ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТИВ	3
ВИВЧЕННЯ СТРУКТУРНО-МЕХАНІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ СУПОЗИТОРІЙ З ВМІСТОМ ФЕНОЛЬНОГО ГІДРОФОБНОГО ПРЕПАРАТУ ПРОПОЛІСУ ТА ЛІПОФІЛЬНОГО ЕКСТРАКТУ ПИЛКУ КВІТКОВОГО О.І.Тихонов, О.В.Кривов'яз, Т.М.Зубченко	3
МІКРОБІОЛОГІЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ПЕСАРІЙ "КЛІМЕДЕКС" Ю.В.Левачкова	7
ВИБІР ДОПОМОЖНИХ РЕЧОВИН ДЛЯ ОТРИМАННЯ ШИПУЧИХ ТАБЛЕТОК ПУЛЬМОНОЛОГІЧНОГО ПРИЗНАЧЕННЯ КОМПЛЕКСНОЇ ДІЇ, ОТРИМАНИХ МЕТОДОМ ВОЛОГОЇ ГРАНУЛЯЦІЇ Д.І.Дмитрієвський, І.І.Басакіна, Н.А.Гербіна	10
ОБГРУНТУВАННЯ ВИБОРУ ЕКСТРАГЕНТУ ПРИ ПРИГОТУВАННІ НАСТОЙКИ З ЛИЧИНОК ВОГНІВКИ БДЖОЛИНОЇ О.Є.Богуцька	13
ОБГРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ГЕЛЮ-МАСКИ З БОДЯГОЮ І.І.Баранова, О.Г.Башура, Є.В.Гладух	15
ВИВЧЕННЯ ШВИДКОСТІ ВІВІЛЬНЕННЯ ФЕНОЛЬНИХ СПОЛУК КОМБІНОВАНОЇ МАЗІ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ В СПОРТИВНІЙ МЕДИЦИНІ О.С.Шпичак, О.І.Тихонов	19
ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОЦЕСУ ЕКСТРАКЦІЇ СУЦВІТЬ ЛИПИ НАДКРИТИЧНИМ ДІОКСИДОМ ВУГЛЕЦЮ Д.В.Дем'яненко, В.Г.Дем'яненко, Д.І.Дмитрієвський, С.В.Бреусова	22
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБГРУНТУВАННЯ КЛІНІЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ГОМЕОПАТИЧНИХ ГРАНУЛ "ЦІКЛОРІН" ПРИ АЛЕРГІЧНОМУ РИНІТІ О.І.Тихонов, С.В.Олійник, О.Б.Лєницька	27
ВПЛИВ ТЕХНОЛОГІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ НА РЕОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ВОДНИХ РОЗЧИНІВ ГІДРОКОЛОЇДІВ І.М.Грубник, Н.О.Ніколайчук, Є.В.Гладух	30
СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН	33
РОЗРОБКА МЕТОДІВ ІДЕНТИФІКАЦІЇ ТА КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ЦИТАЛОПРАМУ, ПРИДАНИХ ДЛЯ ХІМІКО-ТОКСИКОЛОГІЧНОГО АНАЛІЗУ С.В.Баюрка, В.С.Бондар, В.В.Болотов, С.А.Карпушина	33
РОЗРОБКА МЕТОДИК СТАНДАРТИЗАЦІЇ ПРЕПАРАТУ, ЩО МІСТИТЬ БУРШТИНОВУ КИСЛОТУ ТА ЕКСТРАКТ ЕХІНАЦЕЇ ПУРПУРОВОЇ І.Є.Цокало, О.І.Зайцев	38
СПРЯМОВАНИЙ ХІМІКО-ТОКСИКОЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНОГО МАТЕРІАЛУ НА КАПТОПРИЛ З.В.Шовкова, В.В.Болотов, С.І.Мерзлікін, Л.Ю.Клименко	42
ДОСЛІДЖЕННЯ ХІМІЧНОГО СКЛАДУ РОСЛИН РОДУ FABACEAE — PHASEOLUS L. С.В.Ковалев, В.М.Ковалев, О.М.Безугла, О.В.Демешко, С.В.Романова	46
АНАЛІЗ РОСЛИННОЇ СИРОВИННЯ ТА ПРЕПАРАТІВ ЗА СТАНДАРТАМИ ЛЮТЕОЛІНУ ТА ЦИНАРОЗИДУ Н.В.Попова, Н.Ф.Маслова, С.І.Діхтярюв, В.І.Литвиненко	50
АНАТОМІЧНЕ ВІВЧЕННЯ ЛИСТЯ ЧЕРЕМХИ ЗВІЧАЙНОЇ ТА ЧЕРЕМХИ ВІРГІНСЬКОЇ О.Б.Наріжна, О.В.Криворучко, О.В.Гамуля, В.М.Ковалев	55
АРОМАТИЧНІ СПОЛУКИ КОРЕНІВ БУРКУНУ ЛІКАРСЬКОГО А.М.Ковальова, І.В.Грудько, Т.В.Ільїна, С.В.Русанова	59
ОРГАНІЗАЦІЯ ТА ЕКОНОМІКА ФАРМАЦІЇ	62
ДОСЛІДЖЕННЯ ОРГАНІЗАЦІЇ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАКЛАДІВ Т.Ф.Музика, В.М.Толочко, М.В.Зарічкова	62
АНАЛІЗ СПОЖИВАННЯ ІНГІБІТОРІВ ПРОТОННОЇ ПОМПИ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ м. ВІННИЦІ ЗА ATC/DDD МЕТОДОЛОГІЄЮ Н.А.Волоцька	66
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ	71
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВІВЧЕННЯ АНТИДЕПРЕСИВНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ РЕКОМБІНАНТНОГО АНТАГОНІСТА РЕЦЕПТОРІВ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-1 К.Г.Щокіна, С.Ю.Штриголь, О.М.Іщенко, І.П.Бухтіярова	71
ФАРМАКОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ 3-АРИЛ-2-(ДІАРИЛГІДРОКСИМЕТИЛ)-4-ОКСО-3,4-ДІГІДРОХІАЗОЛІНІВ Д.В.Левашов, С.Ю.Штриголь, [І.Л.Дикий], В.П.Черних, Л.А.Шемчук	75
КОМПЛЕКСНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИОКСИДАНТНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ДИТЯЧОГО ЖЕЛЕ З ЕХІНАЦЕЮ О.Д.Немятих	78

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 30.11.2010 р. Формат 60x84 1/8. Папір офсетний. Друк ризографія. Умовн. друк. арк. 10,23. Обліков.-вид.арк. 11,87. Тираж 160 прим.

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

СОДЕРЖАНИЕ

ИЗУЧЕНИЕ СТРУКТУРНО-МЕХАНИЧЕСКИХ СВОЙСТВ СУППОЗИТОРИЕВ, СОДЕРЖАЩИХ ФГПП И ЛЕПК	
А.И.Тихонов, Е.В.Кривовяз, Т.Н.Зубченко	3
МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ СОСТАВА ПЕССАРИЕВ "КЛИМЕДЕКС"	
Ю.В.Левачкова	7
ВЫБОР ВСПМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ШИЛУЧИХ ТАБЛЕТОК ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ КОМПЛЕКСНОГО ДЕЙСТВИЯ, ПОЛУЧЕННЫХ МЕТОДОМ ВЛАЖНОЙ ГРАНУЛЯЦИИ	
Д.И.Дмитриевский, И.И.Басакина, Н.А.Гербина	10
ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА ЭКСТРАГЕНТА ПРИ ПРИГОТОВЛЕНИИ НАСТОЙКИ ЛИЧИНОК ОГНЕВКИ ПЧЕЛИНОЙ	
Е.Е.Богутская	13
ОБОСНОВАНИЕ СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ГЕЛЯ-МАСКИ С БОДЯГОЙ	
И.И.Баранова, А.Г.Башура, Е.В.Гладух	15
ИЗУЧЕНИЕ СКОРОСТИ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ КОМБИНИРОВАННОЙ МАЗИ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В СПОРТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ	
О.С.Шпичак, А.И.Тихонов	19
ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОЦЕССА ЭКСТРАКЦИИ СОЦВЕТИЙ ЛИПЫ СВЕРХХРИТИЧЕСКИМ ДИОКСИДОМ УГЛЕРОДА	
Д.В.Демьяненко, В.Г.Демьяненко, Д.И.Дмитриевский, С.В.Бреусова	22
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ГОМЕОПАТИЧЕСКИХ ГРАНУЛ "ЦИКЛОРИН" ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКОМ РИНИТЕ	
А.И.Тихонов, С.В.Олейник, Е.В.Леницкая	27
ВЛИЯНИЕ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ НА РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ВОДНЫХ РАСТВОРОВ ГИДРОКОЛЛОИДОВ	
И.М.Грубник, Н.А.Николайчук, Е.В.Гладух	30
РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ ИДЕНТИФИКАЦИИ И КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЦИТАЛОПРАМА, ПРИГОДНЫХ ДЛЯ ХИМИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗА	
С.В.Баюрка, В.С.Бондарь, В.В.Болотов, С.А.Карпушина	33
РАЗРАБОТКА МЕТОДИК СТАНДАРТИЗАЦИИ ПРЕПАРАТА, КОТОРЫЙ СОДЕРЖИТ ЯНТАРНУЮ КИСЛОТУ И ЭКСТРАКТ ЭХИНАЦЕИ ПУРПУРНОЙ	
И.Е.Цокало, А.И.Зайцев	38
НАПРАВЛЕННЫЙ ХИМИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ БИОЛОГИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА НА КАПТОПРИЛ	
З.В.Шовковая, В.В.Болотов, С.И.Мерзлиkin, Л.Ю.Клименко	42
ИССЛЕДОВАНИЕ ХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА РАСТЕНИЙ РОДА FABACEAE — PHASEOLUS L.	
С.В.Ковалев, В.Н.Ковалев, О.Н.Безуглая, О.В.Демешко, С.В.Романова	46
АНАЛИЗ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ И ПРЕПАРАТОВ ПО СТАНДАРТАМ ЛЮТЕОЛИНА И ЦИНАРОЗИДА	
Н.В.Попова, Н.Ф.Маслова, С.И.Дихтярев, В.И.Литвиненко	50
АНАТОМИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ЛИСТЬЕВ ЧЕРЕМУХИ ОБЫКНОВЕННОЙ И ЧЕРЕМУХИ ВИРГИНСКОЙ	
О.Б.Нарижная, Е.В.Криворучко, О.В.Гамуля, В.Н.Ковалев	55
АРОМАТИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ КОРНЕЙ ДОННИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО	
А.М.Ковалева, И.В.Грудко, Т.В.Ильина, С.В.Русанова	59
ИССЛЕДОВАНИЕ ОРГАНИЗАЦИИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ УЧРЕДЖЕНИЙ	
Т.Ф.Музыка, В.М.Толочко, М.В.Заричкова	62
АНАЛИЗ ПОТРЕБЛЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ г. ВИННИЦЫ ПО АТС/DDD МЕТОДОЛОГИИ	
Н.А.Волоцкая	66
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ АНТИДЕПРЕССИВНЫХ СВОЙСТВ РЕКОМБИНАНТНОГО АНТАГОНИСТА РЕЦЕПТОРОВ ИНТЕРЛЕЙКИНА-1	
Е.Г.Щекина, С.Ю.Штырголь, А.М.Ищенко, И.П.Бухтиярова	71
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 3-АРИЛ-2-(ДИАРИЛГИДРОКСИМЕТИЛ)-4-ОКСО-3,4-ДИГИДРОХИНАЗОЛИНОВ	
Д.В.Левашов, С.Ю.Штырголь, [И.Л.Дикий], В.П.Черных, Л.А.Шемчук	75
КОМПЛЕКСНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИОКСИДАНТНЫХ СВОЙСТВ ДЕТСКОГО ЖЕЛЕ С ЭХИНАЦЕЕЙ	
О.Д.Немятых	78

CONTENTS

THE STUDY OF STRUCTURAL AND MECHANICAL PROPERTIES OF SUPPOSITORIES CONTAINING FGPP AND LEFP	
O.I.Tikhonov, O.V.Krivovalyaz, T.M.Zubchenko	3
THE MICROBIOLOGICAL GROUNDING OF THE COMPOSITION OF "CLIMEX" PESSARIES	
Yu.V.Levachkova	7
THE CHOICE OF EXCIPIENTS FOR MANUFACTURING EFFERVESCENT PULMONOLOGICAL TABLETS WITH THE COMBINED PHARMACOLOGICAL ACTION BY WET GRANULATION METHOD	
D.I.Dmitrievsky, I.I.Basakina, N.A.Gerbina	10
SUBSTANTIATION OF EXTRAGENT CHOICE WHEN PREPARING THE TINCTURE FROM THE BEE LARVA	
O.Ye.Bogutska	13
SUBSTANTIATION OF THE COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF A GEL-MASK WITH OF A FRESH-WATER SPONGE	
I.I.Baranova, O.G.Bashura, Ye.V.Gladukh	15
THE STUDY OF THE RELEASE RATE OF PHENOLIC COMPOUNDS FROM THE COMBINED OINTMENT FOR APPLICATION IN SPORT MEDICINE	
O.S.Shpychak, O.I.Tikhonov	19
RESEARCH OF SUPERCRITICAL CARBON DIOXIDE EXTRACTION OF LIME FLOWERS	
D.V.Demyanenko, V.G.Demyanenko, D.I.Dmitrievsky, S.V.Breusova	22
THE EXPERIMENTAL SUBSTANTIATION OF CLINICAL APPLICATION OF "CYCLORIN" HOMEOPATHIC GRANULES IN ALLERGIC RHINITIS	
O.I.Tikhonov, S.V.Oliynik, O.B.Lenitska	27
THE INFLUENCE OF TECHNOLOGICAL PARAMETERS ON RHEOLOGICAL PROPERTIES OF WATER SOLUTIONS OF HYDROCOLLOIDS	
I.M.Grubnik, N.O.Nikolaychuk, Ye.V.Gladukh	30
DEVELOPMENT OF IDENTIFICATION AND QUANTITATIVE DETERMINATION METHODS FOR DETERMINING CITALOPRAM SUITABLE FOR CHEMICAL AND TOXICOLOGICAL ANALYSIS	
S.V.Bayurka, V.S.Bondar, V.V.Bolotov, S.A.Karpushina	33
DEVELOPMENT OF METHODS FOR STANDARDIZATION OF A MEDICINE CONTAINING SUCCINIC ACID AND ECHINACEAE PURPUREA DRY EXTRACT	
I.Ye.Tsokalo, O.I.Zaytsev	38
THE CHEMICAL AND TOXICOLOGICAL ANALYSIS OF THE BIOLOGICAL MATERIAL DIRECTED TO CAPTOPRIL	
Z.V.Shovkova, V.V.Bolotov, S.I.Merzlikin, L.Yu.Klimenko	42
ANALYSIS OF THE CHEMICAL COMPOSITION OF FABACEAE PLANTS — PHASEOLUS L.	
S.V.Kovalev, V.M.Kovalev, O.M.Bezugla, O.V.Dermeshko, S.V.Romanova	46
ANALYSIS OF THE RAW MATERIAL AND MEDICINES BY LUTEOLIN AND CYNAROSIDE STANDARDS	
N.V.Popova, N.F.Maslova, S.I.Dikhtaryov, V.I.Litvinenko	50
ANATOMICAL RESEARCH OF EUROPEAN BIRD CHERRY AND CHOKECHERRY LEAVES	
O.B.Narizhna, O.V.Krivoruchko, O.V.Gamulya, V.M.Kovalyov	55
AROMATIC SUBSTANCES OF MELILOT ROOT	
A.M.Kovalyova, I.V.Grudko, T.V.Ilyina, S.V.Rusanova	59
INVESTIGATION OF PHARMACEUTICAL PROVISION ORGANIZATIONS OF PATIENT CARE INSTITUTIONS	
T.F.Musyka, V.M.Tolochko, M.V.Zarichkova	62
ANALYSIS OF PROTON PUMP INHIBITORS CONSUMPTION AT THE PHARMACEUTICAL MARKET OF VINNITSYA BY THE ATC/DDD METHODOLOGY	
N.A.Volotska	66
THE EXPERIMENTAL STUDY OF ANTIDEPRESSIVE PROPERTIES OF THE RECOMBINANT ANTAGONIST OF INTERLEUKIN-1 RECEPTORS	
K.G.Shchokina, S.Yu.Shtrygol, O.M.Ishchenko, I.P.Bukhiyarova	71
PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF 3-ARYL-2-(DIARYLHYDROXYMETHYL)-4-OXO-3,4-DIHYDROQUINAZOLINONES	
D.V.Levashov, S.Yu.Shtrygol, [I.L.Diky], V.P.Chernykh, L.A.Shemchuk	75
COMPLEX RESEARCH OF ANTIOXIDANT PROPERTIES OF JELLY WITH ECHINACEA FOR CHILDREN	
O.D.Nematykh	78