

Вісник
ФАРМАЦІЇ

№ 2(66) 2011



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ВІСНИК 
ФАРМАЦІЇ

NEWS
OF PHARMACY

№2(66)2011

Харків
НФаУ

Редакційна колегія:

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

П.О.Безуглий, В.В.Болотов, В.П.Георгієвський,
В.А.Георгіянц, І.С.Гриценко, Т.А.Грошовий, С.М.Дроговоз,
Т.В.Жукова (*відповідальний секретар*), І.А.Зупанець,
Б.С.Зіменковський, С.М.Коваленко, Н.М.Кононенко,
О.М.Котенко (*директор видавництва*), З.М.Мнушко,
В.Д.Орлов, М.Ф.Пасічник, І.М.Перцев, Б.А.Самура,
А.М.Сердюк, 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), О.П.Гудзенко (Луганськ),
Д.І.Дмитрієвський (Харків), Т.Г.Калинюк (Львів), Ю.М.Краснопольський (Харків),
В.Й.Кресюн (Одеса), І.А.Мазур (Запоріжжя), В.П.Музиченко (Львів),
Б.Л.Парновський (Львів), P.Szefeg (Gdansk), В.В.Петренко (Запоріжжя),
S.D.Nikolov (Sofia), М.М.Тимченко (Харків), Z.Vincze (Budapest), Л.В.Яковлева (Харків),
Т.Г.Ярних (Харків)

У черговому випуску журналу представлені оригінальні роботи з технології лікарських препаратів, статті з синтезу та аналізу біологічно активних речовин, фітохімічні дослідження та результати хіміко-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 Вченою радою Національного фармацевтичного університету
(протокол №9 від 29.04.2011 р.)

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

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

ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

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

УДК 615.454.014.22:616.72-002

РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ ГЕЛЮ “АПІ-АРТ” ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АРТРИТІВ ТА АРТРОЗІВ

В.В.Михайленко, О.І.Тихонов, О.М.Котенко

Національний фармацевтичний університет

Теоретично та експериментально обґрунтовано технологію виробництва гелю “Апі-арт” для лікування ревматологічних захворювань. Вивчено технологічні аспекти введення німесулід у отруту бджолоїної до гелевої основи. За результатами проведених експериментальних досліджень підібрані технологічні параметри виготовлення гелю, на основі яких розроблено технологічні схеми одержання гелю в умовах аптеки та промислового виробництва.

Захворювання опорно-рухового апарату широко розповсюджене серед людей різного віку, що є фактором часткової або повної втрати працездатності хворих та нерідко супроводжуються тяжкими клінічними проявами. Це пов'язано з поширенням та різноманітністю запальних синдромів, складністю патогенетичних механізмів формування запалення, не завжди достатньою ефективністю та безпекою застосування засобів протизапальної дії [2, 10].

Наявна номенклатура лікарських форм, які використовуються для лікування запальних процесів при ревматичних захворюваннях, представлена в основному препаратами закордонного виробництва. Тому на теперішній день перед фахівцям фармацевтичної промисловості поставлено основне завдання — розширення номенклатури вітчизняних лікарських препаратів.

Враховуючи переваги лікарських засобів для місцевого застосування, природу запальних процесів і специфіку терапії при місцевому застосуванні, створення ефективного вітчизняного препарату для лікування ревматичних захворювань у формі гелю є актуальним і необхідним для вирішення існуючих проблем практичної медицини [1].

У світлі вищесказаного в галузі розробки препарату традиційно використовують нестероїдні протизапальні засоби. З метою підвищення ефективності та якості терапевтичної дії заслужено ува-

гою користуються продукти бджільництва з використанням сировини природного походження — отрути бджолоїної, що містить у своєму складі цілий комплекс біологічно активних сполук у якості протизапального, анальгезуючого і біостимулюючого засобу [5, 6, 9, 11].

Експериментальна частина

Об'єктами дослідження стали гелі, до складу якого входять діючі компоненти (німесулід та отрута бджолоїної), а також допоміжні інгредієнти: гелеутворювач (Ultrez-10), нейтралізатор (розчин калію гідроксиду), консервант (ніпагін), неводний розчинник (пропіленгліколь), зволожувач (гліцерин) та вода очищена.

Відомо, що одним із найважливіших факторів, який впливає на якість, терапевтичну ефективність та забезпечує добрі споживчі характеристики препарату, є технологія його виготовлення.

Технологічний процес виробництва повинен складатися з раціонально спланованої системи взаємопов'язаних процесів із оптимально узгодженими входами і виходами кожного з них.

Враховуючи вищезазначене, перед нами поставила задача розробити таку технологію виробництва гелю з німесулідом та отрутою бджолоїної, яка дозволила одержати ефективний, стабільний препарат з бажаними споживчими характеристиками.

Експериментальне обґрунтування технологічного процесу одержання гелю (в аптечних та заводських умовах) базувалась на результатах органолептичних та фізичних досліджень.

З метою раціонального введення діючих речовин до гелевої основи нами була вивчена розчинність даних субстанцій у різних розчинниках (табл.).

Наведені вище дані показали, що отрута бджолоїної нерозчинна у спирті внаслідок денатурації білка, а також мало розчинна у воді. Разом з цим вона проявляє добру розчинність у гліцерині (ФС 42-2683-89. Отрута бджолоїної), тому в якості допоміжної речовини був обраний гліцерин. Для

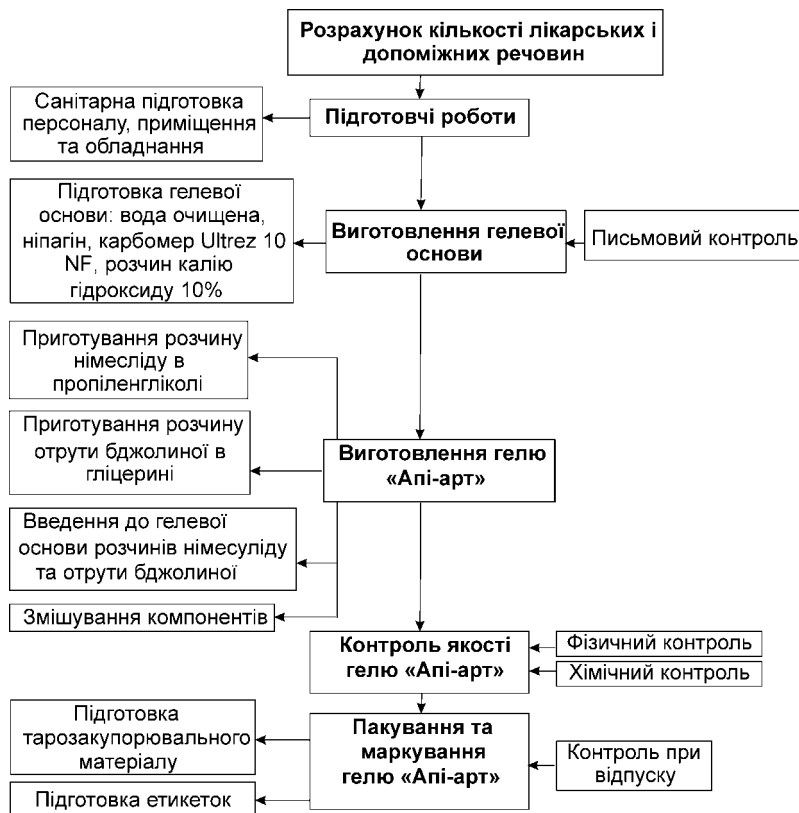


Рис. 1. Блок-схема технології гелю «Апі-арт» в умовах аптечного виробництва.

введення німеслід було обрано у якості розчинника пропіленгліколь. Після одержання розчинів діючих компонентів їх вводили до складу гелевої основи при постійному перемішуванні, щоб запобігти процесу викристалізації цих речовин [3, 12].

Блок-схема виготовлення гелю «Апі-арт» в умовах аптечного виробництва наведена на рис. 1.

На підставі проведених експериментальних досліджень та з урахуванням фізико-хімічних властивостей компонентів розроблена технологічна схема процесу виробництва гелю в промислових умовах.

Отже, технологічний процес починається з приготування гелю карбополу марки Ultrez-10NF,

основною перевагою якого є те, що він не потребує особливого температурного режиму [4, 7, 8].

Однак при приготуванні водних розчинів карбополу порошок необхідно нашарувувати на поверхню води через сито, щоб запобігти утворенню грудочок. Після нейтралізації розчину карбополу калію гідроксидом (10% розчин) одержаний гел в реакторі вакуумують для видалення бульбашок повітря.

Нами були розраховані оптимальні кількості розчинників, необхідні для проведення кожної технологічної стадії з врахуванням розчинності компонентів гелю, послідовності і поетапності змішування компонентів, температурні та інші параметри та їх вплив на якість препарату. Блок-схема виготовлення препарату «Апі-арт» в умовах промислового виробництва наведена на рис. 2.

Стадія підготовки виробництва складається з підготовки приміщень, обладнання та устаткування, персоналу, сировини і матеріалів, перевірки необхідної документації.

Стадія 1 — зважування компонентів полягає у відважуванні діючих та допоміжних речовин у збірники на вагах.

Стадія 2 — приготування гелевої основи передбачає гомогенізацію компонентів у реакторі з мішалкою (лопатева — 82 об/хв, якірна — 42 об/хв та турбінна — 1000 об/хв) впродовж 3 хв при кімнатній температурі.

Приготування нейтралізатора (стадія 3) — у збірнику розчиняють калію гідроксид у воді очищеній протягом 20 хв при перемішуванні.

Таблиця
Розчинність отрути бджолоїної та німеслід у деяких розчинниках

Розчинник	Розчинність отрути бджолоїної	Розчинність німеслід
Вода очищена	Практично нерозчинна	Практично нерозчинний
Гліцерин	Розчинна (1,0-30-100 мл)	Мало розчинний
ПЕО-400	Помірно розчинна	Добре розчинний
Пропіленгліколь	Мало розчинна	Помірно розчинний
Спирт етиловий 70%	Нерозчинна	Помірно розчинний

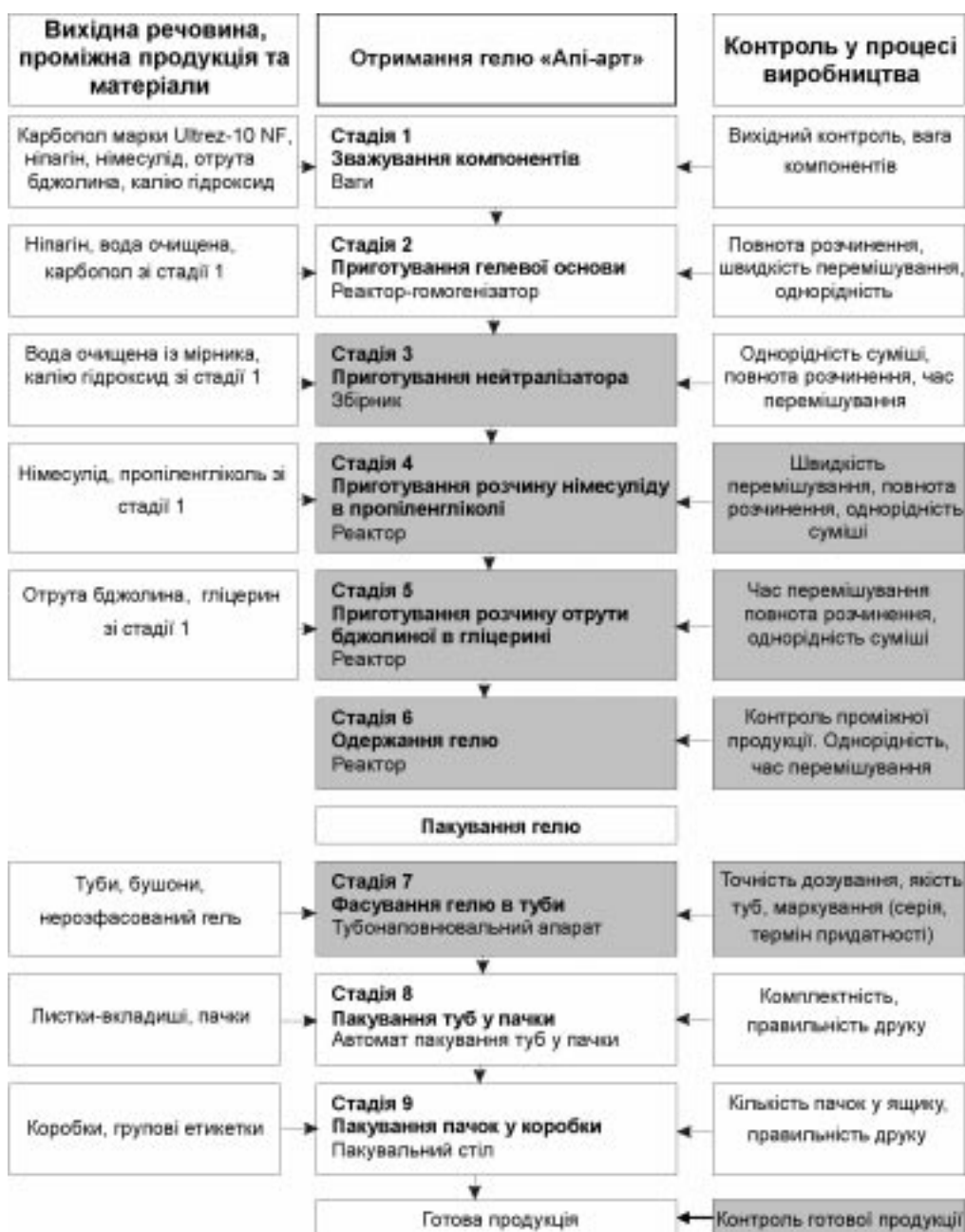


Рис. 2. Блок-схема технологічного процесу виробництва гелю «Апі-арт» у промислових умовах.

Стадії 4 та 5 — приготування розчинів німесуліду у пропіленгліколі та отрути бджолиної в гліцерині відповідно.

Одержання гелю проводять під вакуумом у реакторі-гомогенізаторі при перемішуванні (40 об/хв) протягом 30 хв зі швидкістю 60 об/хв при кімнатній температурі. Проміжний продукт стадії гель «Апі-арт» — однорідна маса світло-жовтого кольору з характерним запахом.

Після отримання позитивних результатів контролю гель передають на стадію фасування (стадія 7). Запропоновано фасування гелю у туби по 30,0 г.

Далі проводять пакування туб у пачки і пакування пачок у коробки.

ВИСНОВКИ

1. Теоретично та експериментально обґрунтовано технологію виробництва гелю «Апі-арт» для лікування ревматологічних захворювань. Вивчено технологічні аспекти введення німесуліду та отрути бджолиної до гелевої основи.

2. На підставі проведених експериментальних досліджень підібрані технологічні параметри виготовлення гелю, на основі яких розроблено технологічні схеми одержання гелю в умовах аптеки та промислового виробництва.

3. Результати експерименту використані при розробці проекту технологічного промислового регламенту на гель «Апі-арт».

ЛІТЕРАТУРА

1. Багирова Г.Г., Барсукова Н.А., Воеводина Т.С. // *Рус. мед. журн.* — 2006. — Т. 14, №25. — С. 1805-1809.
2. Балабанова Р.М., Запрягаева М.Е. // *Рус. мед. журн.* — 2002. — Т. 10, № 22. — С. 1041-1042.
3. Воловик Н.В., Ляпунов Н.А., Зинченко А.А. // *Фармаком.* — 2001. — №4. — С. 18-23.
4. Воловик Н.В., Ляпунов М.О. // *Вісник фармації.* — 2001. — №3 (27). — С. 51-54.
5. Тихонов А.И., Боднарчук Л.И., Тихонова С.А. и др. *Яд пчелиный в фармации и медицине (теория, технология, медицинское применение).* — Х.: Оригинал, 2010. — 280 с.
6. Bennett A., Villa G. // *Expert. Opin. Pharmacother.* — 2000. — Vol. 1, №1-2. — P. 277-286.
7. *Carbomers.* — *European Pharmacopoeia*, 2000. — P. 488-489.
8. Ofner C.M. // *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology.* — 2-nd ed. — New York; Basel: Marsel Dekker, 2002. — Vol. 2. — P. 1327-1344.
9. Orsolic N., Basic I. // *Mellifera.* — 2003. — Vol. 3, №5. — P. 34-42.
10. Rainsford K.D. // *Current Med. Res. and Opinion.* — 2006. — Vol. 22, №6. — P. 1161-1170.
11. Randomixef A. // *Drugs.* — 2003. — Vol. 63, №1. — P. 37-46.
12. Williams A.C. // *Advanced Drug Delivery Rev.* — 2004. — Vol. 56, №5. — P. 603-618.

УДК 615.454.014.22:616.72-002

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ГЕЛЯ “АПИ-АРТ” ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АРТРИТОВ И АРТРОЗОВ

В.В.Михайленко, А.И.Тихонов, А.М.Котенко

Теоретически и экспериментально обоснована технология производства геля “Апи-арт” для лечения ревматологических заболеваний. Изучены технологические аспекты введения нимесулида и яда пчелиного в гелевую основу. По результатам проведенных экспериментальных исследований подобраны технологические параметры приготовления геля, на основании которых разработаны технологические схемы получения геля в условиях аптеки и промышленности.

UDC 615.454.014.22:616.72-002

DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY OF “API-ART” GEL FOR TREATING ARTHRITIS AND ARTHROSIS

V.V.Mikhailenko, O.I.Tikhonov, O.M.Kotenko

The “Api-art” gel formulation for treatment of rheumatological diseases has been substantiated by theory and experimentally. The technological aspects of nimesulid and bee venom introduction in the gel base have been studied. On the basis of experimental research the technological parameters of gel formulation have been selected. They have been used for development of technological schemes for obtaining the gel in chemist’s and industrial conditions.

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

УДК 615.453.6 [582.998.16+547.461.4]

РОЗРОБКА КАПСУЛЬОВАНОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ, ЩО МІСТИТЬ ЕКСТРАКТ ЕХІНАЦЕЇ ПУРПУРОВОЇ ТА БУРШТИНОВУ КИСЛОТУ

І.Є.Цокало, О.І.Зайцев

Національний фармацевтичний університет

Проведені дослідження з розробки капсульованої лікарської форми, що містить екстракт ехінацеї пурпурової в поєднанні з кислотою бурштиною у співвідношенні 2:1. Встановлено вплив допоміжних речовин на технологічні характеристики маси для капсулювання та показники якості отриманих капсул.

Профілактика та лікування наслідків стресу, у тому числі синдрому хронічної втоми та неспецифічного адаптаційного синдрому, підвищення захисних сил та опірності інфекціям, прискорення поновлення функціональних резервів організму є однією з актуальних медичних та соціальних проблем охорони здоров'я України [8-18]. У вітчизняній та закордонній медицині в останні роки велика увага приділяється застосуванню лікарських препаратів у раціональній лікарській формі. У зв'язку з цим усе більшого значення набувають капсульовані лікарські форми, що відрізняються високою біодоступністю [6]. Особливе місце займають тверді желатинові капсули, що містять сипкі наповнювачі. Це обумовлено як агрегаційним станом більшості лікарських речовин, так і високою технологічністю процесу капсулювання таких наповнювачів [1].

Метою нашої роботи було створення твердої лікарської форми у вигляді капсул на основі екстракту ехінацеї пурпурової у поєднанні з кислотою бурштиною у співвідношенні 2:1 під умовною назвою "Ехінаян-капс".

Експериментальна частина

З метою розробки та визначення технологічних параметрів одержання комбінованих капсул були вивчені основні фармакотехнологічні та фізико-хімічні властивості субстанцій: екстракту сухого ехінацеї пурпурової та кислоти бурштинової за відомими методиками [4]. Результати досліджень наведені у таблиці.

З метою визначення оптимальної концентрації зволожувача компонентів лікарської форми використовували 15% і 20% розчини плазодону К-25 (ПВП) і досліджували фракційний склад мас для

капсулювання шляхом фракціювання їх крізь набір сит з розміром від 0,063 до 2,0 мм. Результати досліджень наведені на рис. 1.

У зв'язку з тим, що компонент лікарського препарату — екстракт ехінацеї пурпурової є гігроскопічною субстанцією, виникла необхідність введення до складу досліджуваної лікарської форми аеросилу марки силоїд AL1 FP з високими вологосорбційними властивостями [11]. Були досліджені маси для капсулювання, що містили 2-4% аеросилу марки силоїд AL1 FP за показниками вологопоглинання при 100% відносній вологості повітря згідно з відомими методиками [7].

Результати експериментальних даних представлені на рис. 2. В якості ковзної речовини використовували магнію стеарат. Ця антифрикційна речовина проявляє слабку здатність до деформації.

Дрібнодисперсні частки магнію стеарату мають гладку поверхню і, розміщуючись на поверхні великих часток, згладжують їх шорстку структуру, а також створюють пластичну плівку на поверхні зіткнення гранул з металевими частинами капсульного обладнання [6].

Завдяки ковзним та змащуючим властивостям у процесі підпресовки маси для капсулювання долається тертя між поверхнею часток капсульованої маси, які стикаються між собою, стінками завантажувальної лійки і поєднаних патрубків подачі маси для капсулювання при наповненні капсул.

Дослідження тесту "Розпадання" препарату "Ехінаян-капс" показало, що час розпадання лабораторних зразків складає біля 14 хв, що не зовсім достатньо, бо в умовах промислового виробництва капсул з підпресовкою, цей час буде збільшуватись і розпадання не буде відповідати вимогам ДФУ до капсульованої лікарської форми. Тому до складу капсул необхідно ввести розпушувач. В якості розпушувача були досліджені такі допоміжні речовини як натрію крохмаль гліколят та натрію кроскармелоза [3].

Встановлено, що найкращими розпушувачами властивостями володіє у даному складі компо-

Таблиця

Результати досліджень фізико-хімічних та фармакотехнологічних властивостей ехінацеї пурпурової (екстракту сухого) та кислоти бурштинової

Досліджувані параметри субстанцій	Одиниці вимірювання	Показники	
		ехінацея пурпурова (екстракт сухий)	кислота бурштинова
Насипна густина: а) до ущільнення б) після ущільнення (m/V ₁₂₅₀)	г/мл	0,45±0,01	0,67±0,02
		0,62±0,01	0,70±0,01
Плинність	с/100 г зразка або (г/с)	175,0±38,6 (0,6±0,1)	33,3±1,1 (3,0±0,1)
Кут природного укосу	град.	49,0±1,0	41,0±1,0
Вміст вологи	%	3,00±0,15	0,25±0,10

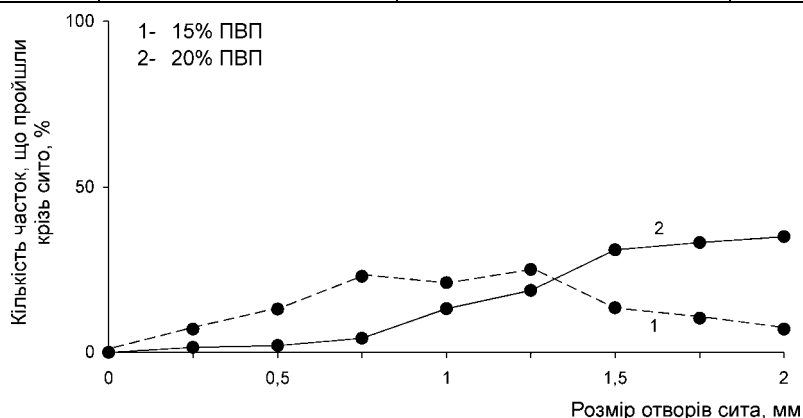


Рис. 1. Результати досліджень впливу концентрації зволожувача на міцність отриманих гранул маси для капсулювання.

нентів лікарської форми натрію кроскармелоза у кількості 5%.

Представляло інтерес визначення тесту “Розчинення” капсул “Ехінаян-капс” з різною кількістю натрію кроскармелози.

Відомо, що розчинення характеризує процес вивільнення діючих речовин з лікарської форми і, на думку багатьох авторів, є більш показовим, ніж розпадання. Тому тест на швидкість вивільнення діючих речовин незамінний при розробці оптимального складу та параметрів технологічного процесу одержання лікарської форми. Встановлено, що саме розчинність у більшій мірі залежить від підбору допоміжних речовин у складі препарату, ніж розпадання [2].

Тест “Розчинення” капсульованої лікарської форми “Ехінаян-капс” проводили на приборі типу “Кошик, що обертається” — 545-АК-7.

Для кожної серії капсул (з вмістом натрію кроскармелози 4%, 5% та 6%) розраховували кількість кислоти бурштинової, що перейшла у розчин (у відсотках від вмісту в капсулі — 0,1 г, що приймається за 100%). Результати досліджень представлені на рис. 3.

Дослідження показників якості препарату “Ехінаян-капс” проводили згідно з ДФУ за такими показниками: зовнішній вигляд, ідентифікація, середня маса і однорідність маси, розпадання, розчинення, кількісний вміст діючих речовин, мікробіологічна чистота.

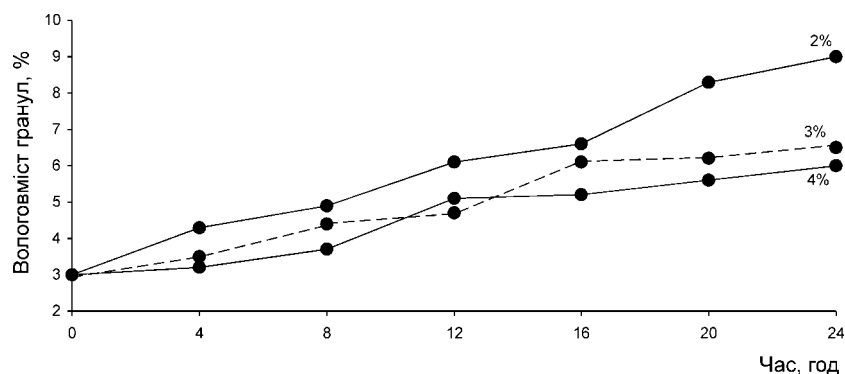


Рис. 2. Вплив аеросилу марки силоді АL₁ FP на вологопоглинання маси для капсулювання.

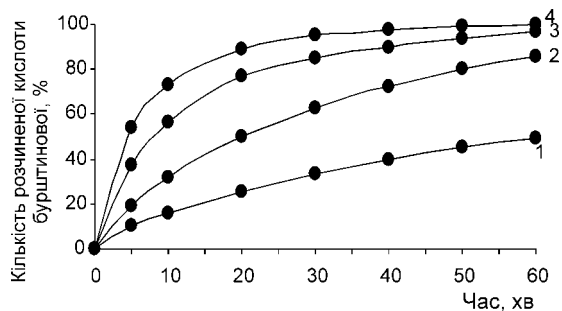


Рис. 3. Вплив концентрації натрію кроскармелози на розчинність препарату "Ехінаєн-капс":
 1 — капсули без натрію кроскармелози;
 2 — капсули з вмістом 4% натрію кроскармелози;
 3 — капсули з вмістом 5% натрію кроскармелози;
 4 — капсули з вмістом 6% натрію кроскармелози.

Для визначення терміну придатності проведено аналіз п'яти експериментальних серій капсул "Ехінаєн-капс" з проміжком через кожні 6 місяців зберігання.

Результати та їх обговорення

Результати досліджень фізико-хімічних та фармакотехнологічних властивостей ехінацеї пурпурової (екстракту сухого) та кислоти янтарної зведені до таблиці.

Дослідження фармакотехнологічних показників показало, що діючі речовини мають недостатню плинність, яка має велике значення у технології капсулюваних лікарських форм. Тому з метою підвищення плинності маси для капсулювання необхідно застосувати метод вологого гранулювання.

Проведені дослідження по вибору допоміжних речовин показали, що лактози моногідрат зволожувати з екстрактом ехінацеї пурпурової не доцільно, бо отримана маса не технологічна і не піддається вологому гранулюванню, залипаючи на гранулювальному ситі. Позитивний результат спостерігається при застосуванні кальцію гідрофосфату. Це хімічно інертна допоміжна речовина по відношенню до усіх активних інгредієнтів лікарських форм, тому препарати, що містять фосфати кальцію, мають добру стабільність протягом терміну зберігання. Крім того, це фізіологічно цінне джерело кальцію та фосфору для організму людини [5].

Кращими зв'язуючими властивостями володіє 20% розчин плазодону К-25 (ПВП), який дозволяє отримати більш міцні гранули з меншою кількістю дрібної фракції, що позитивно позначається на плинності маси для капсулювання і добре видно з рис. 1.

Оптимальною кількістю аеросилу марки силоїд AL₁ FP є 3%, що видно з рис. 2, враховуючи

герметичність твердої желатинової капсули та контурної чарункової упаковки, в яку будуть розфасовані у подальшому капсули. Як показали дослідження, 2% аеросилу марки силоїд AL₁ FP необхідно додати на операції зволоження компонентів, а 1% — на операції обпудрення маси для капсулювання.

Необхідне вивільнення кислоти бурштинової від вмісту її в капсулах забезпечує 5-6% натрію кроскармелози за 45 хв при режимі перемішування 100 об/хв, як це видно з рис. 3. Тому до складу капсул вводимо цю допоміжну речовину у кількості 5,4%. При цьому вміст капсул "Ехінаєн-капс" буде складати 0,4 г, що відповідає об'єму капсули №1.

Показники якості розроблених капсул повністю відповідають вимогам ДФУ.

Результати досліджень стабільності капсул "Ехінаєн-капс" показали, що кількісний вміст діючих речовин препарату (гідроксикоричних кислот та кислоти бурштинової) в капсулах не відрізняються від вихідних даних, що підтверджує правильність вибраного складу препарату.

Таким чином, доведено, що розроблений препарат — "Ехінаєн-капс" відповідає необхідним показникам якості для даної лікарської форми.

Результати проведених доклінічних досліджень розробленого препарату показали, що запропонована композиція чинить адаптогенну дію, за якою переважає препарат порівняння — БАД "Ехінацею бурштинову" виробництва АОЗТ "Антивірал", Росія. Це дозволяє стверджувати, що застосування комплексного препарату, який містить 200 мг екстракту ехінацеї пурпурової та 100 мг кислоти бурштинової, в клінічних умовах здатне підвищувати резистентність організму до стресу та інших складних умов навколишнього середовища.

На запроповану фармацевтичну композицію у формі капсул з адаптогенною дією подано заявку про видачу патента України на корисну модель.

ВИСНОВКИ

1. В результаті проведення досліджень фізико-хімічних та фармакотехнологічних показників діючих речовин лікарської форми — ехінацеї пурпурової (екстракту сухого) та кислоти бурштинової співвідношенням 2:1 запропоновано склад і технологію препарату "Ехінаєн-капс".

2. Визначено вплив допоміжних речовин на показники якості отриманих капсул.

3. Доведена стабільність препарату протягом 2-х років зберігання у сухому, захищеному від світла місці при температурі від 15 до 25°C.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бондаренко О.В. Розробка і стандартизація промислових технологій виробництва твердих лікарських форм на основі валеріани лікарської, м'яти перцевої і меліси: Автореф. дис. ... канд. фарм. наук: 15.00.03 / ДП "Державний науковий центр лікарських засобів". — Х., 2008. — 20 с.

2. Васенда М.М., Белей Н.М., Демчук М.Б. та ін. // *Фармац. часопис.* — 2009. — №4. — С. 77-80.
3. Воскобойникова И.В., Сокольская С.Б., Тюляев И.И. и др. // *Фармация.* — 2005. — №2. — С. 35-37.
4. *Державна фармакопея України: Доп. 2 / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”, 1-е вид.* — Х.: ДП “Науковий експертний центр”, 2008. — 620 с.
5. Загорій В.А., Дорошенко Т.Ю., Баула О.П. // *Фармац. журн.* — 2000. — №4. — С. 15-20.
6. Никитюк В.Г. *Капсулы. Технология и стандартизация лекарств: Сб. науч. трудов.* — Т. 2. — Х.: ООО “Рипрег”, 2000. — 784 с.
7. *Фармацевтическая технология. Технология лекарственных форм: Учебник для студентов фармац. вузов (факультетов) / Под ред. И.И.Краснюка.* — М.: “Академия”, 2005. — 440 с.
8. Barnes J., Anderson L.A., Gibbons S., Phillipson J.D. // *J. Pharmacy and Pharmacol.* — 2005. — Vol. 57, №8. — P. 929-954.
9. Barrett B., Vohmann M., Calabrese C. // *J. Family Practice.* — 1999. — Vol. 48, №8. — P. 628-635.
10. Caruso T.J., Gwaltney J.Jr. // *Clinical Infect. Dis.* — 2005. — Vol. 40, №6. — P. 807-810.
11. Faure A., York P., Rowe R.C. // *Eur. J. of Pharmac. and Biopharmac.* — 2001. — Vol. 52, №3. — P. 269-277.
12. Goel V., Lovlin R., Chang C. et al. // *Phytotherapy Res.* — 2005. — Vol. 19, №8. — P. 689-694.
13. Gunning K. // *The Western J. of Med.* — 1999. — Vol. 171, №3. — P. 198-200.
14. Hemila H. // *Clinical Infect. Dis.* — 2005. — Vol. 41, №5. — P. 762-763.
15. Hill L.L., Foote J.C., Erickson B.D. et al. // *J. of Clinical Pharmacy and Therapy.* — 2006. — Vol. 31, №6. — P. 599-604.
16. Islam J., Carter R. // *Southern Med. J.* — 2005. — Vol. 98, №3. — P. 311-318.
17. Sperber S.J., Shah L.P., Gilbert R.D. et al. // *Clinical Infect. Dis.* — 2004. — Vol. 38, №10. — P. 1367-1371.
18. Weber W., Taylor J.A., Stoep A.V. et al. // *The J. of Alternative and Complementary Medicine.* — 2005. — Vol. 11, №6. — P.1021-1026.

УДК 615.453.6 [582.998.16+547.461.4]

РАЗРАБОТКА КАПСУЛИРОВАННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ, КОТОРАЯ СОДЕРЖИТ ЭКСТРАКТ ЭХИНАЦЕИ ПУРПУРНОЙ И ЯНТАРНУЮ КИСЛОТУ

И.Е.Цокало, А.И.Зайцев

Проведены исследования по разработке капсулированной лекарственной формы, содержащей экстракт эхинацеи пурпурной в комбинации с кислотой янтарной соотношением 2:1. Установлено влияние вспомогательных веществ на технологические характеристики массы для капсулирования и показатели качества полученных капсул.

UDC 615.453.6 [582.998.16+547.461.4]

DEVELOPMENT OF THE CAPSULAR DOSAGE FORM CONTAINING ECHINACEAE PURPUREA EXTRACT AND SUCCINIC ACID

I.Ye.Tsokalo, O.I.Zaitsev

The study on development of the capsular dosage form containing purple coneflower (*Echinaceae purpurea*) extract and succinic acid (2:1 V/V) has been carried out. The effects of excipients on the manufacturing characteristics of the mass for encapsulation and the quality data of the capsules obtained has been found.

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

УДК 616.596-002.828-085.263.014.2

ФАРМАЦЕВТИЧНА РОЗРОБКА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ДЛЯ МІСЦЕВОГО ЛІКУВАННЯ ОНІХОМІКОЗІВ

О.О.Ващенко, Т.В.Скорохода, Т.Г.Калинюк

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького
Національний університет “Львівська політехніка”

Найоптимальнішою лікарською формою для місцевого лікування грибкових захворювань нігтів (оніхомікозів) є протигрибкові лаки для нігтів. Лаки лікувальні розробляються з урахуванням фізико-хімічних та фізіологічних особливостей нігтів, тому їх можна наносити безпосередньо на нігтьову пластинку, не видаляючи її. Такі лікарські засоби також називають ще “транснігтьовими системами доставки лікарських речовин”. На світовому фармацевтичному ринку представлена обмежена номенклатура лаків лікувальних для нігтів, а в Україні взагалі не зареєстровано жодного такого препарату. Тому нами розроблено лак для нігтів з ундециленовою і саліциловою кислотами для місцевого лікування оніхомікозів. Вибір діючих і допоміжних речовин, а також їхніх концентрацій обґрунтовано теоретично та експериментально. Композиція лікарського засобу буде забезпечувати його комплексну (протигрибкову, антимікробну, кератолітичну) і пролонговану дію.

Грибкові захворювання нігтів (оніхомікози) зустрічаються майже в кожного четвертого-п'ятого жителя Землі [3]. І хоча нині є багато антимікотичних лікарських засобів (ЛЗ), оніхомікози залишаються інфекцією, яка важко піддається повному вилікуванню, що, в першу чергу, зумовлено анатомофізіологічними особливостями нігтів [12, 19].

Як свідчать літературні дані, найоптимальнішою лікарською формою (ЛФ) для місцевого лікування оніхомікозів є протигрибкові лаки для нігтів [6, 9, 15]. ЛЗ у формі лаків для нігтів розроблені із урахуванням фізико-хімічних і фізіологічних особливостей нігтів, тому їх можна наносити одразу на нігтьову пластинку, не видаляючи її [14]. Лаки лікувальні для нігтів називають ще “транснігтьовими системами доставки лікарських речовин” [18]. Комплаєнтність пацієнтів також підвищує те, що лаки для нігтів лікувальні є пролонгованою ЛФ і зручні у застосуванні [5].

Фармацевтичний ринок пропонує обмежену номенклатуру ЛЗ у формі лаків для нігтів. Представлені лікувальні лаки лише з такими протигрибковими речовинами як аморолфін (брендові назви ЛЗ: Лоцерил, Лоцетар, Оденіл, Куранейл), циклопірокс (Батрафен, Мікостер, Циклополі, Циклохем, Пенлак) та тіоконазол (Тросил, Тросид) [13]. Важливо зазначити, що такі лаки є доступними не кожному пацієнту. Це зумовлено не лише високою ціною, а й взагалі відсутністю таких препаратів на деяких регіональних фармацевтичних ринках, зокрема і на українському. Тому метою нашої роботи була розробка протигрибкового лаку для нігтів для місцевого лікування оніхомікозів.

Експериментальна частина

Як діючі речовини нами було обрано ундециленову і саліцилову кислоти. Застосування багатоконпонентних ЛЗ для лікування оніхомікозів виправдано тим, що грибкові захворювання нігтів зазвичай викликаються не лише грибами: досить часто до мікотичного агента приєднуються бактерії [5].

Кислота ундециленова — протигрибковий засіб з вираженою фунгістатичною та фунгіцидною дією, найактивніша стосовно дерматофітів, які викликають приблизно 90% усіх випадків оніхомікозів [2, 11, 16].

Кислота саліцилова — антисептичний засіб, але її також відносять до неспецифічних синтетичних протигрибкових засобів для місцевого застосування. У концентраціях 1-2% кислота саліцилова виявляє кератопластичну дію, у вищих концентраціях — кератолітичну [8, 12].

Концентрацію діючих речовин підбирали на основі даних літератури, а також враховуючи результати проведених нами мікробіологічних досліджень зразків із різною концентрацією досліджуваних речовин. Було встановлено, що оптимальною концентрацією ундециленової кислоти є 5%, а кислоти саліцилової — 3%. Таке поєднання діючих речовин забезпечує синергізм дії: кислота саліцилова окрім того, що проявляє антибак-

теріynu і кератолітичну дію, посилює протигрибкову дію кислоти ундециленової.

Поряд з вибором діючої речовини важливими етапами досліджень з фармацевтичної розробки є вибір допоміжних речовин (ДР), технологічного процесу та пакувальних матеріалів [4].

Вибір ДР для лаку проводили з урахуванням загальних вимог: відсутність взаємодії з ЛР, відсутність токсичної дії, відсутність взаємодії з матеріалами первинної упаковки та технологічним обладнанням, позитивний вплив на органолептичні споживчі характеристики, відповідність за показниками мікробіологічної чистоти тощо.

До складу лаків для нігтів входять три обов'язкові компоненти — плівкоутворювальні речовини, розчинники і пластифікатори. Це — основа кожного лаку або іншими словами — лакова основа [17]. Обгрунтований вибір кожного з цих компонентів, а також їх співвідношень визначає якість кінцевого продукту.

Як плівкоутворювальні речовини при розробці лаків використовують різні полімери: етери целюлози, смоли акрилові, епоксидні, поліефірні та ін. [7, 8, 21]. У сучасних косметичних лаках як плівкоутворювальні речовини (ПР), в основному, застосовують нітроцелюлозу (колоксилін лаковий, КЛ) і ацетобутират целюлози (АБЦ). Ці етери целюлози добре розчиняються у багатьох органічних розчинниках, утворюючи лаки з добрими адгезійними властивостями.

Іншим обов'язковим компонентом лакової основи є розчинник. Вид і концентрація розчинника визначає основні фармакотехнологічні показники лаку. Від правильного вибору розчинника залежить розчинність ПР, а отже і зовнішній вигляд лаку та лакової плівки, в'язкість, а від випаровування розчинника залежить час висихання лакової плівки. І, нарешті, лакові плівки твердіють не шляхом полімеризації, а завдяки випаровуванню розчинника [3, 6].

При опрацюванні складу лаку для нігтів лікувального як розчинники нами обрано етилацетат (ЕА) і бутилацетат (БА). Вони добре розчиняють більшість полімерів, у тому числі нітроцелюлозу та інші похідні целюлози, мають достатню леткість, а також добре змішуються з органічними розчинниками. До переваг цих розчинників можна також віднести низьку токсичність, порівняно слабкий запах і відносно низьку вартість [8]. Поєднання двох видів розчинників сприяє утворенню якісної плівки на нігтях і забезпечує оптимальний час висихання лакової плівки. ЕА відповідає за формування плівки та її висихання, а БА — за рівномірне нанесення лаку на нігтьову пластинку [17]. Оптимальне співвідношення розчинників у системі ЕА/БА було підбрано експериментально.

З метою визначення оптимальної концентрації ПР було вивчено їх розчинність в обраній системі

розчинників. Для цього вивчали розчинність КЛ ПСВ (півсекундної в'язкості), КЛ ВВ (високов'язкий) та АБЦ з молекулярною масою 65 тис у різних концентраціях.

Проведені дослідження показали, що КЛ ПСВ і КЛ ВВ добре розчиняються у системі розчинників ЕА/БА; АБЦ хоч і розчиняється в запропонованих розчинниках, але вимагає тривалої стадії набування (до 24-х годин, що значно підвищує тривалість технологічного процесу). Тому для подальших досліджень було обрано КЛ.

Для визначення концентрації ПР досліджували умовну в'язкість, адгезію плівкового покриття і час висихання лакової плівки.

Для рідких діелектриків (у т.ч. лаків) в'язкість є однією з характеристик, за допомогою якої оцінюються їх технологічні та експлуатаційні властивості. Висока в'язкість ускладнює нанесення лаку рівним шаром на нігтьову пластинку, при дуже низькій в'язкості лак буде розтікатись по поверхні нігтя, стікати. Тільки оптимальна в'язкість дозволяє одержати якісну плівку [1].

В умовах заводських лабораторій зазвичай визначають не абсолютну, а умовну в'язкість рідин. Умовна в'язкість є абстрактним числом і вираховується часом витікання визначеного об'єму досліджуваної рідини із віскозиметра ВЗ-246 при температурі 20°C (ГОСТ 8420-74).

Для визначення концентрації ПР вимірювали умовну в'язкість лаків, виготовлених із використанням різних концентрацій (5-30%) нітроцелюлози двох типів: КЛ ПСВ і КЛ ВВ. Варто зазначити, що одним з регуляторів в'язкості лаку також є пластифікатор. Тому до досліджуваних зразків було введено олію рицинову, яка дуже часто застосовується як пластифікуючий агент [10, 11]. Одночасно вивчали умовну в'язкість косметичного лаку Jerden (ТОВ "Вельта-ЛТД", Україна).

Згідно з загальними технічними умовами (СОУ 24.5-37-328:2005) умовна в'язкість лаку для нігтів повинна бути не менше 20 с. Результати досліджень показали, що найближчий до контрольного зразка час витікання (24 с) спостерігається при концентраціях КЛ 15% (для ПСВ) та 10% (для ВВ), тому подальші дослідження здійснювали з використанням КЛ вказаних концентрацій.

Важливою характеристикою лаку є його адгезійні властивості та час висихання. При введенні в лакову основу пластифікатора покращується досягнення контакту між лаком і нігтем, знижується залишкова напруга, але в той же час погіршується міцність самої плівки. Тому при розробці складу лакової основи важливо експериментально обгрунтувати концентрацію не тільки ПР, але і концентрацію пластифікатора.

Як зазначалось вище, як пластифікатор широко застосовують олію рицинову, а кислоту ундециленову одержують шляхом вакуумної дисти-

ляції з олії рицинової чи піролізом кислоти рицинолевої [20], тому, на нашу думку, вона також може виявляти пластифікуючі властивості. Нами було досліджено адгезійні властивості лаків з пластифікатором і без нього.

Результати досліджень показали, що вид плівкоутворювальної речовини не впливає на адгезійні властивості плівки. Кислота ундециленова виявляє пластифікуючі властивості, тому немає необхідності до складу лаку з кислотою ундециленовою додатково вводити пластифікатор.

Для всіх зразків лаків вивчено час висихання, тобто проміжок часу, протягом якого досягається відповідний ступінь висихання при заданій товщині лакової плівки та при певних умовах сушіння (ГОСТ 19007-73).

Встановлено, що час висихання усіх досліджуваних зразків приблизно однаковий. Час висихання лаків з використанням плівкоутворювальної речовини КЛ ВВ у концентрації 10% є дещо вищим, але знаходиться у допустимих межах.

Важливою характеристикою лаків для нігтів лікувальних є взаємна проникність шарів лаку при нанесенні. Нами вивчено залежність проникності шарів лаку від виду плівкоутворювальної речовини. Результати досліджень показали, що при використанні КЛ ВВ товщина плівки є більшою, однак кожен новий шар лаку погано проникає в попередній, що може ускладнити процес дифузії діючої речовини до поверхні нігтя. Тому як плівкоутворювальну речовину обрано КЛ ПСВ у концентрації 15%.

З метою зниження вибухо- і пожежонебезпечності колоксиліну лакового до складу лаку введено пропанол-2 (ізопропіловий спирт) [17].

Результати та їх обговорення

У результаті проведених фізико-хімічних та технологічних досліджень нами запропоновано склад протигрибкового лаку для нігтів, який містить протигрибкову речовину — кислоту ундециленову; антибактеріальну і кератолітичну речовину — кислоту саліцилову; плівкоутворювальну речовину — колоксилін лаковий ПСВ; систему розчинників етилацетат-бутилацетат та ізопропіловий спирт.

Встановлено, що запропоновані компоненти знаходяться в такому співвідношенні, яке забезпечує оптимальні фармакотехнологічні властивості одержаного ЛЗ та його пролонговану дію. Лакова основа — суміш нітроцелюлози і системи розчинників етилацетат-бутилацетат забезпечує утворення плівки з добрим адгезійним властивостями та оптимальним часом висихання. Кислота ундециленова має високу протигрибкову активність стосовно дерматофітів, дріжджових, пліснявих і деяких інших грибів, саліцилова кислота володіє антимікробною, протигрибковою та кератолітичною активністю.

ВИСНОВКИ

Таким чином, нами опрацьовано склад нового ЛЗ для місцевого лікування оніхомікозів, який є теоретично та експериментально обґрунтованим. Важливо відзначити, що ЛЗ, запропонований у новітній ЛФ, — лак для нігтів. Композиція лаку буде забезпечувати його комплексну і пролонговану дію. Крім того, що лак для нігтів є лікувальним, він також буде ефективним профілактичним засобом, оскільки утворена лакова плівка попереджує перенесення міцеліальних клітин з хворого нігтя в оточуюче середовище.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дринберг С.А., Ицко Э.Ф. *Растворители для лакокрасочных материалов: Справ. пособ.* — 2-е изд., перераб. и доп. — Л.: Химия, 1986. — 208 с.
2. Зайченко О.І., Калинюк Т.Г., Ващенко О.О. // *Клінічна фармація.* — 2008. — №3. — С. 12-18.
3. Коляденко В.Г., Короленко В.В. // *Клиническая иммунол. Аллергол. Инфектол.* — 2006. — №4. — С. 14-19.
4. *Настанова 42-3.1:2004. Настанови з якості. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка.* — К., 2004. — 16 с.
5. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. *Грибковые инфекции: Руководство для врачей.* — М.: Бином-пресс, 2003. — 440 с.
6. Сологуб М.А., Рожнецький І.О., Некоз О.І. та ін. *Технологія конструкційних матеріалів / За ред. М.А.Сологуба.* — 2-ге вид., перероб. і доп. — К.: Вища шк., 2002. — 374 с.
7. Сорокин М.Ф., Кочнова З.А., Шодэ Л.Г. *Химия и технология пленкообразующих веществ.* — М.: Химия, 1989. — 480 с.
8. *Химическая энциклопедия ON-LINE [Электронный ресурс].* — Режим доступа: <http://www.ximuk.ru/encyklopedia/>.
9. Baran R., Feuilhade M., Datry A. et al. // *Br. J. Dermatol.* — 2000. — Vol. 142. — P. 1177-1183.
10. *Biochemical plasticizers [Electronic resource].* — Access mode: http://www.carbohydrateeconomy.org/library/admin/uploadedfiles/Biochemical_Plasticizers.html.
11. *Castor oil facts [Electronic resource].* — Access mode: <http://www.kristinasoil.com/fyi.html>.
12. *Drug delivery through nail — a review [Electronic resource] / Pravin D.Chaudhari, Shilpa P. Chaudhari, Pramod K. Kolsure, C.Bothiraja // Pharmac. Rev.* — 2006. — Vol. 4 (1). — Access mode: <http://www.pharmainfo.net/reviews/drug-delivery-through-nail-review>.

13. *Global Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Database [Electronic resource]. — Access mode: www.zenrx.org*
14. Gupta A.K., Cooper E.A. // *Mycopathol.* — 2008. — Vol. 166. — P. 353-367.
15. Monti D., Saccomani L., Chetoni P. et al. // *Br. J. Dermatol.* — 2010. — Vol. 162(2). — P. 311-317.
16. Kaur R., Kashyap B., Bhalla P. // *Ind. J. Dermatol.* — 2007. — №52. — P. 39-42.
17. *Nail polish — cosmetics intended for application to fingernails and feet [Electronic resource]. — Access mode: <http://beyondjane.com/beauty/hair/nail-polish-2/>*
18. *Technologia nowoczesnych postaci lekow / Pod red. R.N.Mullera et G.E. Hildebrand. — Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 1998. — 356 s.*
19. *Topical Absorption of Dermatological Products edited by Robert L. Bronaugh, Howard I. Maibach. — Marcel Dekker, Inc., New York, 2001. — 519 p.*
20. *Undecylenic acid — Monograph: undecylenic acid [Electronic resource]. — Access mode: <http://www.alternativehealth.co.nz/cancer/undecylenic.htm>.*
21. Wypych G. *Handbook of solvents / G.Wypych. — Chem. Tec. Publishing, Toronto, NY, 2001. — 1675 p.*

УДК 616.596-002.828-085.263.014.2

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ДЛЯ МЕСТНОГО ЛЕЧЕНИЯ ОНИХОМИКОЗОВ

О.О.Вашенко, Т.В.Скорохода, Т.Г.Калинюк

Самой оптимальной лекарственной формой для местного лечения грибковых заболеваний ногтей (онихомикозов) являются противогрибковые лаки для ногтей. Лаки лечебные разрабатываются с учетом физико-химических и физиологических свойств ногтей, поэтому их можно наносить непосредственно на ногтевую пластину, не удаляя её. Такие лекарственные средства также называют “трансногтевыми системами доставки лекарственных веществ”. На мировом фармацевтическом рынке представлена ограниченная номенклатура лаков для ногтей лечебных, а в Украине вообще не зарегистрировано ни одного такого препарата. Поэтому нами разработан лак для ногтей с ундециленовой и салициловой кислотами для местного лечения онихомикозов. Выбор действующих и вспомогательных веществ, а также их концентраций обоснован теоретически и экспериментально. Композиция лекарственного средства будет обеспечивать его комплексное (противогрибковое, противомикробное, кератолитическое) и пролонгированное действие.

UDC 616.596-002.828-085.263.014.2

THE PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT OF A MEDICINE FOR TOPICAL TREATMENT OF ONYCHOMYCOSIS

O.O.Vashchenko, T.V.Skorokhoda, T.G.Kalynyuk

The most optimal dosage form for topical treatment of fungal nail diseases is antifungal nail lacquer. Lacquers for treatment are developed taking into account physical, chemical and physiological properties of nails, therefore, they can be applied directly onto the nail plate without removing it. Such medicines are also called “transungual drug delivery systems”. At the world pharmaceutical market only a limited number of nail lacquers for treatment is presented, and in Ukraine such medicines have not been registered at all. That is why we have developed a nail lacquer with undecylenic and salicylic acids for topical treatment of onychomycosis. The selection of active ingredients and excipients, and the choice of their concentrations have been theoretically and experimentally substantiated. The composition of the medicine will provide its combined (antifungal, antibacterial, keratolytic) and prolonged activity.

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

УДК 615.453.3:616.33-002.44:549.67

ВИВЧЕННЯ ВОЛОГОПОГЛИНАННЯ МОДЕЛЬНИХ СУМІШЕЙ З ЦЕОЛІТОМ ПРИРОДНИМ

В.Д.Рибачук

Національний фармацевтичний університет

Наведені результати досліджень по вивченню вологопоглинання модельних сумішей на основі цеоліту природного та допоміжних речовин з груп наповнювачів, зв'язувальних та антифрикційних субстанцій. Встановлено, що як наповнювачі для створення фармацевтичних препаратів на основі цеоліту природного найбільш доцільно використовувати сорбіт, маніт та цукрозу; як зв'язувальні речовини — мікрокристалічну целюлозу та таблетозу-80; як антифрикційні — тальк, кальцію та магнію стеарат. Доведена недоцільність комбінування цеоліту природного з аеросилом, крохмалем кукурудзяним, крохмалем картопляним та полівінілпіролідом внаслідок поглинання ними значної кількості вологи. Встановлені оптимально допустимі умови вологості у виробничих приміщеннях при роботі з даними допоміжними речовинами.

До головних завдань при розробці та впровадженні нових фармацевтичних препаратів відноситься забезпечення його стабільності. Одним з критичних параметрів, що підлягає обов'язковому вивченню та контролю в процесі їх виробництва та зберігання, є вологопоглинання [2].

Волога, яка адсорбується з повітря виробничих приміщень, негативно впливає на стабільність фармацевтичних препаратів, особливо твердих лікарських форм, змінюючи їх фізичні та хімічні властивості. Вона здатна прискорювати руйнівні процеси (зокрема, гідроліз), ініціювати реакції взаємодії між діючими та допоміжними речовинами, викликати агломерацію та розчинення складових компонентів препарату. Надлишковий вміст вологи впливає на час розпадання або розчинення, механічну міцність та інші якісні характеристики таблеток і гранул, а також процеси гранулювання та пресування [3, 4, 8].

Адсорбція вологи з повітря не завжди є зворотним процесом, тому поглинена в такий спосіб вода в деяких випадках не може бути видалена з вихідних речовин звичайним висушуванням. Саме через це вживання заходів, спрямованих на запобігання перебігу даних процесів, є обов'язковим [8].

Сумарна величина гігроскопічності фармацевтичного препарату складається з суми величин гігроскопічності його компонентів. Тому при розробці фармацевтичного препарату обов'язкове вивчення кінетики вологопоглинання не тільки діючої речовини, а також її модельних сумішей з допоміжними речовинами, що дасть змогу раціонально підібрати допоміжні речовини для виключення їх негативного впливу на стабільність активних фармацевтичних інгредієнтів та препарату в цілому [6, 7-10].

У запропонованій роботі ми поставили за мету вивчити вплив допоміжних речовин на кінетику вологопоглинання їх модельних сумішей з цеолітом природним, що в майбутньому дасть змогу правильно обирати складові компоненти при створенні твердих лікарських форм на його основі.

Матеріали та методи

В якості об'єктів дослідження вивчалися модельні суміші на основі цеоліту природного та допоміжних речовин, що широко використовуються у виробництві твердих лікарських форм. Нами використані допоміжні речовини з групи наповнювачів (сахароза, аеросил, крохмаль кукурудзяний, сорбіт, маніт), зв'язувальні речовини (мікрокристалічна целюлоза (МКЦ)), полівінілпіролідон (ПВП), таблетоза-80 (крохмаль картопляний) та антифрикційні субстанції (тальк, магнію та кальцію стеарат) [2].

Модельні суміші готували шляхом безпосереднього змішування компонентів у лабораторному змішувачі. Співвідношення речовин згідно з даними літератури обирали як 1:1 [5, 7]. Після ретельного змішування речовини висушувались у камері при температурі 60°C до отримання постійної маси (втрата маси при наступному циклі висушування не перевищувала 0,02%). Вологопоглинання вивчалось у штучно створених умовах з вологістю повітря 22%, 35%, 50%, 60%, 75%, 90% та 100% і температурою 20±2°C. У зазначених умовах зразки витримували протягом 12 год. Вміст вологи в матеріалі визначали гравіметричним методом згідно з методикою ДФУ [1].

Результати та їх обговорення

Першим етапом наших досліджень було вивчення кінетики вологопоглинання модельних сумішей цеоліту природного та допоміжних речовин

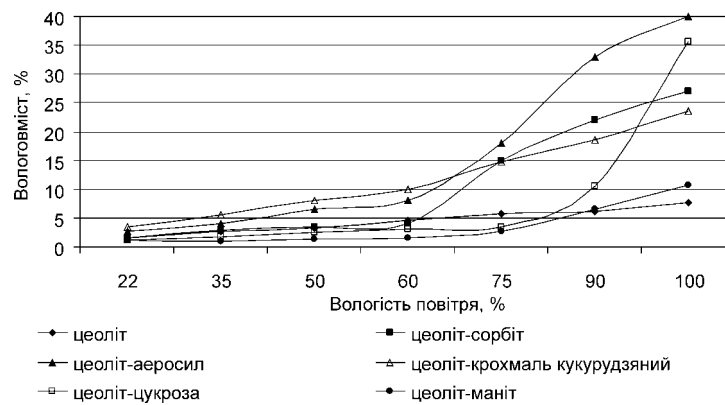


Рис. 1. Вологопоглинання модельних сумішей цеоліту природного з різного виду наповнювачами.

групи наповнювачів. Отримані дані наведені на рис. 1. Як свідчать експериментальні дані, вологопоглинання спостерігається для усіх зразків, а інтенсивність абсорбції залежить від відносної вологості повітря. Аналізуючи графічні дані, слід відмітити, що додавання до цеоліту природного аеросилу та крохмалю кукурудзяного призводить до збільшення вологопоглинання суміші при експозиції в умовах навіть з незначною вологістю та особливо інтенсивно при вологості повітря понад 60%. Зазначений факт свідчить про небажаність використання даних допоміжних речовин разом з цеолітом при створенні препаратів. Графічні дані свідчать, що використання сорбіту, цукрози та маніту в комбінації з цеолітом можливе лише в умовах з відносною вологістю повітря виробничих приміщень, що не перевищує 60%, 75% та 90% відповідно, а при збільшенні цього показника спостерігається різке збільшення вологості матеріалу. Необхідно також відмітити, що зразки, які містять цукрозу та маніт, характеризувалися меншим значенням вологовмісту в порівнянні з контрольним зразком порошку цеоліту при зберіганні в однакових умовах. Таким чином, нами зроблено висновок, що в якості наповнювачів серед об'єктів, що вивчалися, найбільш доцільно використовувати сорбіт, маніт та цукрозу за умов дотримання зазначених умов вологості повітря у виробничих приміщеннях.

Другим кроком наших досліджень було вивчення вологопоглинання сумішей цеоліту природного зі

зв'язувальними речовинами, які широко застосовуються при отриманні таблеток як прямим пресуванням, так і з вологою грануляцією. Отримані експериментальні дані наведені на рис. 2. Як свідчать дані експерименту, при додаванні до цеоліту природного ПВП та крохмалю картопляного спостерігається суттєве збільшення на 5-15% кількості поглиненої вологи порівняно з контрольним зразком без вмісту допоміжних речовин. Значення вологопоглинання для даних зразків дають змогу зробити висновок про недоцільність використання ПВП та крохмалю картопляного у складі лікарських форм з цеолітом природним. При додаванні МКЦ в умовах з вологістю повітря до 60% спостерігається незначне збільшення вологопоглинання в межах 1%, що не позначається на властивостях модельних систем і є несуттєвим. Подальше збільшення вологості середовища викликає збільшення вологопоглинання в межах 5%. На відміну від інших зв'язувальних речовин, при додаванні таблетози-80 вологовміст суміші порівняно з порошком цеоліту знижується при зберіганні в умовах з різною вологістю. Підсумовуючи проаналізовані дані, ми зробили висновок, що для подальших досліджень найбільш доцільно використовувати МКЦ та таблетозу-80 в якості зв'язувальних речовин при виробництві таблеток та гранул цеоліту природного.

Заключним кроком при вирішенні поставленої мети було дослідження впливу антифрикційних речовин на вологопоглинання цеоліту природного-

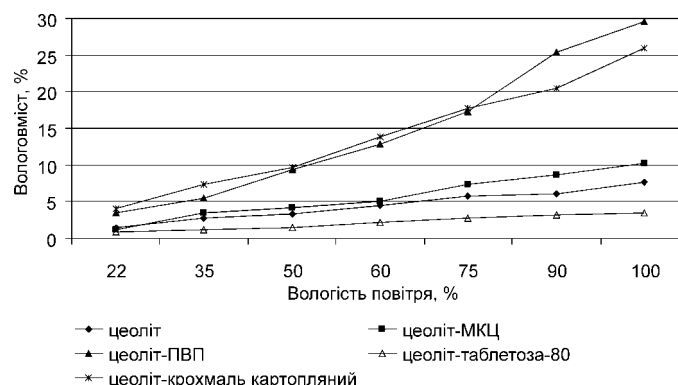


Рис. 2. Вологопоглинання модельних сумішей цеоліту природного з різного виду зв'язувальними речовинами.

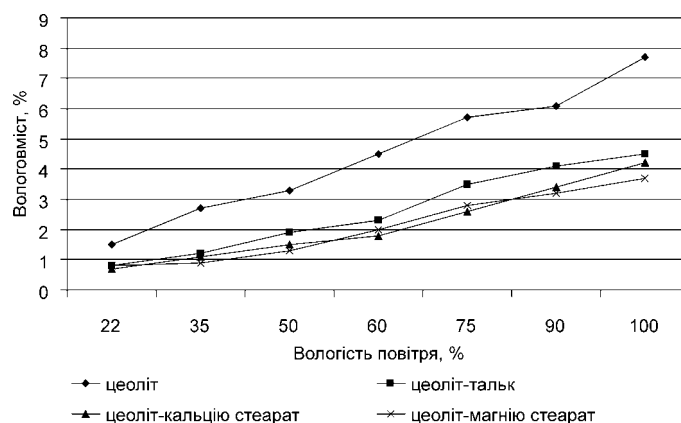


Рис. 3. Вологопоглинання модельних сумішей цеоліту природного з антифрикційними речовинами.

го. Отримані дані наведені на рис. 3. Дані експерименту свідчать, що при додаванні тальку, кальцію та магнію стеарату вологовміст матеріалу характеризується меншими значеннями вологості порівняно з контрольним зразком цеоліту. Нами зроблено висновок, що тальк, кальцію та магнію стеарат можуть застосовуватись як антифрикційні речовини при отриманні твердих лікарських форм цеоліту природного.

Таким чином, одержані дані мають теоретичне та практичне значення і є оптимальними при розробці складу фармацевтичних препаратів на

основі цеоліту природного та створенні відповідних умов їх виробництва.

ВИСНОВКИ

1. Вивчено вологопоглинання модельних сумішей цеоліту природного з допоміжними речовинами (наповнювачами, зв'язувальними та антифрикційними субстанціями).

2. Експериментально обґрунтовано вибір допоміжних речовин для створення фармацевтичних препаратів на основі цеоліту природного та визначені оптимальні умови їх виробництва.

ЛІТЕРАТУРА

1. Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". — 1-е вид. — Х.: PIPEP, 2001. — 556 с.
2. Перцев І.М., Дмитрієвський Д.І., Рибачук В.Д. та ін. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність. — Х.: Золоті сторінки, 2010. — 600 с.
3. Шигарова Л.В., Минуна С.А. // Хим.-фарм. журн. — 2000. — №6. — С. 32-33.
4. Allen L.V. // Int. J. Pharm. Compounds. — 2000. — №4 (4). — P. 306-325.
5. Ash M., Ash I. Handbook of pharmaceutical additives. — NY: Synapse Information Resources, 2007. — 633 p.
6. Bolhuis G.K., Armstrong N.A. // Pharm. Dev. Technol. — 2006. — №11. — P. 111-124.
7. Buggins T. // Adv. Drug Del. Rev. — 2007. — №59. — P. 1482-1503.
8. Encyclopedia of pharmaceutical technology. — 2-nd ed. // Ed. by J. Swarbrick and J. C. Boylan. — New York: Marsel Dekker, Inc., 2002. — Vol. 1, 2, 3.
9. Nachaegari S.K., Bansal A.K. // Pharm. Tech. — 2004. — №28. — P. 52-64.
10. Yoshinari T. // Int. J. Pharm. — 2003. — №258 (1-2). — P. 121-131.

УДК 615.453.3:616.33-002.44:549.67

ИЗУЧЕНИЕ ВЛАГОПОГЛОЩЕНИЯ МОДЕЛЬНЫХ СМЕСЕЙ С ЦЕОЛИТОМ ПРИРОДНЫМ

В.Д.Рибачук

Приведены результаты исследований по изучению влагопоглощения модельных смесей на основе цеолита природного и вспомогательных веществ групп наполнителей, связывающих и антифрикционных субстанций. Установлено, что в качестве наполнителей для создания фармацевтических препаратов на основе цеолита природного наиболее целесообразно использовать сорбит, маннит и сахарозу; на основе связывающих веществ — микрокристаллическую целлюлозу и таблетозу-80; антифрикционных — тальк, кальция и магния стеарат. Доказана нецелесообразность комбинирования цеолита природного с аэросилом, крахмалом кукурузным, крахмалом картофельным и поливинилпирролидоном вследствие поглощения ими значительного количества влаги. Установлены оптимально допустимые условия влажности в производственных помещениях при работе с данными вспомогательными веществами.

UDC 615.453.3:616.33-002.44:549.67

STUDY OF MOISTURE ABSORPTION BY MODEL MIXTURES WITH NATURAL ZEOLITE

V.D.Rybachuk

The research results of moisture absorption of model mixtures on the basis of natural zeolite and excipients of groups of fillers, binders and lubricants are given. It has been found that to create pharmaceutical medications on the basis of the natural zeolite it is expedient to use Sorbitol, Mannitol and Sucrose as fillers; microcrystalline cellulose and Tablettose-80 as binders; talc, calcium and magnesium stearate as lubricants. Inexpediency of combining natural zeolite with silicon dioxide, maize starch, potato starch and polyvinylpyrrolidone has been proven because of their hygroscopicity. The possible terms of optimum humidity in production areas when working with these excipients have been determined.

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

УДК 615.011:615.322:615.014.21

ДОСЛІДЖЕННЯ ТЕХНОЛОГІЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИК КОМПОНЕНТІВ СКЛАДУ ГРАНУЛ “ШКТ-1” ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ

С.В.Спиридонов

Національний фармацевтичний університет

Наведені результати дослідження залежності від фракційного складу таких основних технологічних властивостей порошкоподібної сировини на основі насіння гіркокаштану, висівок пшениці, коренів солодки, квіток цмину, кукурудзяних рильць, трави хвоща і споришу як плинність та насипна щільність. Отримані дані необхідні для розробки складу та технології виробництва твердих лікарських форм.

На теперішній час на вітчизняному фармацевтичному ринку спостерігається нестача високо-ефективних препаратів на основі нативної лікарської рослинної сировини для лікування захворювань шлунково-кишкового тракту.

Оптимальною, на нашу думку, лікарською формою препаратів на основі природної лікарської рослинної сировини є гранули. Для розробки оптимальної технології їх отримання необхідне вивчення основних технологічних властивостей (та їх залежностей) інгредієнтів.

Матеріали та методи

Об'єктами даного дослідження було насіння каштану кінського, висівки пшеничні, корінь солодки, квітки цмину, трава хвоща і споришу, кукурудзяні рильця. Ця лікарська сировина увійшла до складу препарату під умовною назвою “ШКТ-1”. Форму і розмір частинок визначали за допомогою мікроскопу. Технологічні властивості досліджували за методиками, наведеними в Державній фармакопеї України (ДФУ) 1-го видання і Дововненні №3 до ДФУ [1, 2]. Плинність визначали на приладі з віброрійкою ВП-12 А, який забезпечує амплітуду коливань від 0,04 до 0,1 мм з частотою 50 Гц. Насипний об'єм досліджували на приладі 545 Р АК-3, що забезпечує 250 зіскоків циліндра за хвилину з висоти 3,0 ($\pm 0,2$) мм. Фракційний склад визначали на віброситі зі стандартним набором сит з діаметром отворів 0,25; 0,5; 1,0 і 2,0 мм.

Результати та їх обговорення

Досліджувану сировину подрібнювали на млин ударно-стираючої дії, проводили розсівання по

фракціях і досліджували основні технологічні параметри (фракційний склад, плинність, насипну щільність) та їх залежність по кожній фракції.

Необхідно відзначити, що на процес подрібнення і, відповідно, фракційний склад сировини істотний вплив чинять його структурно-механічні властивості [3, 8, 9].

Кукурудзяні рильця після подрібнення мають достатньо полідисперсний склад з масовим переважанням дрібніших часток. Зі зменшенням розміру часток спостерігається спочатку зниження плинності (рис. 1), а потім її збільшення в області часток з розміром менше 0,25 мм.

Слід відмітити, що така залежність практично лінійно корелює з насипною щільністю (рис. 2). Зі зменшенням ступеня дисперсності форма часток максимально наближається до ізодіаметричної, що приводить до лінійного збільшення обох показників.

Порошок кореня солодки має волокнисту структуру. Його частинки після подрібнення мають, в основному, анізодіаметричну довгасту форму. При розсіванні спостерігається тенденція до збільшення масової частки дрібніших частинок. Зі зменшенням їх розміру відбувається збільшення показника плинності і подальше її зниження в області 0,25 мм, що узгоджується з літературними даними і свідчить про збільшення поверхневих сил зчеплення між частинками [4, 5, 7, 10]. Відносно насипної щільності спостерігається спочатку її лінійне збільшення до розміру часток 0,5 мм, невелике зниження в області часток 0,25 мм, що пов'язано з утворенням повітряних порожнин у масі сировини. З подальшим зниженням дисперсності форма часток прагне до ізодіаметричної, що приводить до їх ущільнення і, як наслідок, підвищення насипної щільності, що і відображено графічно.

Квітки цмину при подрібненні мають дещо більший фракційний інтервал. Частки неправильної анізодіаметричної форми з достатньо широким діапазоном співвідношення довжини і ширини. Переважаючою була фракція часток 0,25 мм. При вивченні плинності спочатку спостерігалася

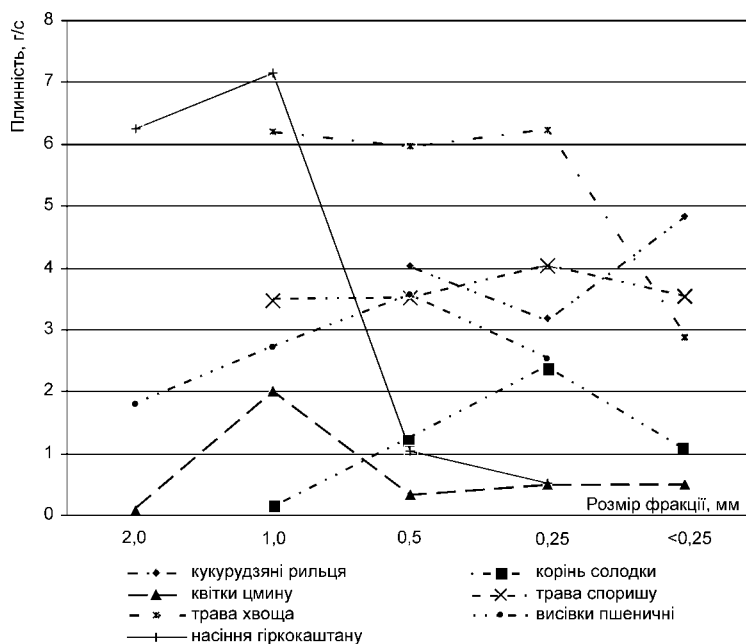


Рис. 1. Залежність показника плинності досліджуваних рослинних порошоків від фракційного складу.

її лінійне збільшення (до часток з розміром 0,25 мм) і незначне зниження в області дрібніших часток (менше 0,25 мм). Тенденцію до збільшення має і насипна щільність (по чинникам, зазначених вище).

При подрібненні і фракціонуванні трави споришу спостерігалось створення більш-менш однорідних за формою ізодіаметричних часток з невеликим переважанням фракції 0,5 мм. Завдяки цьому крива залежності плинності від дисперсності часток не має різких коливань. Показник плинності зі зменшенням дисперсності має тенденцію до збільшення (до розміру часток 0,25 мм) та невеликого зниження (в області часток розміром менше 0,25 мм). Представлені фракції володіли дещо більшими показниками насипної щільності, яка трохи збільшувалася при ущільненні матеріалу завдяки сукупності чинників дрібнодисперсності та ізодіаметричності часток сировини.

При подрібненні трави хвоща також відбувалося утворення часток, за формою близьких до ізодіаметричних. Фракційний склад показав приблизно рівне співвідношення фракцій середньої і дрібної дисперсності. Серед досліджуваних зразків сировини фракції хвоща (у діапазоні 1,0-0,25 мм) показували найвищу плинність, яка різко падала в області розміру часток 0,25 мм, причиною чого є збільшення площі питомої поверхні з утворенням шорсткої структури. Цей же чинник сприяв зростанню насипної щільності в даному інтервалі розміру часток.

У технологічному відношенні висівки пшеничні є важкоподрібнюваною сировиною з високою порізністю та великим масовим виходом крупних фракцій (1,0 і 0,5 мм). Частинки, в основному, мають анізодіаметричну пластинчасту форму. Кри-

ва плинності зі зменшенням дисперсності часток збільшується і має пік в області 0,5 мм, після чого різко падає. Крива залежності насипної щільності від дисперсності практично лінійно зростає і має найвищий пік в області часток 0,25 мм. Характерним є також те, що даний показник найбільший серед даної фракції часток досліджуваної сировини.

Подрібнення насіння каштану кінського також приводило до масового переважання крупних і середніх фракцій (1,0 і 0,5 мм). Особливістю даної сировини є наявність ліпофільної фракції. Це, ймовірно, пояснює різке падіння показника плинності в інтервалі часток 1,0-0,25 мм. Дещо схожа залежність спостерігається і відносно насипної щільності, яка практично лінійно падає в інтервалі 2,0-0,5 мм, а потім трохи зростає в області часток 0,25 мм. Це може пояснюватися частковою компенсацією значних адгезійних сил зчеплення

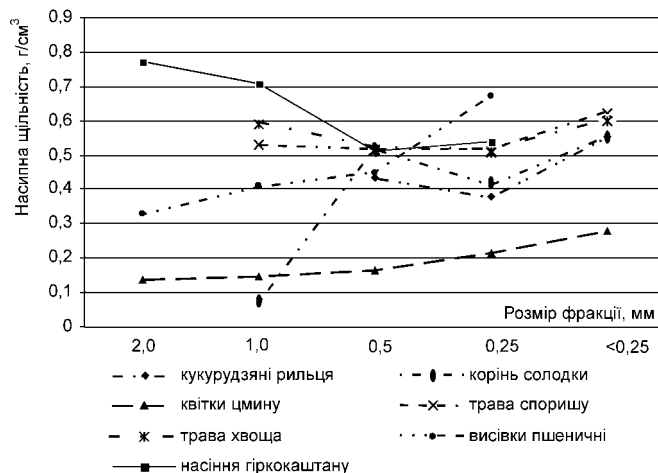


Рис. 2. Залежність показника насипної щільності досліджуваних рослинних порошоків від фракційного складу.

між частками їх ущільненням завдяки дрібній дисперсності і, відповідно, зростаючій площі поверхні і низькій порізності.

Як видно з представлених даних, на результати проведення технологічних досліджень значною мірою впливає безліч чинників, серед яких важливе місце займають структурно-механічні і фізичні властивості сировинного матеріалу, наявність ліпофільної складової в його складі тощо [6, 8]. Проте в більшості випадків простежується залежність збільшення показника плинності зі зменшенням розміру часток (в області 0,5-0,25 мм) і подальше його падіння. Причиною цього в більшості випадків є збільшення сил зчеплення між частками завдяки розвиненій площі поверхні, що перешкоджає ковзанню частинок, підвищенню дії електростатичних сил.

Показник насипної щільності зі зменшенням дисперсності має тенденцію до збільшення. Це

пов'язано з високою питомою площею поверхні часток, мінімальною порізністю, що сприяє щільнішому їх приляганню. Саме тому зростає кількість, а отже і маса часток, які знаходяться в одиниці об'єму, що і приводить до збільшення даного показника.

ВИСНОВКИ

1. Проведені дослідження основних технологічних характеристик лікарської рослинної сировини: насіння каштану кінського, висівок пшеничних, кореня солодки, квіток цмину, трави хвоща і споришу, кукурудзяних рилець.

2. Показані основні залежності між фракційним складом і такими важливими показниками як плинність та насипна щільність.

3. Отримані дані мають практичне значення для подальшої роботи над розробкою ефективної технології отримання лікарських форм препаратів з представлених видів сировини.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". — 1-е вид. — Х.: РИРЕГ, 2001. — 556 с.*
2. *Державна фармакопея України / Державне підприємство "Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів". — 1-е вид. — Доп. 3. — Х.: Державне підприємство "Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів", 2009. — 280 с.*
3. *Котов Г.Н., Конев Ф.А., Ковалев И.П. Технология и стандартизация лекарств. — Т.2. — Х.: ИГ "РИРЕГ", 2000. — С. 249-260.*
4. *Промышленная технология лекарств. В 2-х т. Т. 1 / В.И. Чуешов, М.Ю. Чернов, Л.М. Хохлова и др. ; под ред. проф. В.И. Чуешова. — Х.: Основа; Изд-во УкрФА, 1999. — С. 6-24.*
5. *Штейнгарт М.В., Казаринов Н.А. Твердые лекарственные формы. Технология и стандартизация лекарств. — Х.: ООО "РИРЕГ", 1996. — С. 539-602.*
6. *Barbosa-Canovas G., Ortega-Rivas E., Juliano P. Food powders. Physical properties, processing, and functionality. — New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers, 2005. — 362 p.*
7. *Durgin J.M., Hanan Z.I. Pharmacy Practice for Technicians. — Delmar: Cengage Learning, 2010. — 622 p.*
8. *Heldman D.R. Hartel R.W. Principles of food processing. — Gaithersburg: Aspen Publishers, 1999. — 288 p.*
9. *Parikh D. Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology, 2-nd ed. (Drugs and the Pharmaceutical Sciences). — Boca Raton: Taylor&Francis group, 2005. — 616 p.*
10. *Singh R., Heldman D. Introduction to Food Engineering. 4-th ed. (Food Science and Technology). — Amsterdam: Academic Press, 2009. — 864 p.*

УДК 615.011:615.322:615.014.21

ИССЛЕДОВАНИЕ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК КОМПОНЕНТОВ СОСТАВА ГРАНУЛ "ЖКТ-1" ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

С.В.Спиридонов

Приведены результаты исследования зависимости от фракционного состава таких основных технологических свойств порошкообразного сырья на основе семян каштана конского, отрубей пшеничных, корней солодки, цветков бессмертника, кукурузных рылец, травы хвоща и спорыша как сыпучесть и насыпная плотность. Полученные данные необходимы для разработки состава и технологии получения твердых лекарственных форм.

UDC 615.011:615.322:615.014.21

RESEARCH OF TECHNOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE COMPONENTS OF "GIT-1" GRANULES FOR TREATING GASTROINTESTINAL TRACT DISEASES

S.V.Spiridonov

The study of the main technological properties of powder substances on the basis of horse chestnut seeds, wheat bran, licorice root, sandy everlasting flowers, corn stigmas, horsetail and knotweed grass such as flowability and bulk density of the fractional composition has been presented in the article. The data obtained are necessary for development of the composition and technology of solid dosage forms.

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

УДК 615.014.2:664.29; 620.266.1

РОЗРОБКА СКЛАДУ ДЕТОКСИКУЮЧОГО ГЕЛЮ

О.М.Роїк, О.Г.Башура

Національний фармацевтичний університет

За підсумками виконаних фізико-хімічних, реологічних досліджень надано наукове обґрунтування складу гідрофільного гелю для очищення шкіри і волосся від солей важких металів з наступними активними речовинами: цитрусовий і яблучний пектин, лауретсульфат натрію та кокамід діетаноламід, що у сукупності забезпечують видалення зі шкіри і волосся неполярних забруднювачів (вуглеводнів, смол, пилу, жирів, олій тощо), утворених пектатів важких металів та компонентів гелю. Для надання засобу потрібної форми (гелю) в якості формоутворюючої речовини використовували продукт взаємодії аніонних поверхнево активних речовин з NaCl.

Засоби для очищення шкіри і волосся від важких металів мають рівномірно розподілятися на поверхні забрудненої ділянки, забезпечувати достатній за тривалістю контакт із фіксованими на шкірі і волоссі речовинами та швидко видаляти сорбовані важкі метали [3, 4, 5, 9]. Одним з найважливіших факторів, який визначає отримання оптимального ефекту і зручність у застосуванні засобів для очищення шкіри і волосся від важких металів, є препаративна форма. Згідно з ДСТУ 4315:2004 засоби косметичні для очищення шкіри та волосся регламентуються у трьох формах — рідини, гелю та крему. На наш погляд, перевагу потрібно надавати засобу у формі гелю, який рівномірно розподіляється на поверхні забрудненої ділянки шкіри і волосся, забезпечує тривалий у часі контакт, достатній для ефективної сорбції важких металів, швидко змивається та видаляє зі шкіри сорбовані важкі метали. Таким критерієм відповідає гідрофільний гель, який містить в якості розчинника воду.

Мета роботи — розробка рецептури детоксикуючого гелю для очищення шкіри і волосся від солей важких металів.

Матеріали та методи

У роботі використовували цитрусовий та яблучний пектини, лауретсульфат натрію, кокамід діетаноламід, хлорид натрію [7, 8]. З метою обґрунтування якісного та кількісного складу детоксикуючого гелю в експериментальних умовах напрацьовані зразки модельного гідрофільного ге-

лю, до складу якого вводили зазначену вище сировину та вивчали його фізико-хімічні та реологічні властивості відповідно до цільового призначення. Динамічну в'язкість зразків модельних гелів визначали згідно з ГОСТ 1929-87, кінематичну в'язкість визначали згідно з ГОСТ 33-82, піноутворюючу здатність — згідно з ГОСТ 22567.1-77, колоїдну стабільність визначали згідно з ГОСТ 29188.3-91.

Результати та їх обговорення

Основним напрямком експериментальних випробувань на етапі вибору мийних компонентів та обґрунтування їх вмісту у рецептурі гелю для очищення шкіри і волосся від важких металів було визначення піноутворюючої дії зразків модельного гелю, до складу якого введено лауретсульфат натрію та кокамід діетаноламід [2]. Масова частка натрію лауретсульфату у рецептурі зразків модельного гелю коливалася від 4,0 до 10%, масова частка со-ПАР (кокамід діетаноамід) була постійною і становила 3%. Для надання засобу гелевої форми в якості формоутворювальної речовини використовували натрію хлорид, у концентрації 3%. Мийні властивості зразків гелю характеризували за таким показником як піноутворювальна здатність (пінне число та стійкість піни). Результати випробування піноутворювальної здатності зразків модельного гелю наведені у табл. 1.

Зразки модельного гелю з масовою часткою натрію лауретсульфату 4,0% за пінним числом (109,9 мм) не відповідали вимогам щодо косметичних засобів для очищення шкіри і волосся. Збільшення масової частки натрію лауретсульфату до 6,0 та 8,0% сприяло збільшенню пінного числа до, відповідно, 120,3 та 123,6 мм. Такі зразки модельного гелю за піноутворювальною здатністю відповідали вимогам щодо косметичних засобів для очищення шкіри і волосся. Подальше збільшення масової частки натрію лауретсульфату спричинило зменшення пінного числа до 97,8 мм. Можна припустити, що у концентрації 10% була досягнута межа розчинності лауретсульфату натрію (критична концентрація міцелоутворення), після досягнення якої подальше збільшення його масової частки у розчині не спостерігалось; концентрація цієї речовини на межі розподілу фаз

Таблиця 1

Піноутворювальна здатність зразків модельного гелю

Натрію лаурилсульфат, %	Натрію хлорид, %	Пінне число, мм	Стійкість піни, ум. од.
4,0	3,0	109,9	0,9
6,0	3,0	120,3	0,9
8,0	3,0	123,6	0,9
10,0	3,0	97,8	0,9

лишається постійною за рахунок агрегації значної частки натрію лауретсульфату у міцели, що зумовлює суттєві зміни властивостей розчину ПАР (поверхневе натягнення, піноутворення, в'язкість тощо) [6, 10, 14, 15]. Якість піни (стійкість піни) випробуваних зразків модельного гелю становила 0,9 у.о. незалежно від масової частки натрію лауретсульфату. Аналіз та узагальнення результатів випробування піноутворювальної здатності дозволяють рекомендувати натрію лауретсульфат в якості базової ПАР (масова частка має становити 6,0-8,0%), кокамід діетаноламиду — в якості со-ПАР (масова частка 3,0%).

Обов'язковим компонентом гідрофільного гелю, що визначає його в'язкість та реологічні властивості, є гелеутворювач. Для отримання гелю належної в'язкості може бути використаний досить широкий асортимент гелеутворювачів, які мають різні в'язкісні та реологічні характеристики [1, 11, 12, 13]. На етапі вибору гелеутворювача ми враховували, що у попередніх дослідженнях в якості основної детоксикуючої речовини відібраний пектин (цитрусовий, яблучний), який поряд зі здатністю утворювати комплекси з іонами важких металів виявляє гелеутворювальні властивості. На цій підставі виконана серія робіт із дослідження гелеутворювальних властивостей цитрусового і яблучного пектинів. Гелеутворюючу здатність яблучного та цитрусового пектинів характеризували за таким показником як кінематична в'язкість. Масова частка пектину у гелі становила 0,04%, 0,25%, 0,5%, 1,0%, 2,0% та 3,0%. Результати визначення кінематичної в'язкості зразків гелю наведені у табл. 2.

Кінематична в'язкість зразків модельного гелю, що містив в якості гелеутворювача яблучний або цитрусовий пектини, залежала від масової частки пектину у складі гелю та коливалася у широких межах — від $(1,37 \pm 0,01) \text{ мм}^2/\text{С}$ до $(125,48 \pm 0,13) \text{ мм}^2/\text{С}$ (гелеутворювач яблучний пектин) та від $(1,42 \pm 0,01) \text{ мм}^2/\text{С}$ до $(138,59 \pm 0,01) \text{ мм}^2/\text{С}$ (гелеутворювач цитрусовий пектин).

Зразки модельного гелю, які містили цитрусовий пектин, мали більшу кінематичну в'язкість, ніж зразки гелю, які містили яблучний пектин.

Таблиця 2

Кінематична в'язкість зразків модельного пектинового гелю

Пектин, %	Кінематична в'язкість зразків гелю за температури 20°C, мм ² /С	
	яблучний пектин, М±m	цитрусовий пектин, М±m
0,04	1,37±0,01	1,42±0,01
0,25	2,25±0,01	2,29±0,01
0,5	5,11±0,01	5,44±0,02
1,0	7,51±0,01	9,91±0,02
2,0	61,09±0,05	82,20±0,15
3,0	125,48±0,13	138,59±0,01

Потрібно зазначити, що навіть у найбільшій із досліджених концентрацій (3,0%) цитрусовий та яблучний пектини не забезпечували належну в'язкість гелів. Такі гелі нерівномірно розподілялися на поверхні шкіри і волосся, швидко стікали з вертикально розташованих ділянок шкіри, а також не виявляли належну колоїдну стабільність. Подальше збільшення масової частки пектину у складі гелю недоцільне внаслідок суттєвого підвищення його собівартості.

Експериментальне обґрунтування доцільності використання натрію хлориду в якості формуючої речовини гелю для очищення шкіри і волосся від важких металів базувалося на результатах випробування кінематичної в'язкості та колоїдної стабільності зразків гелів, які містили натрію лауретсульфат (від 4,0 до 10%), кокамід діетаноламиду (3%) та натрію хлориду (1,0 до 3,0%).

Введення натрію хлориду до складу гелю сприяло загущенню гелю, кінематична в'язкість якого залежала від вмісту ПАР та натрію хлориду. Оптимальне значення кінематичної в'язкості виявляли зразки модельного гелю, що містили 8-10% натрію лауретсульфату та 3,0% натрію хлориду.

ВИСНОВКИ

За підсумками виконаних фізико-хімічних, реологічних досліджень надано наукове обґрунтування складу гідрофільного гелю для очищення шкіри і волосся від важких металів з наступними активними речовинами: цитрусовий і яблучний пектин (основна речовина, що забезпечує утворення комплексів з іонами важких металів); лауретсульфат натрію (базова аніонна поверхнево-активна речовина) та кокамід діетаноламиду (со-ПАР), що у сукупності забезпечують видалення зі шкіри і волосся неполярних забруднювачів, таких як вуглеводні, смоли, пил, жири, олії тощо, утворених пектатів важких металів та компонентів гелю. В якості формуючої речовини використовували продукт взаємодії аніонних поверхнево-активних речовин з NaCl.

ЛІТЕРАТУРА

1. Баранова И.И., Запорожская С.Н. // *Запорожский мед. журн.* — 2008. — №4. — С. 81-84.
2. Башура О.Г., Ковальова Т.М., Пересадько І.Г., Половко Н.П. *Технологія косметичних засобів.* — К.: Нова книга, 2007. — 359 с.
3. Головкова Т.А. *Важкі метали в умовах промислових міст як фактор ризику для здоров'я населення: Автореф. дис. ... канд. мед. наук:* — К., 2004. — 45 с.
4. Гудзь О.В., Худайкулова О.А., Яловенко Е.И. та ін. // *Провізор.* — 2002. — №12. — С. 42-43.
5. Пахаруков Ю.В., Шевнина Т.Е. // *Письма в ЖТФ.* — 2001. — Т. 7, №3. — С. 85-88.
6. Перламутров Ю.Н. // *Вестник дерматол. и венерол.* — 2005. — №5. — С. 8-15.
7. Плетнев М.Ю. // *SOFW-J.* — 2002. — №2. — С. 4-13.
8. Тихомиров В.К. *Пены. Теория и практика их получения и разрушения.* — М.: Химия, 1983. — 264 с.
9. Шапкова Т.А., Тамразова О.Б., Корсунская И.М. // *Вестник дерматол. и венерол.* — 2006. — №4. — С. 42-46.
10. Avital S., Almog A., Zvi M. // *J. of Environmental Pathol., Toxicol. and Oncol.* — 2010. — Vol. 29, №2. — P. 137-158.
11. Bozhkov A., Padalko V., Dlubovskaya V. et al. // *Ind. J. of Experimental Biol.* — 2010. — Vol. 48, №7. — P. 679-696.
12. Buist H.E., C. de Heer, Bessems J.G., Bouwman T. et al. // *OEESC.* — 2005. — Vol. 32, №8. — P. 137-158.
13. Fu F., Wang Q. // *J. Environ. Manage.* — 2010. — Vol. 32, №6. — P. 721-726.
14. Larese Filon F., Maina G., Adami G. et al. // *OEESC.* — 2005. — *Abstract for Poster 56.* — P. 225-226.
15. Martorano Lisa M., Stork Christian J., V Li Yang // *J. of Cosmetic Dermatol.* — 2010. — Vol. 9, №4. — P. 276-286.

УДК 615.014.2:664.29; 620.266.1

РАЗРАБОТКА СОСТАВА ДЕТОКСИЦИРУЮЩЕГО ГЕЛЯ
Е.Н.Роик, А.Г.Башура

По итогам выполненных физико-химических, реологических исследований предоставлено научное обоснование состава гидрофильного геля для очистки кожи и волос от солей тяжелых металлов со следующими активными веществами: цитрусовый и яблочный пектин, лауретсульфат натрия и кокамид диэтаноламида, что в совокупности обеспечивает удаление с кожи и волос неполярных загрязнителей (углеводороды, смолы, пыль, жиры, масла), образованных пектатов тяжелых металлов и компонентов геля. Для придания средству нужной формы (гель) в качестве формообразующего вещества использовали продукт взаимодействия анионных поверхностно-активных веществ с NaCl.

UDC 615.014.2:664.29; 620.266.1

DEVELOPMENT OF A DETOXIFYING GEL
O.M.Roik, O.G.Bashura

As the result of the physical and chemical, rheological research performed the scientific grounding of the composition of a hydrophilic gel for cleaning the skin and hair from salts of heavy metals is presented. The gel contains such active substances as citrus and apple pectin, sodium laureth and cocamide diethanolamide, which together provide the removal of non-polar pollutants (hydrocarbons, tar, dust, grease, oil, etc.) formed pectates of heavy metals and components of the gel from the skin and hair. To make the agent the required form (gel) the product of interaction of anionic surfactants with NaCl is used as a form-making substance.

СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН

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

УДК 547.831.7

СИНТЕЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН З АНТИМІКРОБНОЮ АКТИВНІСТЮ В РЯДУ 4-МЕТИЛ-2-ХЛОРХІНОЛІН-6-АЛКІЛСУЛЬФАМІДІВ

І.С.Гриценко, Т.О.Олексієнко, В.О.Зубков, Т.О.Цапко

Національний фармацевтичний університет

З метою пошуку біологічно активних речовин з антимікробною активністю розроблені методи синтезу 4-метил-2-хлорхінолін-6-алкілсульфамідів та вивчені їх фізико-хімічні властивості. За результатами проведеного мікробіологічного скринінгу встановлено, що отримані сполуки проявляють помірну антимікробну активність по відношенню до *B. subtilis*, *S. aureus*, *E. coli*. Встановлені деякі закономірності зв'язку структура-активність синтезованих речовин.

Пошук нових біологічно активних сполук, які б могли бути ефективними антимікробними засобами, продовжує бути актуальною проблемою сучасної медичної хімії. В цьому плані безумовно цікавими об'єктами дослідження впродовж останніх десятиліть є похідні хіноліну. На їх основі були створені ефективні лікарські препарати, які мають протималярійну, антибактеріальну, антипротозойну, протигрибкову дію [4, 7, 9, 11, 12, 14].

Серед багаточисленних синтезованих хінолінів особливо слід виділити їх сульфопохідні, так як ці сполуки є досить маловивченим класом як з точки зору біологічної активності, так і хімічних перетворень [6]. За результатами попередніх досліджень, проведених на кафедрі медичної хімії Національного фармацевтичного університету, було показано, що 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфаміди виявляють помірну антимікробну активність [2, 3]. Продовжуючи цілеспрямовані дослідження в області хімії сульфопохідних хінолінів, було цікаво отримати відповідні хіноліни, в яких у другому положенні замість карбонільної групи знаходився б атом галогену. Такі хімічні перетворення виглядають доцільними в плані пошуку антимікробних засобів, оскільки з літературних джерел відомо, що перетворення хінолін-2-онів на відповідні 2-хлорхіноліни може приводити до підвищення їх антимікробної активності [8, 9, 10].

Відомим і добре зарекомендованим синтетичним прийомом заміни активованої гідроксильної групи в нітрогеновмісних гетероциклах на атом хлору є взаємодія відповідних сполук з неорганічними галогенуючими реагентами, такими як: PCl_5 , $POCl_3$, $SOCl_2$ та ін. [5]. В результаті проведених досліджень встановлено, що найбільш зручним реагентом виявився $POCl_3$. Синтез 4-метил-2-хлорхінолін-6-сульфамідів (**4а-м**) було здійснено двома методами, які є досить схожими між собою, але відрізняються тим, на якому етапі синтезу застосовується $POCl_3$ (схема 1). В обох методах в якості вихідної сполуки було використано 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфохлорид (**1**). По *методу А* взаємодією сульфохлориду **1** з алкіламінами синтезовані 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-алкілсульфаміди (**2а-м**), які в середовищі $POCl_3$ утворюють сполуки **4а-м**. По *методу Б* при взаємодії сульфохлориду **1** з $POCl_3$ було спочатку одержано 4-метил-2-хлорхінолін-6-сульфохлорид (**3**), амінолізом якого було синтезовано цільові 4-метил-2-хлорхінолін-6-сульфаміди (**4а-м**).

Як з'ясувалось, *метод Б* виявився більш перспективним. При синтезі хінолінів **4а-м** по *методу А* в цільових сполуках утворюються домішки, що в цілому відобразилося на процентному виході (табл. 1). Крім того, проведення синтезу в середовищі $POCl_3$ не дозволяє одержати хіноліни з чутливими до її дії замісниками у сульфамідній групі. При використанні *методу Б* отримані хіноліни **4а-м** мають більш високий ступінь чистоти, а реакція перебігає з більш високими виходами. При амінолізі 4-метил-2-хлорхінолін-6-сульфохлориду (**3**) існує ймовірність того, що синтез може проходити не тільки регіоселективно з утворенням відповідних сульфамідів, а також по положенню С-2 хінолінового циклу [13]. В нашому випадку при використанні еквімолярної кількості аміну реакція перебігала виключно з утворенням 4-метил-2-хлорхінолін-6-сульфонамідів (**4а-м**).

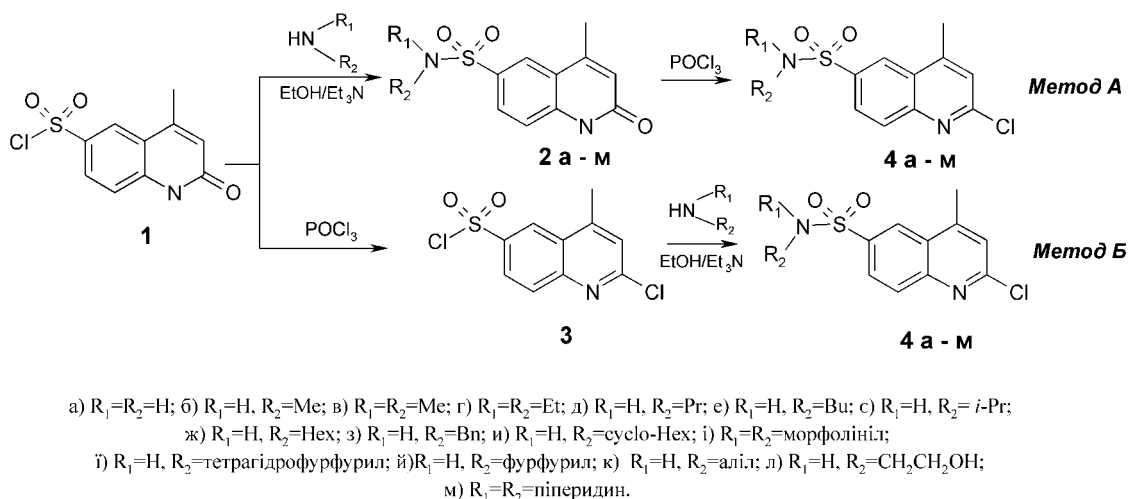


Схема 1

Одержані сульфаміди **4а-м** представляють собою білі або світло-жовті кристалічні речовини з чіткими температурами плавлення (табл. 1), розчинні в етанолі, ДМФА і нерозчинні у воді. Структура сполук підтверджена даними ПМР-спектроскопії (табл. 2) і мас-спектрометрії. У мас-спектрах сполук **4а,в,ж** спостерігаються інтенсивні піки, що відповідають молекулярним іонам. До того ж молекулярні іони представлені у вигляді двох піків, які відрізняються в дві масові одиниці і мають співвідношення по інтенсивності приблиз-

но 3:1, що переконливо свідчить про наявність атома хлору в цільових сполуках. У спектрах ПМР сигнал протона в третьому положенні сполук **4а-м** спостерігається при 7,66...7,38 м.д. У вихідних хінолінів **2а-м** цей сигнал проявляється в більш сильних полях при 6,50 м.д. [2]. Це вказує на наявність π-ароматичної системи в гетероциклічному кільці сполук **4а-м**, в результаті чого ці сполуки стають діатропними, і сигнал протона в третьому положенні гетероциклу, а також протони метильної групи в четвертому положенні про-

Таблиця 1

Фізико-хімічні характеристики 4-метил-2-хлорхінолін-6-сульфонамідів (4 а-м)

Сполука	R ₁	R ₂	Брутто-формула	Т.пл., °C	Вихід, %	
					метод А	метод Б
4а	H	H	C ₁₀ H ₉ ClN ₂ O ₂ S	224-226	70	85
4б	H	Me	C ₁₁ H ₁₁ ClN ₂ O ₂ S	173-174	68	82
4в	Me	Me	C ₁₂ H ₁₃ ClN ₂ O ₂ S	139-140	70	87
4г	Et	Et	C ₁₄ H ₁₇ ClN ₂ O ₂ S	106-107	72	89
4д	H	Pr	C ₁₃ H ₁₅ ClN ₂ O ₂ S	168-169	73	90
4е	H	Bu	C ₁₄ H ₁₇ ClN ₂ O ₂ S	131-132	75	91
4є	H	i-Pr	C ₁₃ H ₁₅ ClN ₂ O ₂ S	173-175	70	89
4ж	H	Hex	C ₁₆ H ₂₁ ClN ₂ O ₂ S	119-121	73	90
4з	H	Bn	C ₁₇ H ₁₅ ClN ₂ O ₂ S	196-197	75	91
4и	H	cyclo-Hex	C ₁₆ H ₂₀ ClN ₂ O ₂ S	189-191	73	91
4і			C ₁₄ H ₁₅ ClN ₂ O ₃ S	181-183	69	91
4ї	H		C ₁₅ H ₁₇ ClN ₂ O ₃ S	110-111	68	85
4й	H		C ₁₅ H ₁₃ ClN ₂ O ₃ S	121-123	70	87
4к	H	Allyl	C ₁₃ H ₁₃ ClN ₂ O ₂ S	151-152	72	89
4л	H	CH ₂ CH ₂ OH	C ₁₂ H ₁₃ ClN ₂ O ₃ S	179-180		85
4м			C ₁₅ H ₁₇ ClN ₂ O ₂ S	191-192	75	91

Спектри ПМР 4-метил-2-хлорхінолін-6-сульфонамідів (4а-м)

Сполука	Хімічний зсув, δ , м.ч.						
	Наром.				-SO ₂ NH-	4-CH ₃	Інші протони
	5-Н	7-Н	8-Н	3-Н			
4а	8,52; 1Н, с	8,18...8,06; 2Н, м		7,66...7,46; 3Н, м		2,73; 3Н, с	—
4б	8,46; 1Н, с	8,16...8,04; 2Н, м		7,71...7,59; 2Н, м		2,75; 3Н, с	2,45; 3Н, д, J=5,1 (NH-CH ₃)
4в	8,37; 1Н, д, J=1,8	8,04; 1Н, дд, J ₁ =8,8; J ₂ =1,8	8,14; 1Н, д, J=8,8	7,66; 1Н, с	—	2,77; 3Н, с	2,68; 6Н, с (ди-CH ₃)
4г	8,43; 1Н, с	8,13...8,07; 2Н, м		7,66; 1Н, с	—	2,76; 3Н, с	3,24...3,18; 4Н, к (N-(CH ₂ -CH ₃) ₂)** 1,05; 6Н, т, J=7,1×(2) (N-(CH ₂ -CH ₃) ₂)
4д	8,46; 1Н, с	8,16...8,01; 2Н, м		7,64; 1Н, с	7,80; 1Н, т, J=5,7×(2)	2,84...2,63; 5Н, м (NH-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃ + 4-CH ₃) 1,36; 2Н, сикс., J=7,2×(5) (NH-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃) 0,76; 3Н, т, J=7,3×(2) (NH-(CH ₂) ₂ -CH ₃)	
4е	8,46; 1Н, с	8,15...8,05; 2Н, м		7,65; 1Н, с	7,78; 1Н, т, J=5,7×(2)	2,84...2,69; 5Н, м (NH-CH ₂ -(CH ₂) ₂ -CH ₃ + 4-CH ₃) 1,39...1,11; 4Н, м (NH-CH ₂ -(CH ₂) ₂ -CH ₃) 0,75; 3Н, т, J=5,7×(2) (NH-(CH ₂) ₃ -CH ₃)	
4є	8,49; 1Н, с	8,15...8,08; 2Н, м		7,65; 1Н, с	7,82; 1Н, д, J=6,9	2,74; 3Н, с	3,22...3,19; 1Н, м (NH-CH-(CH ₃) ₂)** 0,94; 6Н, д, J=6,2 (NH-CH-(CH ₃) ₂)
4ж	8,46; 1Н, с	8,14...8,05; 2Н, м		7,66; 1Н, с	7,81; 1Н, т, J=5,6×(2)	2,81...2,71; 5Н, м (NH-CH ₂ -(CH ₂) ₄ -CH ₃ + 4-CH ₃) 1,38...1,10; 8Н, м (NH-CH ₂ -(CH ₂) ₄ -CH ₃) 0,74; 3Н, т, J=6,6×(2) (NH-(CH ₂) ₅ -CH ₃)	
4з	8,42...8,35; 2Н, м*	8,10...8,01; 2Н, м		7,62; 1Н, с	8,42...8,35; 2Н, м*	2,70; 3Н, с	7,23...7,06; 5Н, м (NH-CH ₂ -C ₆ H ₅) 4,05; 2Н, д, J=6,2 (NH-CH ₂ -C ₆ H ₅)
4и	8,49; 1Н, с	8,21...8,01; 2Н, м		7,64; 1Н, с	7,87; 1Н, д, J=7,3	2,74; 3Н, с	3,19...3,17; 1Н, м (NH-CH-(CH ₂) ₅)** 1,61...1,02; 10Н, м (NH-CH-(CH ₂) ₅)
4і	8,38; 1Н, д, J=1,8	8,06; 1Н, дд, J ₁ =8,8; J ₂ =1,8	8,16; 1Н, д, J=8,8	7,68; 1Н, с	—	2,77; 3Н, с	3,64...3,60; 4Н, м (-N-(CH ₂) ₂) 2,99...2,94; 4Н, м (O-(CH ₂) ₂)
4ї	8,48; 1Н, с	8,19...8,07; 2Н, м		7,64; 1Н, с	7,95; 1Н, т, J=6,0×(2)	2,74; 3Н, с	3,84...3,46; 3Н, м (-CH-O-CH ₂ -) 2,83; 2Н, т, J=5,9×(2) (NH-CH ₂ -) 1,90...1,4, 4Н, м (-CH ₂ -CH ₂ -)
4й	8,44...8,39; 2Н, м*	8,08...8,01; 2Н, м		7,63; 1Н, с	8,44...8,39; 2Н, м*	2,72; 3Н, с	7,32...7,30; 1Н, м (-CH=C-O-) 6,16...6,11; 2Н, м (=CH-CH=) 4,08; 2Н, д, J=6,4 (-CH ₂ -NH-)
4к	8,47; 1Н, с	8,17...8,03; 3Н, м***		7,66; 1Н	8,17...8,03; 3Н, м***	2,74; 3Н, с	5,74...5,54 1Н, м (-CH ₂ -CH=CH ₂) 5,16...4,95 2Н, м (-CH ₂ -CH=CH ₂) 3,49...3,43; 2Н, м (-CH ₂ -CH=CH ₂)
4л	8,48; 1Н, с	8,15...8,06; 2Н, м		7,66; 1Н, с	7,89; 1Н, т, J=5,9×(2)	2,74; 3Н, с	4,70; 1Н, т, J=5,30×(2) (-CH ₂ -CH ₂ -OH) 3,40...3,35; 2Н, м (-CH ₂ -CH ₂ -OH)** 2,83; 2Н, к, J=6,2×(3) (-CH ₂ -CH ₂ -OH)
4м	8,36; 1Н, д, J=2,2	2,83; 1Н, дд, J ₁ =8,8; J ₂ =2,2	8,14 1Н, д, J=8,8	7,68; 1Н, с	—	2,76; 3Н, с	2,98...2,93; 4Н, м (-N-(CH ₂) ₂ -) 1,61...1,26; 6Н, м (-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -)

* — мультиплет має інтенсивність 2Н і містить сигнали протонів при С-5 хінолінового циклу та (-SO₂NH-) групи;

** — сигнали алкільних протонів перекриваються сигналом води розчинника;

*** — мультиплет має інтенсивність 3Н і містить сигнали протонів при С-7, С-8 хінолінового циклу та (-SO₂NH-) групи.

являються в більш слабких полях в порівнянні з аналогічними сигналами хінолонів **2а-м**.

Синтезовані 4-метил-2-хлорхінолін-6-алкілсульфаміди (**4а-м**) були вивчені на наявність антимікробних властивостей по відношенню до стандартних референс-штамів мікроорганізмів: *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *B. subtilis*, *C. albicans* та *P. vulgaris*. Для проведення первинного мікробіо-

логічного скринінгу було використано метод дифузії препарату в агар "колодязями" [1]. Урахування результатів проводили шляхом вимірювання зон затримки росту. Одержані дані підтвердили наявність невисокої антибактеріальної дії в ряду алкілсульфамідів **4а-м** (табл. 3). Серед вивчених сполук найбільш перспективними є **4а**, **4г**, **4є**, **4ж**, які виявили виражену активність по відношенню до *B. subtilis*.

Таблиця 3

Антибактеріальна активність 4-метил-2-хлорхінолін-6-алкілсульфамідів (4 а-м)

Сполука	Діаметри зон затримки росту, мм					
	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>Proteus vulgaris</i> ATCC 4636	<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	<i>Candida albicans</i> 885/653
4а	15, 14, 16	13, 12, 12	ріст	ріст	17, 17, 19	ріст
4б	14, 13, 15	12, 11, 12	ріст	ріст	15, 16, 16	12, 13, 12
4в	14, 12, 14	13, 14, 14	12, 11, 11	ріст	14, 15, 16	12, 12, 12
4г	14, 15, 15	14, 14, 14	ріст	14, 12, 12	17, 19, 17	12, 13, 13
4д	12, 12, 13	12, 13, 14	ріст	13, 13, 12	14, 14, 15	12, 13, 12
4е	13, 14, 12	12, 14, 13	10, 11, 11	ріст	14, 16, 15	12, 13, 12
4є	14, 15, 15	13, 12, 13	12, 12, 11	13, 12, 12	17, 15, 14	ріст
4ж	13, 13, 12	12, 12, 13	ріст	ріст	15, 15, 17	ріст
4з	12, 12, 13	11, 11, 12	ріст	ріст	12, 14, 13	ріст
4и	12, 13, 12	11, 11, 12	ріст	ріст	13, 14, 13	ріст
4і	12, 13, 12	12, 12, 12	ріст	ріст	13, 13, 14	ріст
4ї	12, 13, 14	12, 12, 11	12, 11, 11	12, 11, 12	14, 14, 15	12, 11, 12
4й	14, 14, 12	11, 10, 12	ріст	ріст	13, 14, 14	12, 13, 12
4к	12, 12, 13	13, 12, 12	ріст	ріст	14, 15, 13	ріст
4л	12, 12, 12	12, 11, 12	ріст	ріст	14, 13, 15	ріст
4м	14, 14, 12	11, 12, 11	ріст	ріст	15, 13, 13	12, 11, 12

Крім того, штами *P. aeruginosa*, *C. albicans* та *P. vulgaris* не є чутливими до синтезованих речовин **4а-м**. При порівнянні отриманих результатів з активністю 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-алкілсульфамідів [2] можна констатувати той факт, що перехід від хінолін-2-онової структури до 2-хлорхінолінової не призводить до помітного посилення антимікробної активності. Але слід відзначити, що 4-метил-2-хлорхінолін-6-сульфамід (**4а**) проявляє більшу активність у порівнянні з 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфамідом по відношенню до *S. aureus*, а решта сполук (**4б-м**) є менш активною, ніж їх 2-гідроксіаналоги [2].

Отже, виходячи з вищенаведених даних, можна зробити висновок щодо закономірності зв'язку "структура-активність" для хінолін-2-онів **2а-м** і 2-хлорхінолінів **4а-м**, а саме — більший рівень антимікробної активності мають похідні, у яких присутні невеликі за довжиною вуглеводневі замісники (С₁-С₃) в сульфамідному фрагменті. Ця закономірність, безумовно, може бути врахована при подальшому пошуку нових антимікробних агентів серед похідних хінолін-6-сульфамідів.

Експериментальна частина

Спектри ¹H ПМР синтезованих речовин записані в розчині ДМСО-d₆ на приладі Varian Mercury VX-200, робоча частота — 200 МГц, внутрішній стандарт — ТМС. Мас-спектри записані на приладі "Varian 1200 L", іонізуюча напруга — 70 eV.

4-Метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфаміди (**2а-м**) були отримані за раніше описаною методикою [2, 3].

4-Метил-2-хлорхінолін-6-сульфамід (4а)

Метод А. 1,90 г (0,01 Моль) 4-Метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфаміду (**2а**) та 13 мл РОСІ₃ кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 20-40 хв. Відганяють надлишок РОСІ₃ під зниженим тиском, реакційну суміш розбавляють водою та додають гідрокарбонат натрію до слабко-лужного середовища. Осад, що утворився, відфільтровують. Перекристалізують з етанолу. Вихід — 1,13 г (70%).

Мас-спектр, m/z (%): (258 (28), 256 (100) [M⁺]), 192 (40), 176 (40), 140 (96), 49 (41).

Аналогічно синтезовані сполуки **4б-м**.

Мас-спектр (**4в**), m/z (%): (284 (42), 285 (12) [M⁺]), 286 (24), 140 (82), 44 (100).

Мас-спектр (**4ж**), m/z (%): (340 (10), 342 (3) [M⁺]), 269 (50), 240 (90), 176 (51), 140 (100).

4-Метил-2-хлорхінолін-6-сульфохлорид (3)

2,58 г (0,01 Моль) 4-Метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфохлориду та 13 мл РОСІ₃ кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 30 хв. Відганяють надлишок РОСІ₃ під зниженим тиском та реакційну суміш обережно розбавляють льодяною водою. Осад, що утворився, відфільтровують та висушують. Для подальшого синтезу речовину використовують без додаткової очистки.

4-Метил-2-хлорхінолін-6-сульфамід (4 а)

Метод Б. У суспензію 2,76 г (0,01 Моль) 4-метил-2-хлорхінолін-6-сульфохлориду (3) та 20-30 мл диметилформаміду пропускають сухий аміак до насичення реакційної суміші. Витримують протягом 2 год, додають воду, підкислюють розведеною кислотою хлористоводневою до рН≈5. Осад, що утворився, відфільтровують. Кристалізують з ДМФА. Вихід — 2,18 г (85%).

Аналогічно синтезовані сполуки **4б-в**.

4-Метил-2-хлорхінолін-6-алкілсульфаміди (4г-м)

Метод Б. 2,76 г (0,01 Моль) 4-Метил-2-хлорхінолін-6-сульфохлориду, 0,01 Моль відповідного аліфатичного аміну та 0,01 Моль триетиламіну кип'ятять в 30-50 мл етанолу протягом 1-2 год. Реакційну суміш розбавляють водою, підкислюють розведеною кислотою хлористоводневою до

рН≈5. Осад, що утворився, відфільтровують. Кристалізують з етанолу або диметилформаміду.

ВИСНОВКИ

1. Розроблені методи синтезу 4-метил-2-хлорхінолін-6-алкілсульфамідів. Встановлено, що більш перспективним способом заміщення карбонільної групи на атом галогену в положенні С-2 є взаємодія 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфохлориду з POCl_3 .

2. Структура синтезованих сполук підтверджена ПМР-спектроскопією та мас-спектрометрією.

3. Проведено мікробіологічний скринінг синтезованих речовин, за результатами якого виявлені сполуки з помірною антимікробною активністю по відношенню до *B. subtilis*, *S. aureus*, *E. coli* та відсутністю активності до *P. aeruginosa*, *C. albicans*, *P. vulgaris*. Встановлені деякі закономірності зв'язку структура-активність у ряду синтезованих речовин.

ЛІТЕРАТУРА

1. Донцова Д.О., Рябоконт Є.М., Осолодченко Т.П. // *Медицина сьогодні і завтра*. — 2009. — №3-4. — P. 154-58.
2. Зубков В.О., Гриценко І.С., Цапко Т.О. // *Фарм. часопис*. — 2009. — №2. — С. 6-10.
3. Зубков В.О., Гриценко І.С., Цапко Т.О., Гейдеріх О.Г. // *ЖОФХ*. — 2008. — Т. 6, вип. 3 (23). — С. 39-43.
4. Машковский М.Д. *Лекарственные средства: Пособие для врачей*. — М.: Новая Волна, 2006. — 1206 с.
5. *Органикум: Практикум по органической химии / Пер. с нем.* — М.: Бином, 2008. — Т. 2. — 488 с.
6. Цапко Т.А. *Синтез, фізико-хімічні властивості та біологічна активність сульфопохідних 4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-онів: Автореф. дис. ... канд. фарм. наук.* — Х., 2010. — 20 с.
7. Babu K.-R., Eeshwaraiah B., Aravind D. et al. // *Monatshefte fuer Chemie*. — 2008. — №139. — P. 179-181.
8. Bawal Sandhya, Kumar Suresh, Drabu Sushma et al. // *J. of Pharmacy and BioAllied Sci.* — 2009. — Vol. 1, №1. — P. 32-36.
9. El-Sayed Ola A., Al-Bassam Badr A., Hussein Maher E. // *Arch. Pharm. Med. Chem.* — 2002. — №9. — P. 403-410.
10. LaMontagne Maurice P., Peter Blumbergs Peter, Smith David C. // *J. Med. Chem.* — 1989. — №32. — P. 1728-1732.
11. Lavrado J., Moreira R., Paulo A. // *Current Med. Chem.* — 2010. — Vol. 17, №22. — P. 2348-2370.
12. Owena D.J., Davisa C.B., Hartnella C.B. // *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* — 2007. — Vol. 17, №8. — P. 2274-2277.
13. Skrzypek L., Maslankiewicz A. // *Heterocycles*. — 2008. — Vol. 75, №11. — P. 2769-2778.
14. Vashist U., Carvalhaes R., D'agosto M. et al. // *Chem. Biol. & Drug Design*. — 2009. — Vol. 74, Iss. 4. — P. 434-437.

УДК 547.831.7

СИНТЕЗ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ С АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТЬЮ В РЯДУ 4-МЕТИЛ-2-ХЛОРХИНОЛИН-6-АЛКИЛСУЛЬФАМИДОВ

И.С.Гриценко, Т.А.Алексеевко, В.А.Зубков, Т.А.Цапко
С целью получения биологически активных соединений с антимикробной активностью разработаны методы синтеза 4-метил-2-хлорхинолин-6-алкілсульфамидов и изучены их физико-химические свойства. По результатам проведенного микробиологического скрининга установлено, что полученные соединения проявляют умеренную антимикробную активность по отношению к *B. subtilis*, *S. aureus*, *E. coli*. Установлены некоторые закономерности связи структура-активность синтезированных веществ.

UDC 547.831.7

SYNTHESIS OF BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCES WITH ANTIMICROBIAL ACTIVITY AMONG 2-CHLORO-4-METHYLQUINOLINE-6-ALKYLSULFAMIDES

I.S.Grytsenko, T.O.Oleksiyenko, V.O.Zubkov, T.O.Tsapko
For the purpose of searching biologically active compounds with antimicrobial activity the methods of synthesis of 4-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-alkylsulfamides have been developed and physico-chemical properties for these substances have been studied. According to the results of the microbiological screening it has been found that the compounds obtained possess a moderate antimicrobial activity in relation to *B. subtilis*, *S. aureus*, *E. coli*. Some structure-activity relationships have been found.

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

УДК 615.212:542.951.1:547.831.7:547.831.9

ПОШУК НОВИХ АНАЛГЕТИКІВ У РЯДУ ПІРИДИЛАМІДІВ 4-ГІДРОКСИ-6,7-ДИМЕТОКСИ-2-ОКСО-1,2-ДИГІДРОХІНОЛІН-3-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ

О.В.Моспанова, І.В.Українець, О.В.Бевз, Л.В.Савченкова, С.І.Янкович

Інститут хімічних технологій Східноукраїнського національного університету ім. В.Даля
Національний фармацевтичний університет
Луганський державний медичний університет

Здійснено синтез та вивчені аналгетичні властивості структурних аналогів оксикамів — піридиламідів 4-гідрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонкової кислоти. Розглянуті особливості спектрів ЯМР ^1H одержаних речовин, а також результати фармакологічних випробувань.

В арсеналі сучасних знеболюючих препаратів поряд з аналгетиками-антипіретиками важлива роль відводиться також і нестероїдним протизапальним засобам [1, 6]. Високоєфективні представники цієї фармакологічної групи були створені на основі сполук різних хімічних класів, у тому числі й оксикамів [4-11]. Першим комерційним препаратом оксикамового ряду став піридин-2-іламід 4-гідрокси-2-метил-1,1-діоксо-2Н-1,2-бензотіазин-3-карбонкової кислоти (1), добре відомий як піроксикам. Пізніше на фармацевтичному ринку з'явилися нові оксиками — теноксикам (2, R = H), ізоксикам, мелоксикам, лорноксикам (2, R = Cl) — більш активні та з суттєво покращеними фармакокінетичними властивостями, за що й одержали загальну назву селективних інгібіторів циклооксигенази-2 (схема 1).

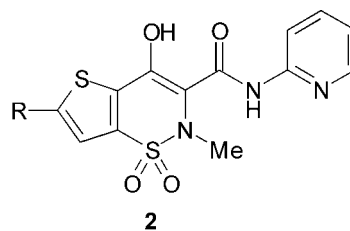
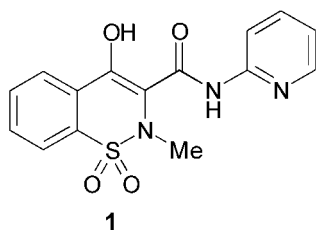
Привертає увагу той факт, що принаймні три нестероїдні протизапальні засоби оксикамового ряду з особливо вираженими аналгетичними властивостями є піридин-2-іламидами. З іншого боку, здатність ефективно тамувати біль була нещодавно виявлена нами у алкіламідів 1-аліл-4-гідрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонкової кислоти [3]. Структурна схожість біцик-

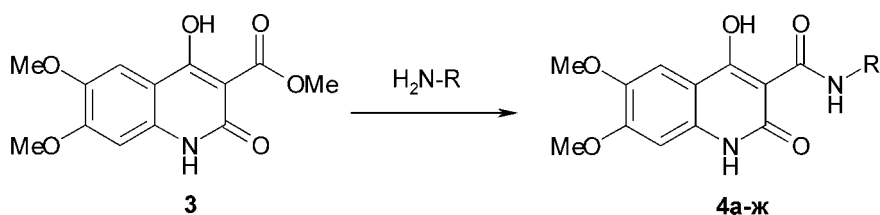
лічного фрагменту цих сполук з бензотіазиною (1) чи тієнотіазиною (2) основою оксикамових аналгетиків настільки очевидна, що послужила передумовою до синтезу та вивчення біологічних властивостей саме піридиламідів 4-гідрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонкової кислоти (4а-ж). Цільові продукти одержані амідуванням метилового естеру 3 відповідними амінопіридинами за наведеною нижче схемою 2.

Всі синтезовані піридиламіди 4а-ж являють собою безбарвні кристалічні речовини з високими температурами плавлення, при кімнатній температурі помірно розчинні в ДМФА та ДМСО, практично нерозчинні в нижчих спиртах та воді (табл. 1).

Будова синтезованих речовин підтверджена елементним аналізом (табл. 1) та спектрами ЯМР ^1H . Зазначимо, що присутність у положеннях 6 та 7 амідів 4а-ж двох метоксильних груп приводить до значного спрощення спектрів. Так, наприклад, всі сигнали протонів хінолонових фрагментів мають вигляд простих для інтерпретації синглетів у широкому діапазоні частот (табл. 2). Сигналам піридинових протонів притаманна належна їм згідно з хімічним оточенням мультиплетність і розміщені вони більш компактно — виключно в “ароматичній” ділянці спектра, але й у цьому випадку ніяких ускладнень з віднесеннями не виникає.

Аналгетичну активність піридиламідів 4а-ж та піроксикаму вивчали на білих нелінійних мишах вагою 18-23 г (по 6 тварин на кожну сполуку). Експериментальною моделлю вивчення знеболюю-





4: а R = піридин-4-іл; б R = піридин-3-іл; в R = піридин-2-іл; г R = 3-метилпіридин-2-іл; д R = 4-метилпіридин-2-іл; е R = 5-метилпіридин-2-іл; ж R = 6-метилпіридин-2-іл

Схема 2

Таблиця 1

Характеристики піридиламідів 4а-ж

Сполука	Емпірична формула	Т.пл., °С	Знайдено, %			Вирахувано, %			Вихід, %
			С	Н	Н	С	Н	Н	
4а	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O ₅	312-314	59,71	4,30	12,22	59,82	4,43	12,31	88
4б	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O ₅	323-325	59,69	4,32	12,43	59,82	4,43	12,31	85
4в	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O ₅	357-359	59,66	4,54	12,21	59,82	4,43	12,31	84
4г	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₅	351-353	60,96	4,95	11,68	60,84	4,82	11,82	74
4д	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₅	366-368	60,75	4,74	11,93	60,84	4,82	11,82	85
4е	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₅	355-357	60,70	4,97	11,70	60,84	4,82	11,82	83
4ж	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₅	358-360	60,74	4,93	11,67	60,84	4,82	11,82	81

чої дії слугували “оцтовокислі корчі” [2], які відтворювали внутрішньоочеревинним введенням 0,6% розчину оцтової кислоти з розрахунку 0,1 мл на 10 г маси тварини через 1 год після перорального введення досліджуваних речовин у дозі 20 мг/кг. За тваринами спостерігали протягом 20 хв, підраховуючи при цьому кількість корчів. Аналгетичну активність оцінювали за здатністю речовини зменшувати кількість корчів у дослідній групі тварин порівняно з контрольною і виражали у відсотках (табл. 3).

Наведені у табл. 3 дані свідчать про те, що наші сподівання відносно доцільності синтезу та експериментального вивчення аналгетичної дії піридиламідів 4-гідрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти (**4а-ж**) дійсно виправдалися — знеболюючий ефект в тій чи іншій мірі виявили всі без винятку сполуки. Тестування проведене в однакових умовах, тому є всі підстави стверджувати, що в ряду ізомерних незаміщених піридиламідів **4а-в** простежується чітка залежність аналгетичних властивостей від поло-

Таблиця 2

Спектри ЯМР ¹Н піридиламідів 4а-ж

Сполука	Хімічні зсуви, δ, м.д.					
	4-ОН (1H, с)	NH (1H, с)	NH-Py (1H, с)	H-5 (1H, с) H-8 (1H, с)	OMe (3H, с) OMe (3H, с)	R
4а	15,96	12,98	10,87	7,29 6,89	3,85 3,82	8,49 (2H, д, J = 4,8, H-2',6'); 7,59 (2H, д, J = 4,8, H-3',5')
4б	15,93	12,75	11,76	7,30 6,92	3,86 3,83	8,78 (1H, д, J = 2,3, H-2'); 8,35 (1H, д,д, J = 4,6 і 1,4, H-6'); 8,08 (1H, д, J = 8,3, H-4'); 7,41 (1H, т, J = 6,4, H-5')
4в	16,06	12,96	11,74	7,36 6,94	3,88 3,84	8,37 (1H, д, J = 4,8, H-6'); 8,14 (1H, д, J = 8,3, H-3'); 7,83 (1H, т, J = 7,8, H-4'); 7,17 (1H, т, J = 6,2, H-5')
4г	16,31	12,45	11,78	7,32 6,92	3,87 3,83	8,29 (1H, д, J = 4,9, H-6'); 7,73 (1H, д, J = 7,4, H-4'); 7,24 (1H, д, J = 6,2, H-5'); 2,28 (3H, с, Me)
4д	16,02	12,93	11,84	7,33 6,91	3,87 3,83	8,22 (1H, д, J = 5,0, H-6'); 8,00 (1H, с, H-3'); 7,02 (1H, д, J = 5,0, H-5'); 2,36 (3H, с, Me)
4е	16,13	12,84	11,80	7,35 6,93	3,88 3,84	8,21 (1H, с, H-6'); 7,96 (1H, д, J = 8,2, H-3'); 7,60 (1H, д, J = 7,9, H-4'); 2,28 (3H, с, Me)
4ж	16,00	12,82	11,75	7,28 6,89	3,85 3,82	7,92 (1H, д, J = 7,9, H-3'); 7,70 (1H, т, J = 7,8, H-4'); 7,02 (1H, д, J = 7,6, H-5'); 2,42 (3H, с, Me)

Таблиця 3

Аналгетична активність піридиламідів 4а-ж та піроксикаму на моделі “оцтовокислих корчів”

Сполука	Аналгетична активність	
	середня кількість корчів	%
4а	63,1±2,3	24,0
4б	69,6±1,3	16,2
4в	51,3±1,7	38,2
4г	53,6±1,3	35,5
4д	49,2±1,4	40,9
4е	49,9±1,2	39,8
4ж	47,6±1,2	42,7
Піроксикам	54,3±1,4	34,6
Контроль	83,0±1,3	—

ження атома нітрогену в піридиновому фрагменті: $3 < 4 < 2$. Кажучи інакше, найбільш висока активність піридин-2-іламідів **4в** досить наглядно демонструє, чому в синтезі структурно близьких оксикамів теж використано саме 2-амінопіридин.

У другій групі ізомерів — 2-N-ацилпіколінів **4г-ж** спостерігаються дещо інші структурно-біологічні закономірності: С-метилування піридинового ядра хоча і сприяє у більшості випадків

посиленню знеболюючої дії, однак у цілому ефект виявився незначним і до того ж малочутливим до позиції метильної групи.

Експериментальна частина

Спектри ЯМР ^1H синтезованих речовин зареєстровані на приладі Varian Mercury-VX-200 (робоча частота складає 200 МГц). В усіх випадках розчинник ДМСО- D_6 , внутрішній стандарт — ТМС.

Піридиламіди 4-гідрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти (4а-ж). Загальна методика одержання. Суміш 2,79 г (0,01 Моль) метилового естеру 4-гідрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти (**3**) та 0,01 Моль відповідного амінопіридину та 10 мл ДМФА витримують на металічній бані при 120°C протягом 30 хв. Реакційну суміш охолоджують, додають 50 мл етанолу, ретельно перемішують, осад аміду **4** відфільтровують, промивають спиртом, сушать. Кристалізують з ДМФА.

ВИСНОВКИ

1. З урахуванням структурної схожості оксикамів та 4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбоксамідів здійснено синтез піридиламідів 4-гідрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти.

2. Експериментальне вивчення аналгетичної активності одержаних речовин показало, що заміна бензотіазинового ядра на хінолонове сприяє посиленню знеболюючих властивостей.

ЛІТЕРАТУРА

1. Машковский М.Д. *Лекарственные средства*. — М.: РИА “Новая волна”: Издатель Умеренков, 2009. — С. 163-181.
2. Мохорт М.А., Яковлева Л.В., Шаповал О.М. В кн.: *Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рекомендації*. / За ред. О.В. Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — С. 307-320.
3. Українець І.В., Моспанова Е.В., Давиденко А.А., Шишкіна С.В. // *Химия гетероцикл. соед.* — 2010. — №9. — С. 1345-1359.
4. Ahmed M., Khanna D., Furst D.E. // *Expert. Opin. Drug Metab. Toxicol.* — 2005. — Vol. 1, №4. — P. 739-751.
5. Czaplak K., Korchowicz B., Rogalska E. // *Langmuir*. — 2010. — Vol. 26, №5. — P. 3485-3492.
6. Kleemann A., Engel J. *Pharmaceutical substances. Synthesis, patents, applications*. — Stuttgart: Georg Thime Verlag, 2001. — Multimedia Viewer. — Version 2.00.
7. Ozgocmen S., Ardicoglu O., Erdogan H. et al. // *Ann. Clin. Lab. Sci.* — 2005. — Vol. 35, №2. — P. 137-143.
8. Sharma A., Pingle A., Baliga V.P. // *J. Ind. Med. Assoc.* — 2008. — Vol. 106, №12. — P. 811-813.
9. Tamasi G., Casolaro M., Magnani A. et al. // *J. Inorg. Biochem.* — 2010. — Vol. 104, №8. — P. 799-814.
10. Vidal A., Chezal J.M., Mounetou E. // *Eur. J. Med. Chem.* — 2010. — Vol. 45, №1. — P. 405-410.
11. Ward K.E., Archambault R., Mersfelder T.L. // *Am. J. Health Syst. Pharm.* — 2010. — Vol. 67, №3. — P. 206-213.

УДК 615.212:542.951.1:547.831.7:547.831.9

ПОИСК НОВЫХ АНАЛЬГЕТИКОВ В РЯДУ ПИРИДИЛАМИДОВ 4-ГИДРОКСИ-6,7-ДИМЕТОКСИ-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-3-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ
Е.В.Моспанова, И.В.Украинец, О.В.Бевз, Л.В.Савченкова, С.И.Янкович

Продолжая поиск потенциальных аналгетиков в ряду 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамидов, осуществлен синтез и изучены аналгетические свойства структурных аналогов оксикамов — пиридиламидов 4-гидрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты. Обсуждаются особенности спектров ЯМР ^1H полученных веществ, а также результаты фармакологических испытаний.

UDC 615.212:542.951.1:547.831.7:547.831.9

THE SEARCH OF NEW ANALGESICS IN THE RANGE OF 4-HYDROXY-6,7-DIMETHOXY-2-OXO-1,2-DIHYDROQUINOLINE-3-CARBOXYLIC ACID PYRIDYLAMIDES
O.V.Mospanova, I.V.Ukrainets, O.V.Bevz, L.V.Savchenkova, S.I.Yankovich

To continue the search of potential analgesics in the range of 4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxamides the synthesis has been carried out and the analgetic properties of the structural analogues of oxicams — 4-hydroxy-6,7-dimethoxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxylic acid pyridylamides have been studied. The peculiarities of NMR ^1H spectra of the substances obtained, as well as the results of the pharmacological research are discussed.

Рекомендована д.х.н., професором С.М.Коваленком

УДК 543.062:543.24:547-327:547.831.7:547.831.8:547.831.9

РОЗРОБКА МЕТОДУ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ГІДРОХЛОРИДУ 3-МОРФОЛІН-4-ІЛПРОПІЛАМІДУ 1-АЛІЛ-4-ГІДРОКСИ-6,7-ДИМЕТОКСИ-2-ОКСО-1,2-ДИГІДРОХІНОЛІН-3-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ

Л.В.Сидоренко, І.В.Українець, Т.В.Алексєєва

Національний фармацевтичний університет

Проведено порівняльний аналіз декількох методів визначення кількісного вмісту основної речовини в субстанції гідрохлорид 3-морфолін-4-ілпропіламіду 1-аліл-4-гідрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонкової кислоти. Показано, що при підготовці аналітичної нормативної документації на зазначену субстанцію, яка виявляє властивості антагоністів опіюїдних рецепторів, найбільш раціональними з них є ацидиметрія в неводному середовищі та алкаліметрія у водно-спиртовому середовищі в присутності 0,01 М розчину кислоти хлористоводневої. Однак перевагу все ж таки слід надати алкаліметричному титруванню, на користь якого свідчать простота виконання експерименту, доступність і низька токсичність розчинника.

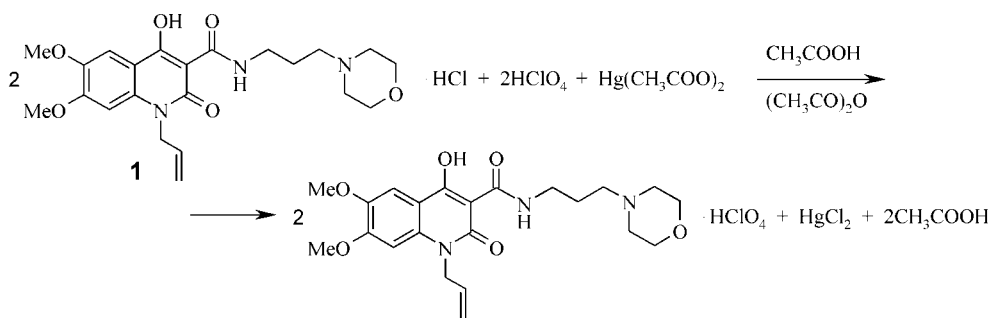
Одним з важливих етапів створення аналітичної нормативної документації на субстанцію нової лікарської речовини є розробка методики її кількісного визначення. Фармакологічні дослідження гідрохлоридів [(алкіламіно/гетерил)алкіл]амідів 1-аліл-4-гідрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонкової кислоти показали перспективи створення на їх основі вискоєфективних антагоністів опіюїдних рецепторів [3, 4], які останнім часом стали основними засобами боротьби з такими соціально небезпечними явищами як опійна наркоманія та алкоголізм [5-13]. У результаті одну з таких речовин, а саме гідрохлорид 3-морфолін-4-ілпропіламіду 1-аліл-4-гідрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонкової кислоти (**1**) рекомендовано до поглибленого вивчення як потенційний антагоніст опіюїдних рецепторів нового хімічного класу [3].

Аналіз хімічної будови даної сполуки показує, що для її кількісного визначення, принаймні теоретично, можна застосувати декілька методів (схема). Так, зокрема, наявність в її структурі третинного атома азоту алкіламідного залишку дає змогу кількісний вміст амідів **1**, як і більшості солей

азотовмісних основ, визначати методом ацидиметричного титрування в неводному середовищі. Основна перевага цього методу полягає у тому, що речовину кількісно визначають за фізіологічно активною частиною молекули. Як розчинник у даному випадку використовується безводна оцтова кислота та оцтовий ангідрид, в яких зростає ступінь іонізації азотовмісної основи, титрантом служив розчин кислоти хлорної в безводній оцтовій кислоті, титрування проводили у присутності ртуті (II) ацетату для зв'язування хлороводню у сполуку, що мало дисоціює. Кінцеву точку титрування визначали потенціометрично за допомогою стаціонарного рН-метра SevenEasy S-20-K Mettler Toledo з використанням комбінованого електроду InLab 413.

З іншого боку, присутня в структурі амідів **1** зв'язана хлористоводнева кислота дозволяє кількісний вміст визначати також і методами алкаліметричного та аргентометричного титрування, які широко застосовуються для кількісного визначення галогеноводневих солей азотовмісних основ. Алкаліметричне титрування проводили у двох варіантах: у водно-спиртовому середовищі в присутності 0,01 М розчину кислоти хлористоводневої та у водному середовищі в присутності суміші органічних розчинників (спирт і хлороформ). Органічні розчинники використовуються для пригнічення дисоціації основи, що виділяється при титруванні. Кінцеву точку титрування визначали відповідно потенціометрично та за допомогою індикатора фенолфталеїну.

Порівняння метрологічних характеристик, розрахованих та статистично оброблених за загальноприйнятими методиками [2], показало, що в принципі всі чотири випробувані нами методи можуть бути використані для визначення кількісного вмісту амідів **1** (табл. 1). Найбільш доцільними з усіх розглянутих методів є ацидиметричне титрування в неводному середовищі та алкаліметричне титрування у водно-спиртовому се-



Схема

редовищі в присутності 0,01 М розчину кислоти хлористоводневої. Разом з тим перевагу, все ж таки, слід надати алкаліметричному титруванню, на користь якого свідчать не тільки зручність його практичного виконання, а й доступність і низька токсичність розчинника, а також просте виготовлення титранту.

Експериментальна частина

Методика кількісного визначення амідів 1 методом ацидиметричного титрування у неводному середовищі. Близько 0,10 г (точна наважка) амідів 1 розчиняють у 50 мл кислоти оцтової безводної, додають 10 мл оцтового ангідриду і 5 мл розчину ртуті ацетату і титрують 0,1 М розчином кислоти хлорної потенціометрично [1]. 1 мл 0,1 М розчину кислоти хлорної відповідає 0,0468 г амідів 1, якого в субстанції повинно бути не менше 98,5% і не більше 101,0% у перерахунку на суху речовину. Об'єм 0,1 М розчину кислоти хлорної в точці еквівалентності визначають розрахунковим шляхом [1] за максимальним значенням $\Delta E/\Delta V$ і відповідно за $\Delta(\Delta E/\Delta V)$, як зазначено в табл. 2.

Еквівалентний об'єм титранту ($V_{\text{екв}}$) обчислюють за формулою:

$$V_{\text{екв}} = V_1 + (V_2 - V_1) \frac{A_{V_1}}{A_{V_1} - A_{V_2}}, \quad (1)$$

де: V_1 — об'єм титранту, що відповідає останньому позитивному (негативному) значенню A_V , мл; V_2 — об'єм титранту, що відповідає першому негативному (позитивному) значенню A_V , мл; $A_V = \Delta(\Delta E/\Delta V)$ — прирости величин $\Delta E/\Delta V$ (при проходженні через точку еквівалентності A_V змінює знак на протилежний).

Розрахунок кількісного вмісту амідів 1 у відсотках проводять за формулою:

$$X_{\%} = \frac{V_{\text{HClO}_4} \cdot K \cdot T \cdot 100 \cdot 100}{m \cdot (100 - B)},$$

$$T = \frac{C_{\text{M}_{\text{HClO}_4}} \cdot s \cdot M_{\text{M}}}{1000},$$

де: V — об'єм 0,1 М розчину кислоти хлорної, витрачений на титрування наважки амідів 1, мл; K — коефіцієнт поправки до концентрації 0,1 М розчину кислоти хлорної ($K = 0,9690$); T — титр 0,1 М розчину кислоти хлорної за амідом 1, г/мл; m — маса наважки амідів 1, г; B — процент вологості

амідів 1 (втрата в масі при висушуванні не більше 0,5%); C_{M} — молярна концентрація розчину кислоти хлорної, моль/л; s — стехіометричне відношення коефіцієнтів ($s = 1$); M_{M} — молярна маса амідів 1 ($M_{\text{M}} 467,95$ г/моль).

Методика кількісного визначення амідів 1 методом алкаліметричного титрування у водно-спиртовому середовищі в присутності 0,01 М розчину HCl. Близько 0,10 г (точна наважка) амідів 1 розчиняють в 50 мл 96% спирту, додають 5,0 мл 0,01 М розчину HCl і титрують 0,1 М розчином NaOH потенціометрично [1]. 1 мл 0,1 М розчину NaOH відповідає 0,0468 г амідів 1. Еквівалентний об'єм 0,1 М розчину NaOH ($V_{\text{екв}}$) визначають за формулою (1) розрахунковим шляхом [1]. У розрахунок беруть об'єм титранту між двома максимальними значеннями $\Delta E/\Delta V$ і відповідно за $\Delta(\Delta E/\Delta V)$, як зазначено в табл. 3.

Розрахунок кількісного вмісту амідів 1 у відсотках проводять за формулою:

$$X_{\%} = \frac{(V_2 - V_1) \cdot K \cdot T \cdot 100 \cdot 100}{m \cdot (100 - B)},$$

$$T = \frac{C_{\text{M}_{\text{NaOH}}} \cdot s \cdot M_{\text{M}}}{1000},$$

де: V_1 — об'єм 0,1 М розчину натрію гідроксиду, витрачений на титрування наважки амідів 1, що відповідає першому максимальному значенню $\Delta E/\Delta V$ і відповідно $\Delta(\Delta E/\Delta V)$, мл; V_2 — об'єм 0,1 М розчину натрію гідроксиду, витрачений на титрування наважки амідів 1, що відповідає другому максимальному значенню $\Delta E/\Delta V$ і відповідно $\Delta(\Delta E/\Delta V)$, мл; K — коефіцієнт поправки до концентрації 0,1 М розчину натрію гідроксиду ($K = 1,0010$); T — титр 0,1 М розчину натрію гідроксиду за амідом 1, г/мл; m — маса наважки амідів 1, г; B — процент вологості амідів 1 (втрата в масі при висушуванні не більше 0,5%); C_{M} — молярна концентрація розчину натрію гідроксиду, моль/л; s — стехіометричне відношення коефіцієнтів ($s = 1$); M_{M} — молярна маса амідів 1 ($M_{\text{M}} 467,95$ г/моль).

Методика кількісного визначення амідів 1 методом алкаліметричного титрування у водному середовищі в присутності суміші органічних розчинників. Близько 0,25 г (точна наважка) амідів 1 розчиняють у 50 мл води, додають 10 мл спирту, нейтралізованого за фенолфталеїном, 10 мл хло-

Таблиця 1

Метрологічні характеристики різних методів кількісного визначення амідів 1

Ацидиметричне титрування в неводному середовищі				Алкаліметричне титрування у водно-спиртовому середовищі в присутності 0,01 М НСІ			
наважка, г	об'єм титранту, мл	знайдено, %	метрологічні характеристики	наважка, г	об'єм титранту, мл	знайдено, %	метрологічні характеристики
0,0982	2,15	99,78	$\bar{x} = 100,05$ $S = 0,1910$ $S_{\bar{x}} = 0,0780$ $\Delta\bar{x} = 0,20$ $\varepsilon = 0,20\%$	0,1001	2,12	99,70	$\bar{x} = 100,10$ $S = 0,2371$ $S_{\bar{x}} = 0,0968$ $\Delta\bar{x} = 0,25$ $\varepsilon = 0,25\%$
0,0972	2,13	99,86		0,1022	2,17	99,96	
0,1011	2,22	100,07		0,1020	2,17	100,15	
0,0974	2,14	100,13		0,1015	2,16	100,18	
0,0937	2,06	100,20		0,1005	2,14	100,24	
0,1009	2,22	100,26		0,0985	2,10	100,37	
Алкаліметричне титрування у водному середовищі в присутності суміші органічних розчинників				Аргентометричне зворотне титрування			
наважка, г	об'єм титранту, мл	знайдено, %	метрологічні характеристики	наважка, г	об'єм титранту, мл	знайдено, %	метрологічні характеристики
0,2602	5,52	99,87	$\bar{x} = 100,20$ $S = 0,6941$ $S_{\bar{x}} = 0,2834$ $\Delta\bar{x} = 0,73$ $\varepsilon = 0,73\%$	0,1963	4,19	99,40	$\bar{x} = 100,14$ $S = 0,4494$ $S_{\bar{x}} = 0,1835$ $\Delta\bar{x} = 0,47$ $\varepsilon = 0,47\%$
0,2511	5,33	99,93		0,1998	4,29	99,98	
0,2470	5,25	100,06		0,1982	4,26	100,08	
0,2430	5,18	100,35		0,1975	4,25	100,20	
0,2530	5,40	100,48		0,2016	4,35	100,48	
0,2515	5,37	100,52		0,2007	4,34	100,70	

\bar{x} — середнє значення; S — стандартне відхилення; $S_{\bar{x}}$ — стандартне відхилення середнього результату; $\Delta\bar{x}$ — напівширина довірчого інтервалу середнього результату; ε — відносна невизначеність середнього результату.

Таблиця 2

Результати потенціометричного титрування амідів 1 методом ацидиметрії в неводному середовищі

V , мл	Приріст об'єму титранту, ΔV	E , мВ	Зміна е.р.с., ΔE	$\frac{\Delta E}{\Delta V}$	$A_v = \Delta \left(\frac{\Delta E}{\Delta V} \right)$
1	2	3	4	5	6
1,5		434			
	0,1		9	90	
1,6		443			+10
	0,1		10	100	
1,7		453			+20
	0,1		12	120	
1,8		465			+50
	0,1		17	170	
1,9		482			+20
	0,1		19	190	
2,0		511			+1350
	0,1		154	1540	
2,1		665			-740
	0,1		80	800	
2,2		745			-560

Продовження табл. 2

1	2	3	4	5	6
	0,1		24	240	
2,3		769			-130
	0,1		11	110	
2,4		776			-10
	0,1		10	100	
2,5		787			
$V_{\text{екв}} = 2,00 + (2,10 - 2,00) \frac{+1350}{+1350 - (-740)} = 2,06 \text{ мл}$					

роформу, 5-7 крапель розчину фенолфталеїну і титрують 0,1 М розчином NaOH, ретельно струшуючи до появи блідо-рожевого забарвлення водного шару. 1 мл 0,1 М розчину NaOH відповідає 0,0468 г амідів 1.

Розрахунок кількісного вмісту амідів 1 у відсотках проводять за формулою:

$$X\% = \frac{V_{\text{NaOH}} \cdot K \cdot T \cdot 100 \cdot 100}{m \cdot (100 - B)}$$

$$T = \frac{C_{M_{\text{NaOH}}} \cdot s \cdot M_m}{1000}$$

де: V — об'єм 0,1 М розчину натрію гідроксиду, витрачений на титрування наважки амідів 1, мл; K —

Таблиця 3

Результати потенціометричного титрування амідів 1 методом алкаліметрії у водно-спиртовому середовищі в присутності 0,01 М розчину HCl

V, мл	Приріст об'єму титранту, ΔV	E, Mb	Зміна е.р.с., ΔE	$\frac{\Delta E}{\Delta V}$	$\Delta v = \Delta \left(\frac{\Delta E}{\Delta V} \right)$	V, мл	Приріст об'єму титранту, ΔV	E, Mb	Зміна е.р.с., ΔE	$\frac{\Delta E}{\Delta V}$	$\Delta v = \Delta \left(\frac{\Delta E}{\Delta V} \right)$
0		245				...2,2		67			
	0,1		10	100			0,1		9	90	
0,1		235			0	2,3		58			+30
	0,1		10	100			0,1		12	120	
0,2		225			+10	2,4		46			+90
	0,1		11	110			0,1		21	210	
0,3		214			+30	2,5		25			+120
	0,1		13	130			0,1		33	330	
0,4		201			+10	2,6		-8			+70
	0,1		14	140			0,1		40	400	+
0,5		187			+20	2,7		-48			+130
	0,1		15	150			0,1		53	530	
0,6		172			+50	2,8		-101			-330
	0,1		20	200			0,1		20	200	
0,7		152			-120	2,9		-121			-100
	0,1		8	80			0,1		10	100,	
0,8		144			-10	3,0		-131			-10
	0,1		7	70			0,1		9	90	
0,9		137			0	3,1		-140			-10
	0,1		7	70			0,1		8	80	
1,0...		130				3,2		-148			
$V_{1екв} = 0.60 + (0.70 - 0.60) \frac{+50}{+50 - (-120)} = 0,63_{мл}$						$V_{2екв} = 2.70 + (2.80 - 2.70) \frac{+130}{+130 - (-330)} = 2,73_{мл}$					

коefficient поправки до концентрації 0,1 М розчину натрію гідроксиду ($K = 1,0010$); T — титр 0,1 М розчину натрію гідроксиду за амідом 1, г/мл; m — маса наважки амідів 1, г; B — процент вологості амідів 1 (втрата в масі при висушуванні не більше 0,5%); C_m — молярна концентрація розчину натрію гідроксиду, моль/л; s — стехіометричне відношення coefficientів ($s = 1$); M_m — молярна маса амідів 1 ($M_m 467,95$ г/моль).

Методика кількісного визначення амідів 1 методом зворотного аргентометричного титрування. Близько 0,20 г (точна наважка) амідів 1 розчиняють у 50 мл води, додають 10 мл кислоти азотної розведеної, 10 мл 0,1 М розчину AgNO₃, 2 мл розчину заліза (III) амонію сульфату і титрують 0,1 М розчином амонію тіоціанату, інтенсивно струшуючи наприкінці титрування до появи рожевого забарвлення розчину над осадом. Паралельно проводять контрольний дослід. 1 мл 0,1 М розчину AgNO₃ відповідає 0,0468 г амідів 1.

Розрахунок кількісного вмісту амідів 1 у відсотках проводять за формулою:

$$X_{\%} = \frac{(V_{к.д.} - V_{о.д.}) \cdot K \cdot T \cdot 100 \cdot 100}{m \cdot (100 - B)},$$

$$T = \frac{C_{M_{AgNO_3}} \cdot s \cdot M_m}{1000},$$

де: $V_{к.д.}$ — об'єм 0,1 М розчину амонію тіоціанату, витрачений на титрування наважки амідів 1 в контрольному досліді, мл; $V_{о.д.}$ — об'єм 0,1 М розчину амонію тіоціанату, витрачений на титрування наважки амідів 1 в основному досліді, мл; K — coefficient поправки до концентрації 0,1 М розчину амонію тіоціанату ($K = 0,9901$); T — титр 0,1 М розчину срібла нітрату за амідом 1, г/мл; m — маса наважки амідів 1, г; B — процент вологості амідів 1 (втрата в масі при висушуванні не більше 0,5%); C_m — молярна концентрація розчину срібла нітрату, моль/л; s — стехіометричне відношен-

ня коефіцієнтів ($s = 1$); M_m — молярна маса аміду 1 (Мм 467,95 г/моль).

ВИСНОВКИ

1. Проведено експериментальне вивчення декількох методів визначення кількісного вмісту основної речовини в субстанції гідрохлориду 3-морфолін-4-ілпропіламіду 1-аліл-4-гідрокси-6,7-ди-

метокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти.

2. Встановлено, що найбільш доцільними з усіх розглянутих методів є ацидиметричне титрування в неводному середовищі або алкаліметричне титрування у водно-спиртовому середовищі в присутності 0,01 М розчину НСІ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Державна фармакопея України. 1-е вид. / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”. — Х.: РІРЕГ, 2001. — С. 30-32.
2. Державна фармакопея України. 1-е вид. Доп. 1 / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”. — Х.: РІРЕГ. — 2001. — С. 187-192.
3. Пат. 85989 Україна, МПК С 07 D 215/20, С 07 D 401/12, С 07 D 413/12, А 61 P 25/30. Гідрохлориди алкіламіноалкіламідів 1-аліл-4-гідрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти, які виявляють властивості антагоністів опіоїдних рецепторів / І.В.Українець, Л.В.Сидоренко, О.О.Давиденко та ін. — №а200808779. — Заявл.: 03.07.2008. Опубл.: 10.03.2009. — Бюл. №5.
4. Українець І.В., Сидоренко Л.В., Давиденко А.А., Ярош А.К. // Химия гетероцикл. соед. — 2010. — №4. — С. 560-568.
5. Capone C., Kahler C.W., Swift R.M., O'malley S.S. // J. Stud. Alcohol Drugs. — 2011. — Vol. 72, №1. — P. 135-140.
6. Coviello D.M., Cornish J.W., Lynch K.G. et al. // Am. J. Addict. — 2010. — Vol. 19, №5. — P. 422-432.
7. Florez G., Saiz P.A., Garcia-Portilla P. et al. // Eur. Addict. Res. — 2011. — Vol. 17, №1. — P. 29-36.
8. Franchi S., Sacerdote P., Moretti S. et al. // Int. J. Immunopathol. Pharmacol. — 2010. — Vol. 23, №3. — P. 847-855.
9. Lahti T., Halme J.T., Pankakoski M. et al. // Psychopharmacol. Bull. — 2010. — Vol. 4, №3. — P. 35-44.
10. Mannelli P., Peindl K., Patkar A.A. et al. // J. Clin. Psychopharmacol. — 2010. — Vol. 30, №4. — P. 476-478.
11. Raffa R.B., Pergolizzi J.V.Jr. // Drugs. — 2010. — Vol. 70, №13. — P. 1657-1675.
12. Soyka M., Rosner S. // Expert Opin. Investig. Drugs. — 2010. — Vol. 19, №11. — P. 1451-1459.
13. Wesson D.R., Smith D.E. // J. Psychoactive Drugs. — 2010. — Vol. 42, №2. — P. 161-175.

УДК 543.062:543.24:547-327:547.831.7:547.831.8:547.831.9
 РАЗРАБОТКА МЕТОДА КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ГИДРОХЛОРИДА 3-МОРФОЛИН-4-ИЛПРОПИЛАМИДА 1-АЛЛИЛ-4-ГИДРОКСИ-6,7-ДИМЕТОКСИ-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-3-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Л.В.Сидоренко, И.В.Українець, Т.В.Алексеева

Проведен сравнительный анализ нескольких методов определения количественного содержания основного вещества в субстанции гидрохлорида 3-морфолін-4-ілпропіламіда 1-аліл-4-гідрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти. Показано, що при підготовці аналітичної нормативної документації на указану субстанцію, проявляющую свойства антагониста опіоїдних рецепторів, найбільш раціональними з них являються ацидиметрія в неводній середі і алкаліметрія в водно-спиртовій середі в присутстві 0,01 М розчину кислоти хлористоводородної. Однак перевага все-таки слідєть віддати алкаліметричному титруванню, в пользу якого свідчать простота виконання експеримента, доступність і низька токсичність розчинителя.

UDC 543.062:543.24:547-327:547.831.7:547.831.8:547.831.9
 DEVELOPMENT OF THE QUANTITATIVE DETERMINATION METHOD FOR 1-ALLYL-4-HYDROXY-6,7-DIMETHOXY-2-OXO-1,2-DIHYDROQUINOLINE-3-CARBOXYLIC ACID 3-MORPHOLIN-4-YLPROPYL-AMIDE HYDROCHLORIDE

L.V.Sidorenko, I.V.Ukrainets, T.V.Alexeeva

A comparative analysis of several methods of quantification for the main components in the substance of 1-allyl-4-hydroxy-6,7-dimethoxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxylic acid 3-morpholin-4-ylpropylamide hydrochloride has been carried out. It has been shown that when preparing the analytical normative documents for the substance, which reveals the properties of the opioid receptors antagonist, the most rational is acidimetric titration in the non-aqueous medium and alkalimetry in the water alcoholic medium in the presence of 0,01 M solution of hydrochloric acid. However, the advantage should be given to alkalimetric titration because of the simplicity of the experiment, its availability and low toxicity of the solvent.

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

УДК 615.453.43:615.21:577.175.62:638.135:577.112.385.2

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ АРГІНІНУ У КАПСУЛАХ “АПІНІН” МЕТОДОМ ВИСОКОЕФЕКТИВНОЇ РІДИННОЇ ХРОМАТОГРАФІЇ

К.П.Ромась, О.І.Тихонов

Національний фармацевтичний університет

Проведені дослідження з розробки методики якісного та кількісного визначення аргініну у капсулах “Апінін” методом ВЕРХ. Стандартизовано умови хроматографічного виділення вказаної речовини зі зразків препарату. Розроблена методика характеризується достатньою простотою, швидкістю, високою селективністю і може бути використана для контролю якості лікарського засобу.

На сьогоднішній день у медичній практиці велика увага приділяється використанню амінокислот завдяки їх широкому спектру фармакологічної дії та здатності посилювати засвоєння інших біологічно активних речовин [6, 11].

Амінокислоти — це клас органічних сполук, які об'єднують у собі властивості кислот та амінів та відіграють важливу роль в організмі людини. Препарати на основі амінокислот характеризуються нешкідливістю, малою вираженістю побічних ефектів і відсутністю алергічних реакцій [5, 7].

На основі амінокислот сучасна фармацевтична промисловість випускає досить велику кількість лікарських препаратів, які діють на клітинному рівні, а саме нормалізують трансдермальний транспорт іонів натрію та кальцію, видаляють надлишок останнього із організму, підвищують рівень γ -аміноасляної кислоти, стимулюють реполяризацію нейронів, підвищують рівень дофаміну. Але щодо амінокислотних препаратів вітчизняного виробництва, то аналіз асортименту свідчить про недостатню їх кількість [8, 9].

Відомо [7, 12], що певні амінокислоти мають специфічну фармакодинаміку. Наприклад, при серцево-судинних захворюваннях та порушеннях роботи ЦНС застосовують пролін, триптофан, цистеїн, фенілаланін, аспарагін, γ -аміноасляну кислоту, гліцин; при захворюваннях опорно-рухового апарату та порушеннях регенерації пошкоджених тканин шкіри та м'язів з успіхом використовують лейцин, лізин, метіонін, цистеїн; при порушеннях функції печінки та жирового обміну корисними є

треонін та серин. Аргінін і цистеїн використовують завдяки їх здатності уповільнювати ріст пухлин, тирозин застосовують при синдромі хронічної втоми.

Існує велика кількість досліджень [11, 13], присвячена аргініну, який був вперше виділений у 1886 р. E.Schuzle та E.Steiger, а його структура встановлена E.Schuzle та E.Winterstein у 1897 р. Аргінін слугує необхідним попередником для синтезу багатьох біологічно активних речовин, таких як орнітин, пролін, поліаміни, креатин та агматин.

Лише нещодавно була встановлена виключна роль аргініну в якості єдиного джерела оксиду азоту (NO) як однієї з найважливіших сигнальних молекул усіх тканин організму [4, 6, 12]. За рахунок здатності утворювати оксид азоту в процесі окиснення в організмі аргінін володіє широким спектром регуляторного впливу на метаболічні процеси, а саме: покращує еректильну функцію чоловіків, бере участь у сперматогенезі, збільшує швидкість загоювання ран, переломів кісток, позитивно впливає на редукцію патології сполучної тканини, на роботу залоз внутрішньої секреції, підшлункової залози та гіпофізу; володіє антигіпоксичною, мембраностабілізуючою, цитопротекторною та антиоксидантною фармакологічними діями [2, 4, 6].

Тому нами для лікування еректильної дисфункції та безпліддя у чоловіків запропоновано наступний склад капсул “Апінін”: аргініну у перерахунок на 100% речовини — 316 мг та фенольного гідрофобного препарату прополісу (ФГПП) — 50 мг, в якості допоміжних речовин до складу препарату введено діоксид кремнію колоїдний безводний, кальцію стеарат, магнію карбонат основний легкий та лактози моногідрат модифікований [8].

Для якісного та кількісного аналізу амінокислот застосовують амінокислотні аналізатори, спектрофотометричне визначення в УФ та ІЧ області, хроматографію на папері, хроматографію у тонкому шарі сорбенту, газорідну хроматографію, неводне потенціометричне титрування, а також

Таблиця 1
Програмування рухомої фази

Час, хв	Вміст рухомої фази "А", %	Вміст рухомої фази "Б", %
0-5	100	0
5-20	100-10	0-90
20-25	10	90
25-26	10-100	90-10
26-30	100	0

метод високоефективної рідинної хроматографії тощо [1, 5].

Відомо, що контроль якості багатокомпонентних лікарських препаратів можливий при використанні високоселективних аналітичних методів, одним із яких є ВЕРХ. Даний метод широко застосовується для проведення ідентифікації, кількісного визначення, фармакокінетичних досліджень амінокислот завдяки швидкості, зручності, доступності, високої селективності, точності та чутливості [9, 10].

Метою нашої роботи є розробка методики якісного та кількісного аналізу аргініну в капсулах "Апінін" з використанням методу ВЕРХ.

Матеріали та методи

Об'єкти дослідження

В якості об'єктів досліджень були використані зразки капсул "Апінін", зразки капсульної суміші без вмісту аргініну та субстанція аргініну (SynEx Pharma Technologies Co., Ltd, Китай), що відповідає вимогам [14].

Хроматографічні умови

Кількісне визначення аргініну у препараті проводили на високоефективному рідинному хроматографі фірми "Gilston" (Франція) з подальшою комп'ютерною обробкою результатів дослідження за допомогою програми "МультиХром" для "Windows".

Для проведення дослідження була обрана хроматографічна колонка розміром 150×2,0 мм, заповнена сорбентом "Reprosil-Pur C18-AQ" із розміром часток 3 мкм. Для роботи використовували мірний посуд класу А.

В якості рухомої фази використано фосфатний буферний розчин 0,1 М натрію дигідрофосфату, доведений до рН 2,5 за допомогою фосфорної кислоти та ацетонітрилу. Рухома фаза "А" була представлена сумішшю фосфатного буферного розчину (рН 2,5) та ацетонітрилу у співвідношенні 90:10, рухома фаза "Б" — вказаною сумішшю у співвідношенні 15:85.

Використовували таку програму рухомої фази (табл. 1).

Швидкість рухомої фази складала 0,4 мл/хв. Дослідження проводили при температурі колонки +40°C та при довжині хвилі детектування 370 нм.

Приготування робочого розчину стандартного зразка (РСЗ)

Близько 0,32 г (точна наважка) стандартного зразка (СЗ) аргініну поміщають у мірну колбу місткістю 50 мл, додають 40 мл 0,05 М розчину натрію тетраборату, перемішують до повного розчинення СЗ аргініну, доводять до мітки тим же розчинником та перемішують.

Беруть 5,0 мл отриманого розчину і поміщають у колбу місткістю 50 мл, додають 25,0 мл 0,05 М розчину натрію тетраборату, 2,0 мл 10% розчину 1-фтор-2,4-динітробензолу, витримують протягом 40 хв при температурі 40°C та охолоджують до кімнатної температури. Отриманий розчин кількісно переносять у мірну колбу місткістю 50 мл, доводять об'єм розчину рухомою фазою "А" до мітки, перемішують та фільтрують крізь фторопластовий фільтр з розміром пор не більше 0,5 мкм.

Приготування робочого розчину досліджуваного зразка (РДЗ) та робочого розчину досліджуваного зразка без вмісту аргініну проводили за наведеною вище методикою, використовуючи наважки зразків масою 0,4 г та 0,08 г відповідно.

Хроматографування розчину порівняння аргініну та випробуваних розчинів проводили не менше 3 разів до тих пір, поки не виконувались вимоги до придатності хроматографічної системи.

Результати та їх обговорення

На рис. 1, 2 і 3 представлені хроматограми розчинів досліджуваного препарату, стандартного зразка аргініну та розчину досліджуваного препарату без вмісту аргініну відповідно.

Придатність хроматографічної системи перевіряли за наступних умов:

- ступінь розділення піку динітрофеніл похідного аргініну та найближчого до нього піку повинен бути не менше 1,5;
- ефективність хроматографічної колонки, розрахована за піком динітрофеніл похідного аргініну, повинна бути не менше 50000 теоретичних тарілок;

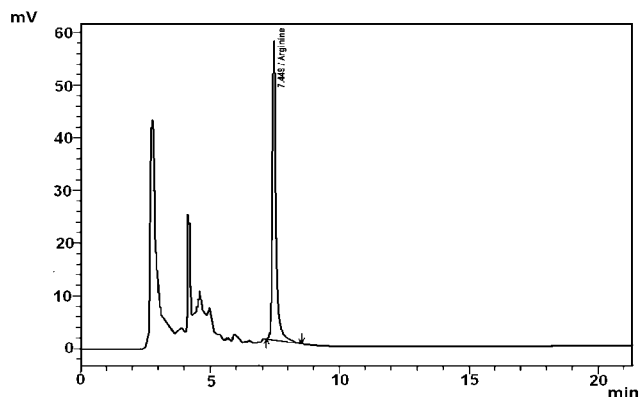


Рис. 1. Хроматограма досліджуваного розчину капсул "Апінін".

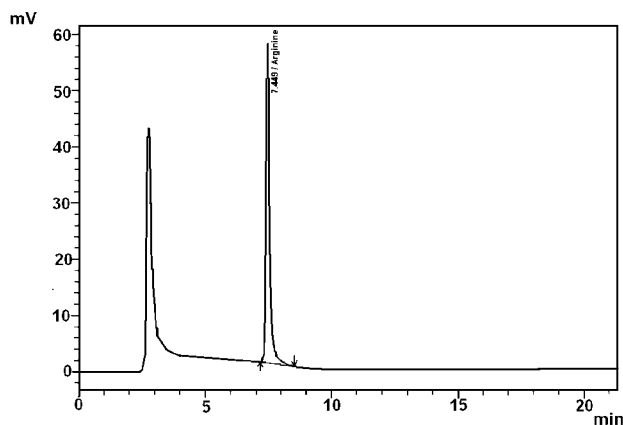


Рис. 2. Хроматограма розчину стандартного зразка субстанції аргініну.

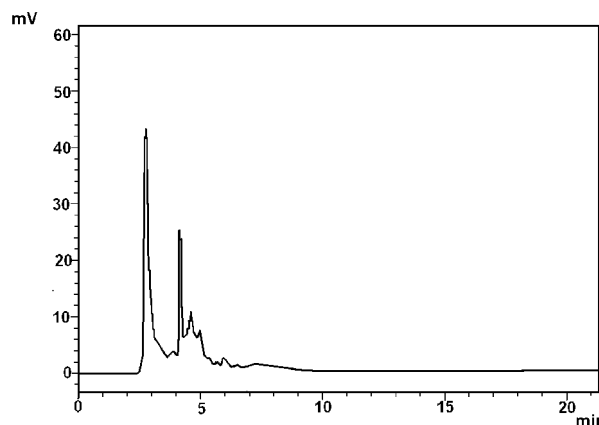


Рис. 3. Хроматограма розчину капсульної суміші без вмісту аргініну.

- відносно стандартне відхилення, розраховане для площі піків динітрофеніл похідного аргініну, повинне відповідати ДФУ 1 вид., 2.2.29;
- коефіцієнт асиметрії, розрахований за піком динітрофеніл похідного аргініну, повинен складати від 0,8 до 1,8.

Коефіцієнт асиметрії піку (Т) розраховували за формулою (1):

$$T = \frac{\mu_{0.05}}{2 \times f}, \quad (1)$$

де: $\mu_{0.05}$ — ширина піку на висоті 5% від базової лінії, мм; f — відстань від початку піку на висоті 5% від базової лінії до перпендикуляру, проведеного з його вершини, мм.

Як видно з представлених хроматограм, хроматографічна система відповідає вимогам придатності, а саме:

1) пік динітрофеніл похідного аргініну добре відділяється від системного піку та піків основи препарату (рис. 1, 3);

2) ефективність хроматографічної колонки, розрахована для піку динітрофеніл похідного аргініну, складає 119213 теоретичних тарілок;

3) коефіцієнт асиметрії піку динітрофеніл похідного аргініну складає 1,502.

Вміст аргініну (X) у грамах на одну капсулу розраховували за наступною формулою (2):

$$X = \frac{S \times m_0 \times 5 \times 50 \times 50 \times P \times (100 - W) \times b}{S_0 \times m \times 5 \times 50 \times 50 \times 100 \times 100} = \frac{S \times m_0 \times P \times (100 - W) \times b}{S_0 \times m \times 100 \times 100}, \quad (2)$$

де: S — середнє значення площ піків динітрофеніл похідного аргініну, розраховане за хроматограмами досліджуваного розчину, мм²; S₀ — середнє значення площ піків динітрофеніл похідного аргініну, розраховане за хроматограмами розчину порівняння аргініну, мм²; m₀ — маса наважки СЗ аргініну,

Таблиця 2

Метрологічні характеристики кількісного визначення аргініну у капсулах “Апінін” (серія 20211)

Наважка, г	Знайдено, г	Метрологічні характеристики
0,3890	0,3073	$\bar{X} = 0,3104$ $S = 0,001266728$ $S\bar{x} = 0,000008023$ $\Delta\bar{x} = 0,0040$ $\epsilon = 1,13\%$ $\bar{X} \pm \Delta\bar{x} = 0,3104 \pm 0,0040$
0,3961	0,3129	
0,3972	0,3138	
0,3906	0,3086	
0,3914	0,3092	

Примітка. Кількість вимірювань n = 5, P = 95 %.

використаної для приготування РСЗ, г; m — маса наважки ДЗ препарату, використаної для приготування РДЗ, г; b — середня маса вмісту капсули, г; P — ступінь чистоти стандартної речовини, %; W — втрата в масі при висушуванні СЗ аргініну, %.

Допустиме відхилення для вмісту С₆Н₁₄Н₄О₂ (аргініну) в одній капсулі препарату “Апінін” дорівнює ±5% [3], тобто вміст вказаної субстанції в одній капсулі, у перерахунку на середню масу капсули, має складати відповідно від 0,3002 г до 0,3318 г.

Результати кількісного визначення аргініну у складі капсул “Апінін” за методом ВЕРХ представлені в табл. 2.

Як видно з табл. 2, кількісний вміст аргініну у препараті знаходиться у допустимих межах. За даними статистичної обробки результатів встановлено допуски нормування вказаної активної речовини у препараті.

ВИСНОВКИ

1. Розроблена методика якісного та кількісного визначення аргініну методом ВЕРХ у капсулах “Апінін”.

2. Методика характеризується достатньою простотою і може бути використана для контролю якості лікарського засобу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гармонов С.Ю., Захаров И.М., Юсупова Л.М. та ін. // *Вопр. биол., мед. и фармац. химии.* — 2007. — №1. — С. 13-15.
2. Гуревич М.А., Стуров Н.В. // *Трудный пациент.* — 2006. — №3. — С. 23-29.
3. *Державна фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”.* — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
4. Закуцкий А.Н., Субботина Т.Ф. // *Вопр. биол. мед. этики и фармац. химии.* — 2005. — №1. — С. 7-12.
5. Маштамер В.В., Гонтова Т.М., Хворост О.П. // *Укр. журн. клін. та лабораторної медицини.* — 2009. — №2. — С. 70-72.
6. Степанов Ю.М., Кононов І.Н., Журбіна А.І. та ін. // *Журн. АМН України.* — 2004. — Т. 10, №2. — С. 339-351.
7. Тихонов О.І., Олійник С.В., Чушенко В.М. // *Вісник фармації.* — 2009. — №2 (58). — С. 46-51.
8. Тихонов О.І., Ромась К.П. // *Фармац. журн.* — 2009. — №5. — С. 87-93.
9. Харченко О.В., Алмакаєва Л.Г., Шейн А.Т. та ін. // *Фармац. журн.* — 2007. — №1. — С. 59-63.
10. Чорнобровкін М.Г., Ананьєва І.А., Шаповалова Е.Н. та ін. // *Журн. аналіт. хімії.* — 2004. — Т. 59, №1. — С. 69-72.
11. Boger R.H. // *J. Nutr.* — 2007. — Vol. 137. — P. 1650-1655.
12. Bryan N.S., Bian K., Murad F. // *Frontiers in Biosci.* — 2009. — Vol. 14. — P. 1-18.
13. Gornik H.L., Creager M.A. // *J. Nutr.* — 2004. — Vol. 134. — P. 2880-2887.
14. *The United States Pharmacopeia. — USP 33 NF 28 — The US Pharmacopeia Rockville. Convention, 2009. — Vol. 2. — P. 1222-1223.*

УДК 615.453.43:615.21:577.175.62:638.135:577.112.385.2
КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ АРГИНИНА В
КАПСУЛАХ “АПИНИН” МЕТОДОМ ВЫСОКОЭФФЕК-
ТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ

Е.П.Ромась, А.И.Тихонов

Проведены исследования по разработке методики качественного и количественного определения аргинина в капсулах “Апинин” методом ВЖХ. Стандартизированы условия хроматографического выделения указанного вещества из образцов препарата. Разработанная методика характеризуется достаточной простотой, быстротой, высокой селективностью и может быть использована для контроля качества лекарственных средств.

UDC 615.453.43:615.21:577.175.62:638.135:577.112.385.2
ASSAY OF ARGININE IN “APININ” CAPSULES BY THE
HPLC METHOD

K.P.Romas, O.I.Tikhonov

The research in developing of the qualitative and quantitative methods of determination of arginine by HPLC in “Apinin” capsules have been conducted. The conditions of chromatographic isolation of the substance from the drug samples have been standardized. The method developed is simple, quick, highly selective and can be used for the quality control of medicines.

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

УДК 577.112.3:577.11:582.739

АМІНОКИСЛОТНИЙ ТА МІНЕРАЛЬНИЙ СКЛАД ДЕЯКИХ ВИДІВ PHASEOLUS L.

С.В.Ковальов, В.М.Ковальов, О.М.Безугла

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

Наведені результати вивчення амінокислотного та елементного складу досліджених зразків трави квасолі. Вивчено якісний склад та кількісний вміст амінокислот. Ідентифіковано 16 амінокислот, 7 з яких належать до незамінних. Домінуючими є глутамінова та аспарагінова кислоти, фенілаланін, валін, метіонін, аланін, гліцин, лейцин. Встановлена також наявність 19 макро- та мікроелементів у сировині, відмічений високий вміст кальцію, калію, магнію та кремнію.

Квасоля (лат. *Phaseolus* L.) — рід одно- та багаторічних ліан або напівчагарників родини бобових (*Fabaceae*), розповсюджених переважно у тропічному поясі земної кулі. Найбільші площі її в Індії, Бразилії, Мексиці, США, Румунії, на території колишньої Югославії, Португалії, Італії, Франції, Колумбії. Батьківщиною є Центральна і Південна Америка, культивується з 3-4 тис років до нашої ери.

Дикі види роду *Phaseolus* L. не ростуть у помірних широтах. Культурні види роду мають різне застосування, але в основному це вживання у їжу зрілого насіння у відвареному вигляді або зелених бобів у вареному, смаженому і навіть сирому вигляді. В овочевої квасолі використовують нестиглі боби (лопатки) і недостигле насіння тільки у відвареному чи тушкованому вигляді. Вони багаті білком, який за своїм складом близький до м'яса. Незрілі боби містять до 6% білків, вітаміни А, В, С, цукрів 3,4%, мінеральні солі [3, 5, 6].

За своїм географічним походженням квасоля поділяється на дві географічні групи: американську та азіатську. Американські види квасолі характеризуються великими пласкими формами бобів з довгим дзьобиком на верхівці, невеликою кількістю насіння у бобах, великим насінням, дрібними клиноподібними прилистками; насіння, як правило, важко розварюється. До цих видів входять наступні види: *Ph. vulgaris*, *Ph. multiflorus*, *Ph. lunatus*, *Ph. acutifolius* var. *latifolius*, *Ph. semierectus* та деякі інші малозначні види. Азіатські види квасолі характеризуються порівняно дрібними ци-

ліндричними бобами без дзьоба, дрібним та порівняно численним насінням, широкими ліроподібними прилистками, значною опушеністю всієї рослини. До цієї групи відносяться наступні види: *Ph. mungo*, *Ph. calcaratus*, *Ph. aconitifolius*, *Ph. sublobatus*, *Ph. angularis*. Практично всі види є самозапильовальними ліанами, які в'ються або стеляться, трав'янисті з трійчастими листками.

Аналіз літературних джерел свідчить про те, що фармакологічні властивості квасолі зумовлені вмістом речовин вторинного біосинтезу, але на фармакологічну дію впливають і речовини первинного біосинтезу, до яких відносять амінокислоти, макро- та мікроелементи, білки [1, 2, 4, 8, 11, 13-18].

Одна з найважливіших функцій амінокислот — нейромедіаторна. Починаючи з 1950 року, коли у мозку ссавців знайшли γ -аміномасляну кислоту, медіаторні амінокислоти привертають увагу і широко вивчаються у різних аспектах, включаючи морфологічний, нейрофізіологічний, молекулярно-біологічний і, що не менш важливо, фармакологічний [6, 7].

Організм людини потребує як мінімум 18 мінералів, які повинні надходити з їжею. Поряд з вітамінами вони є кофакторами ферментів. Мінерали необхідні для формування тканин (кісток, колагену, формених елементів крові тощо) і здійснення нормального функціонування клітин. Біологічна дія мікроелементів зумовлена наступним чином:

- для функціонування органів і тканин ці елементи є життєво необхідними;
- ці речовини беруть участь у метаболічних процесах шляхом активування ферментів, гормонів, вітамінів та ін.;
- фізіологічна потреба організму у мінеральних речовинах зумовлюється малою кількістю;
- відсутність токсичного ефекту при дотриманні названих умов [1, 2, 9-12].

З метою подальшого вивчення дослідних зразків трави деяких видів квасолі нами було проведено аналіз якісного і кількісного вмісту амінокислот та макро- і мікроелементів.

Таблиця 1

Результати визначення якісного складу та кількісного вмісту амінокислот досліджуваних зразків трави квасолі

Речовина	Загальна формула	Rf БОВ (4:1:2)*	Вміст амінокислоти, % на суху вагу				
			квасоля звичайна чорна	квасоля лімська	квасоля багатоквіткова	квасоля маш червона	квасоля маш зелена
Аспарагінова кислота	C ₄ H ₆ O ₄ N	0,16	2,69	2,5	2,33	2,33	2,42
Треонін	C ₄ H ₉ O ₂ N	0,18	1,22	1,11	1,02	1,44	1,04
Серин	C ₃ H ₇ O ₃ N	0,15	1,13	1,04	1,09	0,88	0,99
Глутамінова кислота	C ₅ H ₈ O ₄ N	0,17	4,37	5,01	4,45	5,38	4,12
Пролін	C ₅ H ₉ O ₂ N	0,24	1,36	1,11	2,04	1,64	1,56
Гліцин	C ₂ H ₅ O ₂ N	0,21	2,84	2,33	1,75	2,41	2,77
Аланін	C ₃ H ₇ O ₂ N	0,20	2,32	2,06	2,34	2,26	2,38
Валін	C ₅ H ₁₁ O ₂ N	0,43	2,76	2,43	2,72	2,35	2,01
Метіонін	C ₅ H ₁₀ O ₂ NS	0,39	2,08	2,17	1,8	2,19	2,69
Ізолейцин	C ₆ H ₁₃ O ₂ N	0,73	1,35	1,38	0,81	1,94	1,84
Лейцин	C ₆ H ₁₃ O ₂ N	0,68	2,45	1,99	1,84	2,44	2,32
Тирозин	C ₉ H ₁₃ O ₃ N	0,58	2,81	2,74	2,65	3,22	2,95
Фенілаланін	C ₉ H ₁₂ O ₂ N	0,36	3,14	3,54	3,67	3,56	3,73
Гістидин	C ₆ H ₁₁ O ₂ N ₃	0,10	0,4	0,29	0,25	0,29	0,33
Лізин	C ₆ H ₁₃ O ₂ N ₂	0,05	1,33	1,33	1,25	1,42	1,12
Аргінін	C ₆ H ₁₅ O ₂ N ₄	0,06	0,29	0,28	0,32	0,34	0,24

* БОВ (4:1:2) — н-Бутанол — оцтова кислота — вода.

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 2009-2010 роках.

Вивчення якісного складу та кількісного вмісту амінокислот досліджуваних зразків трави квасолі

Попереднє хроматографічне вивчення якісного складу амінокислот у досліджуваних видах трави квасолі проводили наступним чином.

Аналітичну пробу сировини подрібнювали до розміру частинок, які проходять крізь сито з отворами розміром 2 мм; 20,0 г подрібненої сировини поміщали у колбу, заливали 70% спиртом (1:10) і настоювали. Спиртову витяжку випарювали до близько 10 мл і наносили на хроматограму. Попереднє вивчення якісного складу амінокислот у досліджуваних зразках трави квасолі проводили методом висхідної хроматографії на папері “Filtrak FN-4” у системі розчинників н-бутанол — кислота оцтова — вода (4:1:2). Для порівняння використовували стандартний набір амінокислот (ТУ 6-09-3147-83) у концентрації 0,1%. Хроматограми обробляли 0,2% спиртовим розчином нінгідрину в ацетоні та висушували у сушильній шафі при температурі 60-80°C. Амінокислоти ідентифікували з достовірними зразками за забарвленням плям

і значенням Rf при паралельному хроматографуванні. Виявлено 16 амінокислот. Одержані дані наведені у табл. 1.

Кількісний вміст амінокислот у досліджуваних зразках трави квасолі проводили за допомогою автоматичного амінокислотного аналізатора LKB 4151 “Альфа Плюс” (Швеція) на колонці, заповненій іонообмінною смолою марки DCGA. Для проведення дослідження сировину попередньо витримували у сушильній шафі при температурі 100°C протягом 2-3 год. Потім близько 0,1 г (точна наважка) одержаної сировини вносили в ампулу (скло Пірекс), заливали 200-кратним надлишком 6 М розчину кислоти хлористоводневої, відкачували повітря, запаювали, поміщали у термостат на 20 год при температурі 80°C і гідролізували. Після цього ампулу розкривали, надлишок кислоти хлористоводневої відганяли при температурі 100°C і подальшу нейтралізацію проб проводили в ексикаторі над натрію гідроксидом протягом 2 діб. Потім пробу розбавляли 10 мл цитратного буферного розчину рН 2,2, перемішували і фільтрували. Одержаний фільтрат вносили у колонку, заповнену іонообмінною смолою, і крізь колонку за допомогою насоса пропускали цитратні буферні розчини з різними значеннями рН і різною іонною силою, що сприяло розділенню амінокислот.

Таблиця 2

Результати визначення елементного складу досліджуваних зразків трави квасолі

Елементи	Вміст елемента, мг/100 г				
	квасоля звичайна чорна	квасоля лімська	квасоля багатоквіткова	квасоля маш червона	квасоля маш зелена
Ca	275	310	260	185	135
Mg	100	80	97	70	50
P	30	44	55	21	14
Na	8,6	6,5	3,2	1,2	4,2
K	515	195	240	175	50
Mn	4,3	6,5	4,8	3,5	4,2
Cu	0,08	0,06	0,08	0,06	0,04
Pb	<0,03	<0,03	<0,03	<0,03	<0,03
Ni	0,05	0,04	<0,03	<0,03	<0,03
Co	<0,03	<0,03	<0,03	<0,03	<0,01
Mo	<0,02	0,02	0,048	0,03	<0,01
Zn	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Si	68	52	64	46	34
Fe	6	4,6	3,2	2,3	2,1
Al	5	3,9	3,2	1,2	1,3
Cd	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
As	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Hg	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Sr	0,34	0,65	0,8	0,58	0,17

* Відсутні V, Ti, Ga, Ag, Sb, Cr, Bi, Ge.

Елюат, який виходив із колонки, змішувався з нінгідриним реагентом у реакторі при температурі 135°C. У реакторі проходила реакція між нінгідрином і амінокислотами з утворенням забарвлених сполук. Кількість утворених забарвлених сполук прямо пропорційна кількості амінокислоти в елюаті. Потім суміш надходила до фотометра, де вимірювалася інтенсивність поглинання забарвленої сполуки. Вихідний сигнал фотометра надходив на двоканальний самописець, який реєстрував концентрації амінокислот на хроматограмі у вигляді серії піків. Час утримання піку відповідає кількості присутньої амінокислоти. Електричний сигнал самописця також поступав на інтегратор, який автоматично обчислював площу кожного піку. Для калібровки амінокислотного аналізатора крізь катіоніт пропускали стандартну суміш амінокислот.

Вивчення елементного складу досліджуваних зразків трави квасолі

Проби подрібненої сировини обробляли кислотою сульфатною і спалювали у муфельній печі при температурі 500°C протягом 1 год.

Для вивчення якісного та кількісного елементного складу досліджуваних зразків трави квасолі був застосований метод атомно-абсорбційної спектроскопії, який полягає у випарюванні проби в дуговому розряді, у фотографічній реєстрації розкладеного спектра випромінювання і вимірюванні спектральних ліній окремих елементів. Проби випарювали із кратерів графітових електродів у розряді дуги змінного струму силою 16 А при експозиції 60 с; як джерело збудження спектрів використовували ІВС-28. Реєстрували спектри на фотопластинках за допомогою спектрографа ДФС-8 із трилінзовою системою освітлення щілини та дифракційним штахетом 600 штр/мм. Вимірювання інтенсивності ліній у спектрах досліджуваних проб проводили за допомогою мікрофотометра МФ-4 за довжини хвилі від 240 нм до 347 нм у порівнянні зі стандартними зразками елементів. У результаті досліджень визначений вміст 19 макро- та мікроелементів. Результати досліджень наведені у табл. 2.

Результати та їх обговорення

Вперше досліджено 5 видів трави квасолі (кв. звичайна чорна, кв. лімська, кв. багатоквіткова, кв. маш червона та кв. маш зелена) на наявність

у них амінокислот. У досліджуваних зразках трави квасолі ідентифіковано 16 амінокислот, у тому числі 7 незамінних. У кількісному відношенні переважають глютамінова та аспарагінова кислоти, фенілаланін, валін, метіонін, аланін, гліцин, лейцин.

Результати досліджень елементного складу зразків трави квасолі наведені у табл. 2. Застосована методика дозволила визначити кількісний вміст у досліджуваних зразках 19 макро- та мікроелементів. Виявлені також специфічні особливості їх накопичення у досліджуваній сировині.

ВИСНОВКИ

1. Вперше досліджено якісний склад та кількісний вміст амінокислот 5 видів квасолі (кв. звичайна чорна, кв. лімська, кв. багатоквіткова, кв. маш червона та кв. маш зелена). Встановлено наявність 16 амінокислот, у тому числі 7 незамінних. Домінуючими є глютамінова і аспарагінова кислоти, фенілаланін, валін, метіонін, аланін, гліцин, лейцин.

2. Вперше визначено наявність 19 макро- та мікроелементів і наведена їх порівняльна характеристика.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бойко В. *Травы и минералы — ваше природное здоровье*. — С.Пб.: Невский проспект; Вектор, 2007. — 160 с.
2. *Витамины и минеральные вещества: Полная энциклопедия / Сост. Т.П.Емельянова*. — С.Пб.: ИД “Весь”, 2001. — 368 с.
3. *Все о лекарственных растениях: Атлас-справочник / Ред. С.Ю.Раделов*. — С.Пб.: ООО СЗКЭО, 2009. — 192 с.
4. Ковальов С.В., Ковальов В.М., Безугла О.М. та ін. // *Вісник фармації*. — 2010. — 4(64). — С. 46-49.
5. *Определитель высших растений Украины / Д.Н.Доброчаева, М.И.Котов, Ю.Н.Прокудин и др.* — К.: Наук. думка, 1987. — 548 с.
6. Сафонов М.М. *Повний атлас лікарських рослин*. — Тернопіль: Навчальна книга — Богдан, 2010. — 384 с.
7. Товстуха Є.С. *Золоті рецепти української народної медицини*. — К.: KM Publishing, 2010. — 552 с.
8. Alonso R., Aguirre A., Marzo F. // *Food Chem.* — 2000. — Vol. 68. — P. 159-165.
9. Amarowicz R., Pegg R.B. // *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* — 2008. — Vol. 11, №10. — P. 865-878.
10. Beninger C.W., Hosfield G.L. // *J. Agric. Food Chem.* — 2003. — Vol. 51. — P. 7879-7883.
11. Borji M. // *Proceedings of the 3rd International e-Conference on Agricultural BioSciences*. — 2010. — P. 52-53.
12. Diaz-Batalla L., Widholm J.M., Fahey G.C. et al. // *J. Agric. Food Chem.* — 2006. — Vol. 54, №6. — P. 2045-2052.
13. Guevara-Gonzalez R.G., Torres-Pacheco I. // *Advances in Agric. Food Biotechnol.* — 2006. — P. 217-236.
14. Marzo F., Alonso R., Urdaneta E. et al. // *J. Anim. Sci.* — 2002. — Vol. 80. — P. 875-879.
15. Ndakidemi P.A., Bambara S., Makoi J.H.J.R. // *POJ*. — 2011. — Vol. 4 (1). — P. 40-52.
16. Omale J., Ugwu Ch.E. // *African J. Food Sci.* — 2011. — Vol. 5 (1). — P. 22-25.
17. Pinheiro C., Baeta J.P., Pereira A.M. et al. // *J. Food Comp. Anal.* — 2010. — Vol. 23. — P. 319-325.
18. Timoracka M., Vollmannova A., Ismael D. // *Potravinarstvo*. — 2011. — Vol. 5, №1. — P. 56-60.

УДК 577.112.3:577.11:582.739

АМИНОКИСЛОТНЫЙ И ЭЛЕМЕНТНЫЙ СОСТАВ НЕКОТОРЫХ ВИДОВ PHASEOLUS L.

С.В.Ковалев, В.Н.Ковалев, О.Н.Безуглая

Приведены результаты изучения аминокислотного и элементного состава исследуемых образцов травы фасоли. Изучен качественный и количественный аминокислотный состав. Идентифицировано 16 аминокислот, 7 из которых являются незаменимыми. Доминирующие — глютаминовая и аспарагиновая кислоты, фенилаланин, валин, метионин, аланины, глицин, лейцин. Установлено наличие 19 макро- и микроэлементов в сырье, отмечено высокое содержание кальция, калия, магния и кремния.

UDC 577.112.3:577.11:582.739

AMINO ACID AND ELEMENT COMPOSITION OF SOME PHASEOLUS SPECIES

S.V.Kovalyov, V.M.Kovalyov, O.M.Bezuygla

The aminoacid and element content has been studied in 5 species of bean grass. The qualitative and quantitative compositions of aminoacids have been studied. 16 aminoacids have been identified; 7 of them are essential ones. Glutamic and aspartic acids, phenylalanine, valine, methionine, alanine, glycine, leucine prevail. 19 macro- and microelements have been found in the raw material. The high content of calcium, potassium, magnesium and silicon has been determined.

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

УДК 615.065:54.061/.062:547.712.22:001.8

РОЗРОБКА МЕТОДІВ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ФЛУВОКСАМІНУ

С.В.Баюрка

Національний фармацевтичний університет

Розроблено методики УФ-спектрофотометричного та екстракційно-фотоколориметричного визначення флувоксаміну за реакцією з кислотним азобарвником метиловим оранжевим.

Флувоксамін ((*E*)-5-метокси-1-[4-(трифторметил)феніл]-1-пентанон-О-(2-аміноетил)оксиму малеат) — антидепресант, який знайшов широке застосування в сучасній медичній практиці [3, 4]. Згідно з літературними даними [6, 9, 10, 11, 12, 14] вказаний антидепресант неодноразово був причиною гострих та смертельних отруєнь.

Для кількісного аналізу флувоксаміну в біологічних об'єктах запропоновані методи газорідної та високоефективної рідинної хроматографії [9]. Опрацьовано також високочутливі методики визначення зазначеного антидепресанта за допомогою поєднання рідинної хроматографії з мас-спектрометрією (РХ-МС) [13], рідинної хроматографії з тандемною мас-спектрометрією (РХ-МС/МС) [8], при цьому нижні межі визначення становили, відповідно, 0,1 мкг/мл та 10 мкг/мл. Метод капілярного електрофорезу застосовано для кількісного аналізу флувоксаміну в грудному молоці; градувальний графік був лінійним у межах концентрацій від 50 до 500 нг/мл [7]. Перелічені вище методи потребують спеціального дорогого обладнання, що робить їх малодоступними.

Метою нашого дослідження була розробка методик кількісного визначення флувоксаміну за допомогою простих, доступних та загальновідомих методик хіміко-токсикологічного аналізу [2, 9]: УФ-спектрофотометрії та екстракційної фотоколориметрії.

Матеріали та методи

УФ-спектри абсорбції флувоксаміну малеату 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. Максимум абсорбції флувоксаміну спостерігали при довжині хвилі 248 нм (рис.). У подальшому абсорбцію при вказаній довжині хвилі використовували для УФ-спектрофотометричного визначення флувоксаміну.

Методика побудови градувального графіка для УФ-спектрофотометричного визначення флувоксаміну малеату

Розчини 1-9 флувоксаміну малеату готували наступним чином: 0,0050 г досліджуваної речовини вносили в мірну колбу місткістю 100 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 1,0; 2,0; 3,0; 4,0; 5,0; 6,0; 7,0; 8,0 та 9,0 мл стандартного розчину флувоксаміну і доводили об'єми розчинів до мітки 0,1 М розчином кислоти хлоридної (розчини 1-9 відповідно, концентрація — 5,0; 10,0; 15,0; 20,0; 25,0; 30,0; 35,0; 40,0 та 45,0 мкг/мл). Вимірювали оптичну густину і будували графік залежності оптичної густини від концентрації.

Методика побудови градувального графіка для екстракційно-фотоколориметричного визначення флувоксаміну малеату

Флувоксаміну малеат (0,0250 г) вносили в мірну колбу місткістю 100 мл, розчиняли у хлороформі та доводили об'єм розчину до мітки вказаним розчинником (стандартний розчин з концентрацією 250 мкг/мл). У мірні колби місткістю 10 мл вносили по 0,6; 1,2; 1,8; 2,4; 3,6; 4,8; 6,0; 7,2; 8,4 та 9,6 мл стандартного розчину флувоксаміну малеату відповідно (розчини 1-10).

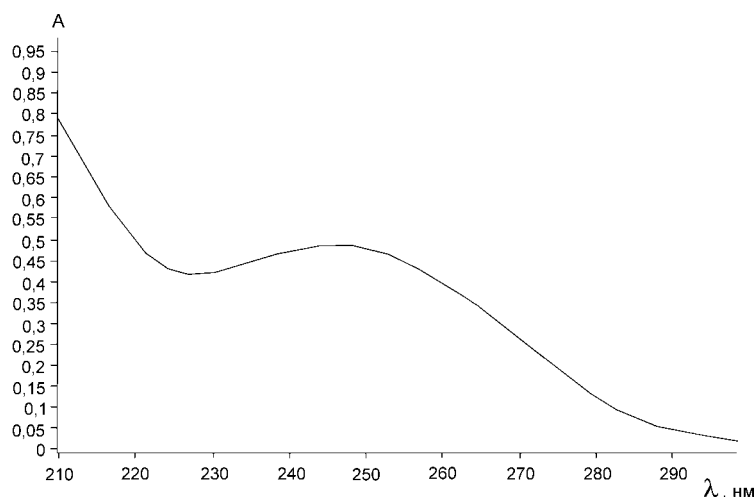
У ділильну ліжку вносили 5,0 мл ацетатного буферного розчину з рН 4,6, 5,0 мл 0,05% розчину метилового оранжевого та по 1 мл розчинів 1-10 відповідно. До отриманої суміші додавали 15 мл хлороформу. Далі чинили так, як описано для екстракційно-фотоколориметричного визначення амітриптиліну [1].

Результати та їх обговорення

Для розрахунку вмісту флувоксаміну в модельних розчинах УФ-спектрофотометричним методом використовували градувальний графік або рівняння (1), що відповідало лінійній регресії загального виду $y = b'x$ та мало наступний вигляд:

$$A = 0,0226 \cdot C, \quad (1)$$

де: A — оптична густина; C — концентрація розчину флувоксаміну малеату, мкг/мл.

Рис. УФ-спектр світлопоглинання флувоксаміну малеату в 0,1 М розчині кислоти хлоридної (концентрація $5 \cdot 10^{-5}$ моль/л).

Таблиця 1

Метрологічні характеристики градувальної залежності оптичної густини від вмісту флувоксаміну малеату ($y = b'x$), отриманої УФ-спектрофотометричним методом

r	b	S ²	Δb
0,99925	0,0226	$2 \cdot 10^{-4}$	0,0002

Попередньо за методом найменших квадратів [5] було розраховано значення параметрів a та b для лінійної регресії загального виду $y = bx + a$. Після перевірки значущості параметра a [5] було зроблено висновок про можливість переходу до рівняння виду $y = b'x$. Значення критерію Фішера розраховане ($F_{\text{розрах}}$) виявилось меншим, ніж табличне значення відповідної величини ($F_{\text{табл}}(P; f_1; f_2)$): $F = 1,996$; $F_{\text{табл}}(0,95; 20; 21) = 2,10$. Метрологічні характеристики отриманої градувальної залежності наведені в табл. 1.

Світлопоглинання розчинів флувоксаміну підлягало закону Бугера-Ламберта-Бера в межах концентрацій від 5 до 50 мкг препарату в 1 мл розчину. Результати кількісного визначення флувоксамі-

Таблиця 2

Результати УФ-спектрофотометричного визначення флувоксаміну в модельних розчинах

Взято флувоксаміну, мкг	Оптична густина	Знайдено флувоксаміну		Метрологічні характеристики
		мкг	%	
5	0,108	4,8	96,0	$\bar{X} = 99,0$ $S = 1,81$ $S_{\bar{X}} = 0,68$ $\Delta\bar{X} = 1,7$ $\varepsilon = 1,7$ $\bar{X} \pm \Delta\bar{X} = 99,0 \pm 1,7$
10	0,221	9,8	98,0	
15	0,337	14,9	99,3	
20	0,445	19,7	98,5	
30	0,687	30,2	100,6	
40	0,895	39,6	99,0	
50	1,148	50,8	101,6	

Таблиця 3

Метрологічні характеристики градувальної залежності оптичної густини від вмісту флувоксаміну малеату ($y = bx + a$), одержані екстракційно-фотоколориметричним методом

r	b	a	S ²	Δb	Δa
0,99985	0,00421	0,01	$3 \cdot 10^{-5}$	0,00003	0,005

ну малеату в модельних розчинах, отримані за допомогою розробленої методики, наведені в табл. 2. Відносна невизначеність середнього результату становила $\pm 1,7\%$.

Для розрахунку вмісту флувоксаміну в модельних розчинах екстракційно-фотоколориметричним методом використовували градувальний графік або рівняння (2), що відповідало лінійній регресії загального виду $y = bx + a$ та мало наступний вигляд:

$$A = 0,00421 \cdot C + 0,01, \quad (2)$$

де: A — оптична густина; C — концентрація розчину флувоксаміну малеату, мкг у пробі.

Таблиця 4

Результати екстракційно-фотоколориметричного визначення флувоксаміну за реакцією утворення іонного асоціату з метиловим оранжевим у модельних розчинах

Взято флувоксаміну, мкг	Оптична густина	Знайдено флувоксаміну		Метрологічні характеристики
		мкг	%	
20	0,089	18,8	94,0	$\bar{X} = 98,4$ $S = 2,86$ $S_{\bar{X}} = 1,08$ $\Delta\bar{X} = 2,6$ $\varepsilon = 2,6$ $\bar{X} \pm \Delta\bar{X} = 98,4 \pm 2,6$
40	0,172	38,5	96,3	
60	0,268	61,3	102,2	
100	0,422	97,8	97,8	
140	0,593	138,5	98,9	
180	0,780	182,9	101,6	
220	0,920	216,1	98,2	

Після перевірки значущості параметра a у рівнянні (2) [5] було зроблено висновок про неможливість переходу до рівняння виду $y = b'x$. Метрологічні характеристики отриманої градуовальної залежності наведені в табл. 3.

Світлопоглинання розчинів підлягало закону Бугера-Ламберта-Бера в межах концентрацій від 15 до 240 мкг флувоксаміну в 15 мл кінцевого об'єму.

Результати кількісного визначення флувоксаміну малеату в модельних розчинах екстракційно-фотоколориметричним методом наведені в табл. 4. Відносна невизначеність середнього результату становила $\pm 2,6\%$.

ВИСНОВКИ

1. Розроблено методику УФ-спектрофотометричного визначення флувоксаміну, яка дає можливість визначати препарат у межах концентрацій від 5 до 50 мкг в 1 мл розчину. Відносна невизначеність середнього результату становила $\pm 1,7\%$.

2. Розроблено методику екстракційно-фотоколориметричного визначення флувоксаміну за реакцією з кислотним азобарвником метиловим оранжевим. Запропонована методика дає можливість визначати флувоксамін у межах концентрацій від 15 до 240 мкг препарату в пробі. Відносна невизначеність середнього результату становила $\pm 1,6\%$.

ЛІТЕРАТУРА

1. Баюрка С.В., Карпушина С.А., Бондар В.С. та ін. // *Клінічна фармація*. — 2009. — Т. 13, №2. — С. 30-33.
2. Крамаренко В.П. *Токсикологічна хімія*. — К.: Вища шк., 1995. — 423 с.
3. Крылов В.И. // *ФАРМиндекс-Практик*. — 2003. — Вып. 5 — С. 22-32.
4. Машковский М.Д. *Лекарственные средства: 15-е изд.* — М.: ООО "Изд-во Новая Волна", 2006. — С. 106.
5. *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.
6. Bateman N.D. *Antidepressants: Poisonous substances*. — Amsterdam: Elsevier, 2007. — P. 587-589.
7. BJORHOVDE A., HALVORSEN G.T., RASMUSSEN K.E. et al. // *Anal. Chim. Acta*. — 2003. — Vol. 491, №2. — P. 155-161.
8. Castro A., Fernandez M.d.M.R., Laloup M. et al. // *J. Chromatogr. A*. — 2007. — Vol. 1160, №1. — P. 3-12.
9. *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.
10. Isbister G.K., Bowe S.J., Dawson A. et al. // *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* — 2004. — №42. — P. 277-285.
11. Reeves R.R., Mack J.E., Beddingfield J.J. // *Ann. Pharmacother.* — 2002. — Vol. 36. — P. 440-443.
12. Randall C.B. *Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man*. — California, Foster City: Chemical Toxicological Institute, 2000. — P. 488-489.
13. Shinozuka T., Terada M., Tanaka E. // *Forens. Sci. Int.* — 2006. — Vol. 162. — P. 108-112.
14. Sim F.H., Massabki R.A. // *Can. J. Psych.* — 2000. — Vol. 45. — P. 762-763.

УДК 615.065:54.061/.062:547.712.22:001.8

РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФЛУВОКСАМИНА

С.В.Баюрка

Разработаны методики УФ-спектрофотометрического и экстракционно-фотоколориметрического определения флувоксамина по реакции с кислотным азокрасителем метиловым оранжевым.

UDC 615.065:54.061/.062:547.712.22:001.8

DEVELOPMENT OF FLUVOXAMINE QUANTITATIVE DETERMINATION METHODS

S.V.Bayurka

The UV-spectrophotometry and extraction photocolorimetry methods of fluvoxamine determination by the reaction with methyl orange, the acidic azodye, have been developed.

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

УДК 615.451.16:638.1:577.161.3

ВИЗНАЧЕННЯ СКЛАДУ ТОКОФЕРОЛІВ ТА ЇХ ВПЛИВ НА ФАРМАКОЛОГІЧНУ ДІЮ НАСТОЙКИ “ГРЕТАВОСК”

О.Є.Богущька

Національний фармацевтичний університет

Розроблені раціональні методи аналізу токоферолів. Методом газорідинної хроматографії визначено вміст токоферолів, які входять до складу настойки “Гретавоск”, та їх вплив на фармакологічну дію лікарського препарату. Встановлено, що до складу препарату входять у різних кількостях α , β , γ , δ -токоферолі.

Токоферолі — сполуки природного походження, які беруть участь в обміні речовин, тому необхідні для життєдіяльності організму. Розрізняють 7 токоферолів, що позначаються грецькими літерами α , β , γ , δ , ϵ , ζ , η . Токоферолі вперше були виділені в 1936 р. Evans і Emerson [1, 4].

Токоферолі відрізняються за кількістю і місцем приєднання метильних груп (рис. 1). Основою всіх токоферолів є хроманольне кільце, до якого приєднані різні хімічні радикали:

- гідроксильна група, яка легко віддає атом водню в реакціях і захищає інші органічні речовини від окиснювання;
- гідрофобний вуглеводневий ланцюг, який сприяє проникненню сполук крізь біологічні мембрани (в токотриєнолах на відміну від токоферолів він містить подвійний зв'язок);
- відсутність, дві або три метильні групи, розташування яких впливає на біологічну дію сполуки.

Токоферолі, а також відповідні їм сполуки токотриєноли, є біологічно активними речовинами і в сукупності носять назву “Вітамін Е” [3].

Токоферолі являють собою прозорі маслянисті рідини, розчинні лише в органічних розчинниках, стійкі до дії лугів і кислот. Вітамін Е термостабільний, руйнується під впливом ультрафіолетового проміння [2].

За біологічною дією токоферолі підрозділяються на речовини вітамінної та антиокиснювальної активності. Максимальну вітамінну активність проявляє α -токоферол. У порівнянні з α -токоферолами біологічна активність β -токоферолу — 40%, γ -токоферолу — 8%. Інші форми малоактивні. Найбільшу антиокиснювальну дію проявляє δ -токоферол, найменшу — α -токоферол.

Токоферолі поширені в природі, вони входять до складу різних рослин. У живих організмах токоферолі не синтезуються, тому люди їх одержують з їжею (зелені боби і горох, салати, кукурудза, овес, жито та ін.). Найбільш багаті на вітамін Е зародки насіння злаків, кукурудзи, пшениці. Основними джерелами токоферолів є неочищені рослинні олії (кунжутна, соєва, бавовняна, кукурудзяна, конопляна, соняшникова, арахісова, олії обліпихи, шипшини) [1, 4].

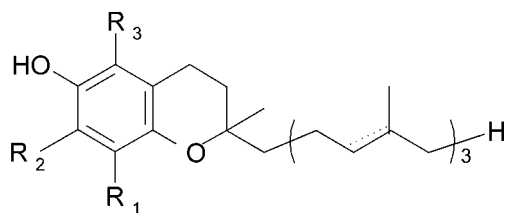
На добу людині потрібно 12-15 мг вітаміну Е. Його кількість необхідно збільшувати при вживанні жирної їжі, в період вагітності, при грудному вигодовуванні, інтенсивних фізичних навантаженнях, в раціоні людей похилого віку [4].

Вітамін Е відіграє важливу роль у діяльності центральної і периферичної нервової системи. Токоферолі широко використовуються у фармакотерапії різних захворювань. Вони необхідні для нормального перебігу вагітності і народження потомства, підтримують сперматогенез, регулюють діяльність статевих гормонів, покращують імплантацію і здатність до розвитку заплідненої яйцеклітини в матці. Токоферолі використовуються для профілактики і лікування серцево-судинних захворювань, атеросклерозу, а також в якості антиоксидантів [5].

Метою нашої роботи стала розробка методик якісного та кількісного аналізу токоферолів у настійці “Гретавоск”, а також вивчення впливу біологічно активних сполук на фармакологічну дію розробленого препарату.

Експериментальна частина

Склад токоферолів вивчали методом газорідинної хроматографії [2, 11]. До 5 мл настійки “Гретавоск” додавали 3 г гексану для екстракції всіх ліпідних комплексів і центрифугували при швидкості 3 тис. об/хв. Відбирали верхній гексановий шар, який потім пропускали крізь фільтр з сухою кремнієвою кислотою. З метою екстракції токоферолів із фільтра застосовували 10% етилацетат в октані. Елюент збирали в реакційну пробірку і випарювали до сухого стану в потоці азоту при 60°C. До сухого залишку додавали 0,1 мл триме-



α -tocopherol: $R_1 = R_2 = R_3 = \text{CH}_3$
 α -tocotrienol: $R_1 = R_2 = R_3 = \text{CH}_3$
 γ -tocopherol: $R_1 = R_2 = \text{CH}_3$; $R_3 = \text{H}$
 γ -tocotrienol: $R_1 = R_2 = \text{CH}_3$; $R_3 = \text{H}$
 β -tocopherol: $R_1 = R_3 = \text{CH}_3$; $R_2 = \text{H}$
 β -tocotrienol: $R_1 = R_3 = \text{CH}_3$; $R_2 = \text{H}$
 δ -tocopherol: $R_1 = R_2 = R_3 = \text{H}$
 δ -tocotrienol: $R_1 = R_2 = R_3 = \text{H}$

Рис. 1. Структура токоферолів.

тилхлорсилану в піридині. Дериватизацію проводили при 80°C протягом години. Потім проводили метилювання. Для цього додавали 5 мл 1% кислоти сірчаної в метанолі на 30 хв при 80°C . Після чого додавали 2 мл води очищеної та екстрагували токоферолі сумішшю гексан-хлороформ у співвідношенні 1:1. Органічний шар відбирали в центрифужну пробірку, в якій випарювали до сухого стану при 60°C в потоці азоту. До сухого залишку додавали 0,5 мл гексану, аліквоту якого і вводили в хроматограф.

Газохроматографічний аналіз виконували на приборі Хром-5 при наступних умовах: довжина колонки складала 2 м, вона була заповнена Хроматоном-Супер з нанесенням на його поверхню 3% ОУ-17. Швидкість газу-носія азоту високої чистоти — 50 мл/хв, водню — 30 мл/хв, повітря — 300 мл/хв. Температура нагріву колонки — 200°C , випарювача — 230°C , вогняно-іонізаційного детектора — 250°C . Час аналізу — 15 хв. Чутливість методу — 10^{-3} мкг в аналізованому об'ємі.

Якісний аналіз виконували під час виходу кожної сполуки окремо в порівнянні з чистими стандартними зразками.

Кількісний вміст визначали за каліброваними сумішами, а також по кожній сполуці окремо. За отриманими даними будували калібрувальний графік, за яким виявляли концентрацію токоферолів.

Результати та їх обговорення

Склад і вміст токоферолів у досліджуваному препараті наведено на рис. 2. Проведені дослідження свідчать про наявність у настойці "Гретавоск" токоферолів. У максимальній кількості виявлено δ -токоферолі (684 мкг/мл). Отримані дані свідчать про присутність у препараті антиоксидативної дії. Крім того, в настойці наявні α -токоферолі (214 мкг/мл), які відповідають за вітамінну активність токоферолів. Сумарна кількість β - + γ -

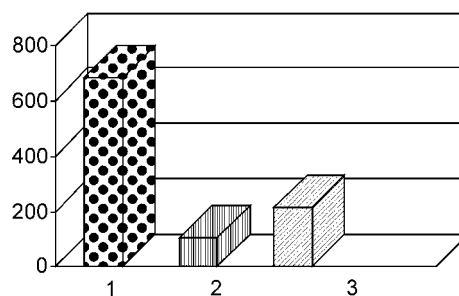


Рис. 2. Порівняльний аналіз токоферолів у настойці "Гретавоск" (мкг/мл).

1. δ токоферол; 2. β + γ токоферолі; 3. α токоферол.

токоферолів складає 106 мкг/мл. В якості природного антиоксиданта вітамін Е використовується для стабілізації жиророзчинних вітамінів А і D, що легко окиснюються. Токоферолі сприяють їх накопиченню у внутрішніх органах.

Таким чином, до складу настойки входить значна кількість токоферолів, наявність яких у настойці може позитивно впливати зокрема на лікування туберкульозу [8, 9, 10]. Можливим механізмом фармакологічної дії настойки є здатність токоферолів пригнічувати активність білковорозщеплюючих ферментів (трипсин) [4].

За даними літератури препарати, які містять токоферолі, можуть застосовуватися для лікування запальних процесів і попередження передчасного старіння організму [7]. Експериментальними дослідженнями на моделі карагенінового набряку у щурів доведено, що настойка "Гретавоск" проявляє протизапальну дію. Токоферолі позитивно впливають на серцево-судинну систему, тому є доцільним їх вивчення у подальших дослідженнях фармакологічної дії розробленого препарату на дану групу захворювань, а також при атеросклерозі. Токоферолі регулюють окиснювальні процеси в організмі [6], тому препарат можна застосовувати в якості антиоксиданта. За рахунок антиоксидантної активності токоферолі можуть забезпечувати стабільність настойки "Гретавоск" при зберіганні.

За кількісним вмістом токоферолів настойку "Гретавоск" можна порівняти з природними продуктами, що містять значну кількість токоферолів (олії злаків та ін.) [1, 3].

ВИСНОВКИ

1. У настойці "Гретавоск" виявлена значна кількість α , β , γ , δ -токоферолів, присутність яких у препараті сприяє його протизапальній дії, що позитивно впливає на лікування туберкульозу.

2. Проведені експериментальні дослідження якісного складу токоферолів свідчать про наявність у настойці "Гретавоск" антиоксидантної активності.

ЛІТЕРАТУРА

1. Березин Т.Г., Коровин Б.Ф. Биологическая химия / Под ред. С.С.Дебова. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 1990. — 528 с.
2. Державна фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”. — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
3. Надиров Н.К. Токоферолы — биологически активные вещества. — М.: Знание, 1981. — 64 с.
4. Привалова Э.Г., Никитюк В.Г. // Провизор. — 1999. — №13. — С. 36-37.
5. Сергеев П.В., Галенко-Ярошевский П.А., Шимановский Н.Л. Очерки биохимической фармакологии. — М.: РЦ “Фармединфо”, 1996. — 384 с.
6. Roles of antioxidant vitamins in chronic disease prevention // 85-th AOCS Annu. Met. and Relat. Mater. — 1994. — №4. — P. 487.
7. Teoria i praktyka wytwarzania leczniczych preparatow propolisowych / A.I.Tikhonow, T.G.Jarnych, W.P.Czernych i dr.; Pod red. akad. A.I.Tikhonowa. — Polska, Krakow, drukarnia “Marka”, 2006. — 274 s.
8. Tikhonov A.I., Shpichak O.S., Bogutskaya E.E. // International Scientific Conference “Pharmacy in contemporary society”. Kaunas. — lapkricio 21 d. — 2003. — P. 89-92.
9. Tikhonov A.I., Yarnykh T.G., Shpichak O.S., Bogutskaya E.E. // XX Naukowy zjazd polskiego towarzystwa farmaceutycznego pod honorowym patronatem ministra zdrowia Streszczenia. — T. I. — Katowice, Spodek. 25-28 wrzesnia. — 2007. — S. 340.
10. Treatment of tuberculosis: guidelines, for national programs. — Geneva: WHO, 1993. — 49 p.
11. USP Pharmacists Pharmacopoeia. — 2-nd ed. — Rockville: The United State Pharmacopoeial, inc., 2008. — 1519 p.

УДК 615.451.16:638.1:577.161.3

ИЗУЧЕНИЕ СОСТАВА ТОКОФЕРОЛОВ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ НАСТОЙКИ “ГРЕТАВОСК”

Е.Е.Богущая

Разработаны рациональные методы анализа токоферолов. Методом газохроматографии установлено содержание токоферолов, входящих в состав настойки “Гретавоск”, и их влияние на фармакологическое действие лекарственного препарата. Препарат содержит в различных количествах α , β , γ , δ токоферолы.

UDC 615.451.16:638.1:577.161.3

DETERMINATION OF THE TOCOPHEROL COMPOSITION AND THEIR INFLUENCE ON THE PHARMACOLOGICAL ACTION OF “GRETAVOSK” TINCTURE

O.Ye.Bogutskaya

The rational methods of tocopheroles analysis have been developed. By the method of gas-liquid chromatography the content of tocopherols, which are in the composition of “Gretavosk” tincture and their influence on the drug pharmacological activity have been determined. The medicine contains α , β , γ , δ tocopherols in different amount.

ОРГАНІЗАЦІЯ ТА ЕКОНОМІКА ФАРМАЦІЇ

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

УДК 339.13:615.2:616-053.2

КОМПЛЕКСНИЙ АНАЛІЗ ВІТЧИЗНЯНОГО РИНКУ ЕКСТЕМПОРАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ПЕДІАТРІЇ

О.П.Гудзенко, Д.І.Дмитрієвський, О.Д.Немятих, К.В.Кулдиркаєва

Луганський державний медичний університет МОЗ України
Національний фармацевтичний університет

Окреслена проблема гострого дефіциту на вітчизняному ринку екстемпоральних препаратів, що відповідають прийнятним для педіатрії терапевтичним концепціям. Педіатрична рецептура на теперішній час охоплює лише 15% від загальної кількості екстемпоральних препаратів. При цьому в окремих регіонах остання зовсім не зорієнтована на дитячу практику. Динаміка обсягів продажів за екстемпоральною рецептурою для педіатрії за останні роки вказує на тенденцію до скорочення ринку.

Останнім часом поліпшення здоров'я підростаючого покоління в усьому світі є однією з пріоритетних задач для медичної та фармацевтичної науки і практики, а проблема ефективної та безпечної фармакотерапії в педіатрії стає все більш актуальною. За даними ВООЗ щорічно близько 10 млн дітей не доживають до п'ятого дня народження, а тільки від пневмонії гинуть понад 2 млн дітей у віці до п'яти років [7, 11].

Моніторинг показників здоров'я дітей в Україні за останні п'ять років вказує на стійке та монотонне збільшення загальної захворюваності (11,4%) та розповсюдженості (13,2%) патологій в дитячій практиці. При цьому рівень летальності дітей віком до 5 років на 20-25% перевищує аналогічний показник країн Західної Європи та США [9, 11].

Принципи лікування і профілактики патологічних станів у педіатрії передбачають комплексність і багатогранність фармакологічної корекції з використанням препаратів у вигляді специфічних лікарських форм, які здатні враховувати індивідуальні особливості будови, функціонування та регуляції органів і систем зростаючого організму [2, 4].

На теперішній час той факт, що ліки, виготовлені в аптеці за магістральними прописами, здатні забезпечити принципово більш високий рівень

фармакотерапії, ніж аналоги промислового виробництва, представляється незаперечним та вельми обґрунтованим [1, 2, 6, 8]. Поряд з цим, екстемпоральні лікарські засоби (ЛЗ) позбавлені токсичних консервантів, стабілізаторів, барвників, наповнювачів, що, в свою чергу, має першочергове значення в площині відповідності останніх прийнятним для педіатрії терапевтичним концепціям [4, 10].

Екстемпоральні ліки у країнах Європейського континенту та США відіграють ключову роль у забезпеченні ефективної та безпечної терапії в дитячій практиці: частота розвитку побічних ефектів у дітей, що приймають не адаптований до зростаючого організму препарат, підвищується в 1,4 рази, а дві третини з усіх застосовуваних у педіатрії ЛЗ промислового виробництва мало- або зовсім неефективні. За даними Міжнародної фармацевтичної федерації аптечне виробництво ліків, у т.ч. орієнтованих на педіатричних хворих, у світі за останні роки збільшилось на 14% [7, 10].

На жаль, в Україні все більше загострюється проблема внутрішньоаптечного виготовлення ліків: висока витратомісткість аптечного виробництва, реалізація фірмами-виробниками агресивної маркетингової політики у відношенні готових ЛЗ обумовлюють скорочення обсягів екстемпоральної рецептури (ЕР), сегмент якої на вітчизняному ринку монотонно зменшується [6]. Особливої значимості остання набуває в розрізі ЛЗ для педіатрії [1].

Попередніми дослідженнями встановлена пріоритетність препаратів, виготовлених за індивідуальними прописами, для педіатрів та виявлений гострий дефіцит екстемпоральних ліків для дитячої практики, рівень потреби в яких значно вище за пропозицію, яку забезпечують виробничі аптеки в межах фармацевтичного ринку Луганської області.

Метою роботи було вивчення вітчизняного ринку екстемпоральних ліків, орієнтованих на педіатрію.

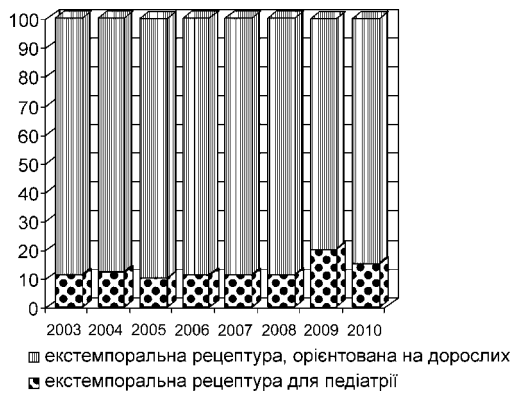


Рис. 1. Структура ЕР на вітчизняному фармацевтичному ринку, %.

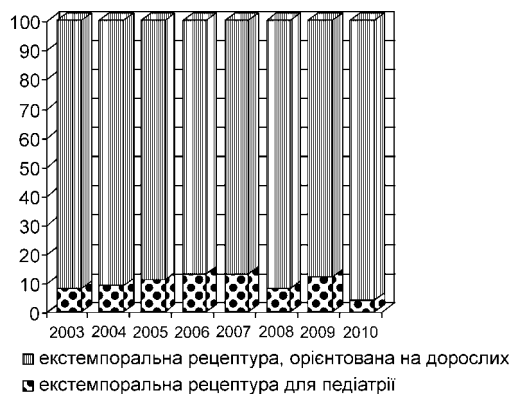


Рис. 2. Динаміка обсягів продажів ЕР на вітчизняному ринку в цінах споживача, %.

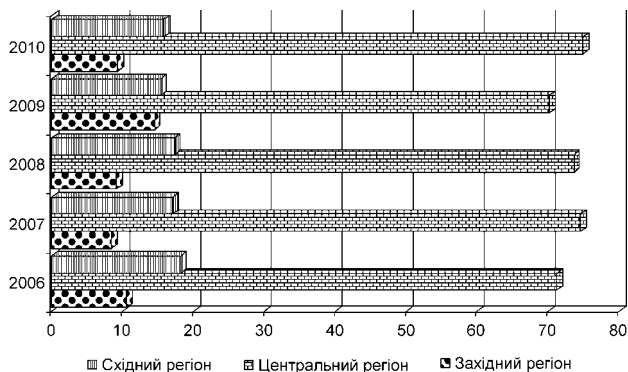


Рис. 3. Структура пропозиції ЕР для педіатрії на вітчизняному ринку, %.

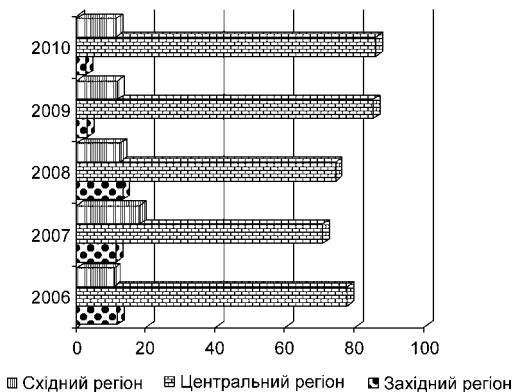


Рис. 4. Динаміка обсягів продажів ЕР для педіатрії на вітчизняному ринку в цінах споживача, %.

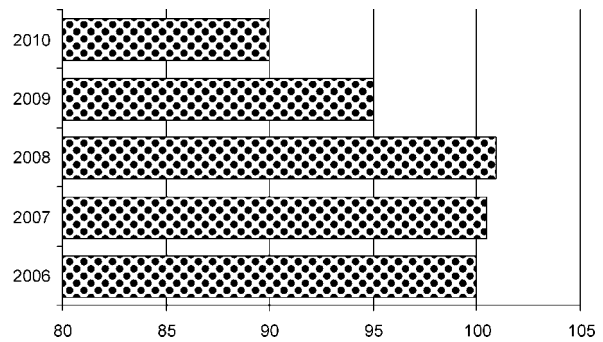


Рис. 5. Динаміка пропозиції ЕР для педіатрії, %.

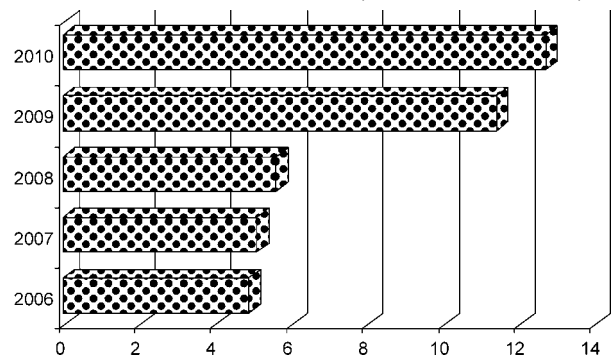


Рис. 6. Динаміка середньозваженої ціни на екстемпоральні ЛЗ для педіатрії, грн.

Матеріали та методи

Аналіз стану пропозиції проводився методом відкритого анкетного опитування керівників підприємств комунальної (88%) та колективної (12%) форм власності, що є найбільш впливовими в площині досліджуваної структурами в Україні проблеми. Презентабельність східних, західних та центральних регіонів обумовлена тим, що більша частина виробничих аптек припадає на вищезазначені області.

Мінімальний обсяг вибірки, необхідний для оцінки величин досліджуваних параметрів з урахуванням розміру генеральної сукупності, розраховували за формулою:

$$n = \frac{N}{1 + \alpha^2 \cdot N},$$

де: n — обсяг вибірки; N — розмір генеральної сукупності; α = 1-р (рівень значимості) [3].

Орієнтація рецептури аптек на дитячу практику оцінювалась за допомогою ситуаційного аналізу, а саме: порівняльної оцінки окремих фінансово-економічних показників за період 2003-2010 рр.

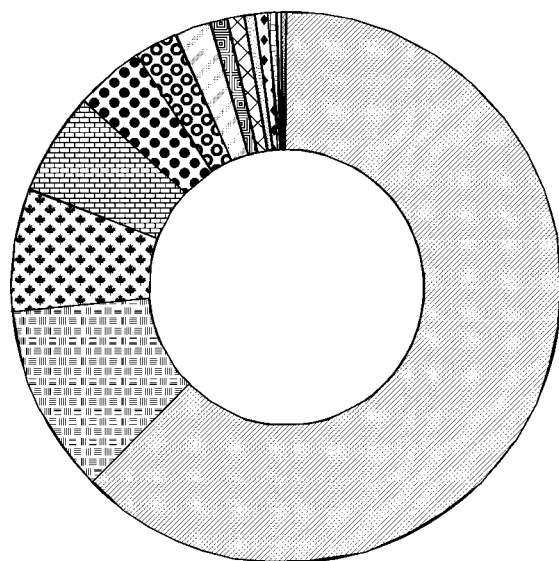
Середньозважену вартість ЛЗ екстемпорального виробництва розраховували за формулою:

$$\bar{x}_f = \frac{\sum x \cdot f}{\sum f},$$

де: x_f — середня арифметична зважена; f — частоти [5].

Результати та їх обговорення

Оцінка даних щодо динаміки екстемпоральної рецептури для педіатрії, отриманої на основі ана-



- Засоби, що впливають на респіраторну систему
- Засоби, що впливають на травну систему і метаболізм
- Засоби, що впливають на нервову систему
- Дерматологічні засоби
- Протипаразитарні засоби, інсектициди і репеленти
- Засоби, що впливають на серцево-судинну систему
- Засоби, що впливають на органи чуття
- Антимікробні засоби для системного застосування
- Засоби, що впливають на систему крові і гемопоез
- Засоби, що впливають на сечостатеву систему і статеві гормони
- Препарати гормонів для системного застосування
- Засоби, що впливають на опорно-руховий апарат
- Антинеопластичні та імуномодулюючі засоби
- Різні засоби (інші)

Рис. 7. Структура EP для педіатрії за фармакотерапевтичною дією, %.

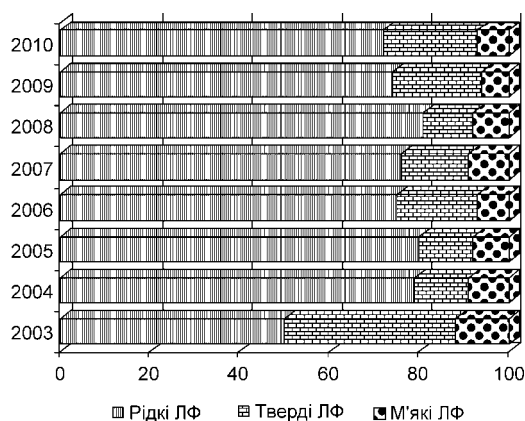


Рис. 8. Структура EP для педіатрії за формами випуску, %.

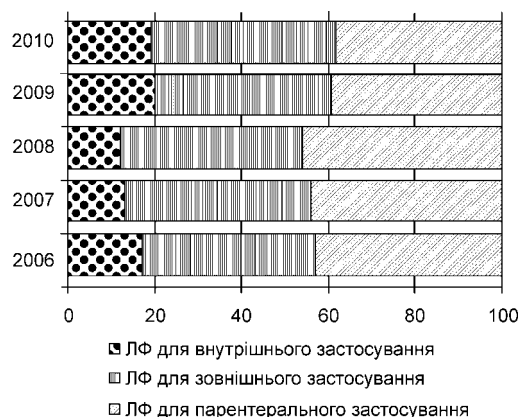


Рис. 9. Структура EP за способом застосування, %.

лізу 100 анкет, вказує на тенденцію до збільшення величин досліджуваного параметра в натуральних значеннях протягом аналізованого періоду, що знаходить відповідне відображення в зростанні частки останньої на фоні деякого зменшення в сегменті ЛЗ, які розраховані на споживачів інших

вікових груп (рис. 1). Варто зазначити, що в гривневому еквіваленті спостерігається протилежна картина (рис. 2).

Привертає увагу та обставина, що в межах ринку екстемпоральних ЛЗ для педіатрії на рівні країни переважаюча роль належить центральному

Таблиця

Лідери продажів екстемпоральних ЛЗ для педіатрії за 2006-2010 рр.

Лікарська форма	Магістральний пропис	Лікарська форма	Магістральний пропис
Розчин для парентерального введення	Sol. Natrii chloridi 0,9% — 200 ml	Очні краплі	Sol. Collargoli 1(2%) — 10 ml
Розчин для зовнішнього застосування	Sol. Furacilini (1:5000) 200 ml	Ароматна вода	Aqua Foeniculi 100 ml
Розчин для парентерального введення	Sol. Calcii chloridi 5% — 100 ml	Мікстура	Sol. Glucosi 10% — 200 ml Magnesii sulfatis 2,0 T-rae Valeriane 2 ml
Розчин для парентерального введення	Sol. Glucosi 5% — 200 ml	Мазь	Mentholi 0,05 Ac. borici 5,40 Vaselini 9,41
Краплі в ніс	Sol. Protargoli 1(2%) — 10 ml	Порошок для внутрішнього застосування	Fenobarbitali 0,005 Glucosi 0,2

регіону, який формує понад 70% його місткості (рис. 3). При цьому порівняльний аналіз обсягів продажів вказує на подібну динаміку величин досліджуваного параметра в грошовому вимірі протягом аналізованого періоду: центральні області охоплюють в середньому близько 80% загального товарообігу (рис. 4).

Дослідження рівня пропозиції екстемпоральних ліків за аналізований період дозволяє стверджувати про різке (до 10%) скорочення виробництва препаратів, орієнтованих на маленьких пацієнтів, на тлі монотонного та стійкого підвищення величин середньозваженої ціни (рис. 5, 6).

Аналіз ринку екстемпоральних препаратів для практичної педіатрії за фармакотерапевтично дією дозволяє виділити засоби, що впливають на респіраторну, травну та нервову системи, а також дерматологічні засоби, які складають 62, 11, 7 та 6% в структурі асортименту, відповідно. Питома вага препаратів іншої спрямованості дії в межах вивчаємої проблеми порівняно незначна і складає менше 5% (рис. 7).

Порівняльна оцінка внеску окремих форм випуску в загальну структуру асортименту аналізованого сегмента вказує на те, що найбільшу питому

вагу у досліджуваному розрізі мають рідкі лікарські форми, призначені переважно для зовнішнього та парентерального застосування (рис. 8, 9, табл.).

ВИСНОВКИ

1. Ринок екстемпоральної рецептури для педіатрії за останні роки характеризується тенденцією до збільшення частки останньої в асортименті ліків аптечного виробництва, що, в свою чергу, обумовлено соціальною значимістю аналізованого ринкового сегмента.

2. Відзначається скорочення обсягів виробництва та продажів в натуральних величинах з одночасним збільшенням рівня середньозваженої ціни на лікарський засіб.

3. Виходячи з того, що рівень захворюваності дітей в нашій країні монотонно збільшується, значимість проблеми істотно зростає. Останнє визначає індивідуальну дитячу рецептуру не в якості рудименту минулого, а як об'єктивну необхідність сьогодення. Розірвати замкнуте коло може лише ефективна державна політика у відношенні екстемпоральних препаратів, що має, перш за все, враховувати інтереси лікувально-профілактичних закладів, аптек та маленьких пацієнтів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гудзенко О.П., Немятих О.Д., Козлова І.Г., Кулдиркаєва К.В. // *Укр. журн. клін. та лабораторної медицини.* — 2008. — Т. 3, №3. — С. 9-14.
2. Дмитрієвський Д.І., Немятих О.Д. // *Фармац. кур'єр.* — 2010. — №3. — С. 58-64.
3. Мнушко З.Н., Пестун І.В. *Теория и практика маркетинговых исследований в фармации.* — Х.: Изд-во НФаУ, 2008. — 308 с.
4. Савченкова Л.В., Немятих О.Д. // *Клінічна фармація.* — 2008. — Т. 12, №2. — С. 4-10.
5. *Теорія статистики: навч. посібник / П.Г.Вашків, П.І.Пастер, В.П.Сторожук та ін.* — 2-ге вид., стереотип. — К.: Либідь, 2004. — 320 с.
6. Тихонов А.И., Ярных Т.Г., Асланьянц А.А. // *Провизор.* — 2007. — №8. — С. 30-31.
7. Conroy S., Choonara I., Impicciatore P. // *BMJ.* — 2000. — №320. — P. 79-82.
8. *Good pharmacy practice (GPP) in community and hospital pharmacy setting.* — Geneva, WHO / 1996 (WHO PHARM/96/1).
9. *Guideline on conduct of pharmacovigilance for medicines used by the paediatric population: European Medicines Agency, 27 July 2005.*
10. Saleniece K., Korcagina I., Krigers L. // *Eur. J. of Pharmac. Sci.* — 2007. — №32 (1). — С. 24-25.
11. *The selection and use of essential medicines. Report of a WHO Expert Committee, 2002 (including the 12-th Model list of essential medicines).* — Geneva, World Health Organization, 2003 (WHO Technical Report Series, №914).

УДК 339.13:615.2:616-053.2

КОМПЛЕКСНЫЙ АНАЛИЗ ОТЕЧЕСТВЕННОГО РЫНКА ЭКСТЕМПОРАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ПЕДИАТРИИ

А.П.Гудзенко, Д.И.Дмитриевский, О.Д.Немятых, К.В.Кулдыркаева

Обозначена проблема острого дефицита на отечественном рынке экстемпоральных препаратов, которые отвечают требованиям для педиатрии терапевтическим концепциям. Педиатрическая рецептура сегодня охватывает лишь 15% от общего количества экстемпоральных лекарственных средств. При этом в отдельных регионах последняя не ориентирована на детскую практику. Динамика объемов продаж по экстемпоральной рецептуре для педиатрии за последние годы указывает на тенденцию к сокращению рынка.

UDC 339.13:615.2:616-053.2

THE COMPLEX ANALYSIS OF THE DOMESTIC MARKET OF EXTEMPORAL MEDICINES FOR PEDIATRICS

O.P.Gudzenko, D.I.Dmitrievsky, O.D.Nemyatykh, K.V.Kuldyrkaeva

The problem of acute deficiency of extemporal medicines, which satisfy the modern requirements for pediatrics at the domestic market is presented in the work. The pediatric prescriptions covers today only 15% of extemporal medicines. Thus, in some regions prescriptions are not oriented on children practice at all. The dynamics of turnover of extemporal medicines for pediatrics for the last years shows the reduction of the market.

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

УДК 615.454.1 : 339.13 : 615.262.1

ІНФОРМАЦІЙНО-АНАЛІТИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ РИНКУ ПРЕПАРАТІВ ХОНДРОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ

І.О.Міщенко, О.І.Тихонов, О.В.Доровський

Національний фармацевтичний університет

Проаналізовано та представлено дослідження вітчизняного ринку хондропротекторів як перспективної групи препаратів, що застосовуються при консервативному лікуванні деформуючого остеоартрозу. Вітчизняний ринок хондропротекторів є динамічною ринковою структурою, що стрімко розвивається.

До найпоширенішої патології, що вражає кістково-м'язову систему людини, належить деформуючий остеоартроз (ДОА) [1, 3, 6, 9]. За даними ВООЗ дегенеративно-дистрофічні захворювання суглобів складають близько 80% всіх патологій суглобів, а 37% хворих, які знаходяться на стаціонарному лікуванні з приводу патологій кістково-м'язової системи, страждають на ДОА. Особливе занепокоєння у спеціалістів викликає зростання захворюваності на ДОА серед осіб середнього та навіть молодшого віку, внаслідок чого суспільство втрачає працездатних громадян, а національна економіка зазнає значних збитків. Вітчизняні спеціалісти прогнозують поступове зростання захворюваності і розповсюдженості ДОА серед населення України. В умовах жорсткого дефіциту коштів, що має місце у національній системі охорони здоров'я, питання ефективного та економічно раціонального лікування ДОА набуває важливого соціального значення [3].

У 2008 р. було опубліковано перше міжнародне керівництво по лікуванню остеоартритів колінних та тазостегнових суглобів, який було створено після широкого обговорення в світлі проблеми безпеки НПЗЗ [14]. В розробці рекомендацій взяли участь 11 ревматологів шести країн світу. Першим з 25 пунктів документа була рекомендація щодо застосування комплексного лікування ДОА з використанням фармакологічних і нефармакологічних методів.

Сучасні методи терапії суглобів і хребта пропонують застосовувати хондропротекторні препарати помірної сили дії в комбінації з нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ). За даними літератури та аналізу ринку до найбільш перспективної групи препаратів, що використовуються

при консервативному лікуванні ДОА, належать хондропротектори [1-3, 7-15].

Нерідко розвиток остеоартрозу супроводжується сильним болем. Ситуація ускладнюється тим, що НПЗЗ при самостійному застосуванні прискорює руйнування сполучних тканин взагалі та в особливості гіліанового хряща [3]. Тому самостійне застосування НПЗЗ протягом тривалого часу є небезпечним для здоров'я хворих на остеоартроз (ОА), у яких суглоб вже деформований. Фармакотерапія захворювань опорно-рухової системи повинна носити комплексний характер.

Всі лікарські засоби для лікування ОА класифікують на:

- симптоматичні засоби швидкої дії: НПЗЗ, анагететики, міорелаксанти та глюкокортикоїди (застосовуються внутрішньосуглобово і периартикулярно);
- симптоматичні препарати уповільненої дії: глюкозаміни, хондроїтину сульфат, комбіновані препарати гіалуронової кислоти, стронцію ранелат, рослинні екстракти.

Симптоматичні засоби швидкої дії чинять вплив на клінічні симптоми захворювання.

Препарати другої групи характеризуються більш повільним розвитком клінічного ефекту та збереженням його після закінчення лікування, а їх дія направлена на вповільнення темпів прогресування ДОА, стабілізацію структурних змін в гіаліновому хрящі (структурно-модифікуюча дія) [4, 6].

У сучасній схемі лікування ДОА та інших захворювань суглобів та хребта важливе місце відводиться хондропротекторам [5].

Хондропротектори — це лікарські засоби, що покращують метаболізм хряща та проявляють протизапальну дію. Анаболічна дія хондропротекторів пов'язана зі стимуляцією синтезу протеогліканів у хондроцитах. Окрім того хондропротектори знижують активність лізосомальних ферментів і цим самим гальмують катаболічні процеси в хрящі.

Лікарські засоби на основі хондропротекторів збільшують резистентність хондроцитів до дії протизапальних цитокінів, активізують метаболічні

Препарати на основі глюкозаміну та хондроїтину сульфату

Торгова назва препарату	Міжнародна непатентована назва	Фірма виробник	Форма випуску
Дона®	Глюкозамін	Rottapharm	Порошки/гранули
Дона®	Глюкозамін	Rottapharm Італія	Розчин для ін'єкцій, амп. 1 мл
Артрон® флекс	Глюкозамін	Unipharm (США)	Табл. п/о 750 мг, фл., №60
Флекс —а-мін™ комплекс	Глюкозамін	NBTY (США)	Табл. п/о, №30
Флекс —а-мін™	Глюкозамін	NBTY (США)	Капс. 1000 мг №60
Остеоартризі актив Остеоартризі макс	Глюкозамін	N.Kapharma pharmaceuti cals export (Австралія)	Табл. п/о №60
Терафлекс	Глюкозамін + ібупрофен + хондроїтин сульфат	Bayer Consumer Care (Швейцарія)	Капс. №60, капс. №120
Терафлекс	Глюкозамін + камфора + м'ята перцева + хондроїтин сульфат	Bayer Consumer Care (Швейцарія)	Крем-туба 28,4 г, крем-туба 56,7 г
Артрон® триактив форте	Глюкозамін + хондроїтин сульфат	Unipharm (США)	Табл. п/о фл., №30
Терафлекс	Глюкозамін + хондроїтин сульфат	Bayer Consumer Care (Швейцарія)	Капс. №60, №120
Артрон® Комплекс	Глюкозамін + хондроїтин сульфат	Unipharm (США)	Табл. п/о фл., №30, №60
Хондроїтин Комплекс	Глюкозамін + хондроїтин сульфат	Фітофарм ОАО (Україна)	Капс. №30
Протекон	Глюкозамін + хондроїтин сульфат	Synmedic (Індія)	Табл. п/о фл., №60
Остеаль	Глюкозамін + хондроїтин сульфат	N.Kapharma pharmaceuticals export (Австралія)	Табл. п/о фл., №30, №90
Хондразамін	Глюкозамін + хондроїтин сульфат	Минскінтер капс (Беларусь)	Капс. №60
Артрон® триактив	Глюкозамін + метилсульфонілметан + хондроїтин сульфат	Unipharm (США)	Табл. п/о Фл., №30, №60
Хондрасил	Диметилсульфоксид + хондроїтин сульфат	Фармак ОАО (Україна, Київ)	Мазь, туба 30 г
Хондроксид®	Хондроїтин сульфат	Стада-Нижфарм (Німеччина-Росія)	Мазь, туба 30
Хондроксид®	Хондроїтин сульфат	Стада-Нижфарм (Німеччина-Росія)	Гель туба 30 г
Хондроїтин	Хондроїтин сульфат	Фітофарм ОАО (Україна)	Емульгель туба 30 г, 25 г
Струкнотин	Хондроїтин сульфат	Технолог ЗАО (Україна, Умань)	Капс. 340 мг, Контейнер №40

процеси в хрящовій тканині та створюють передумови для формування стійкого хряща. Відмінною особливістю цих препаратів є час настання ефекту (через 2-8 тижнів від початку лікування) та збереження його протягом 2-3 місяців по закінченню курсу лікування [1, 2].

Основними хондропротекторами є глюкозамін і хондроїтину сульфат. Вони є натуральними компонентами суглобового хряща, входять до складу протеогліканів і глікозаміногліканів хрящової тканини.

Глюкозамін — природний аміномоноцукор, який в організмі синтезується у вигляді глюкоз-

амін 6-фосфату. Глюкозамін, як попередник, необхідний для синтезу багатьох глюкозаміноглі-

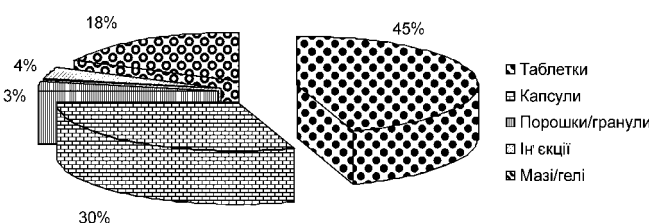


Рис. 1. Розподіл асортименту хондропротекторів, представлених на ринку України.

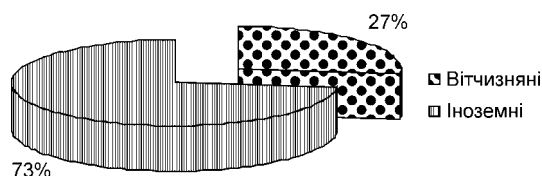


Рис. 2. Розподіл фармацевтичного ринку хондропротекторів серед виробників лікарських засобів.

канів: гіалуронової кислоти, гепарину сульфату, кератину сульфату, гіалуронану та ін. Він проявляє протизапальну дію, бере участь у процесах формування шкірного покриву, кісткової тканини, синовіальної рідини і слизових оболонок, перешкоджає утворенню вільних радикалів, пригнічує активність лізосомальних ферментів, знижує рівень ІЛ-1 синовіальної рідини [6].

Фармакологічним і клінічним дослідженням глюкозамінів присвячена значна кількість наукових робіт. Вагомий внесок у розробку та дослідження ефективності вітчизняних препаратів хондропротекторної дії зроблений вченими Національного фармацевтичного університету у співпраці з науковцями різних медичних закладів [5]. У подальшому цей факт мав значний вплив на формування асортименту вітчизняних препаратів хондропротекторів на фармацевтичному ринку України.

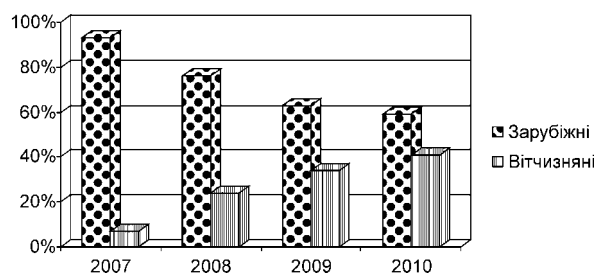


Рис. 3. Співвідношення часток ринку лікарських засобів хондропротекторів у складі м'яких лікарських форм вітчизняних та зарубіжних виробників.

ропротекторів на фармацевтичному ринку України.

Вітчизняний ринок хондропротекторів є динамічною ринковою структурою, що стрімко розвивається. Так, встановлено, що до 2005 р. монополні позиції на вітчизняному ринку хондропротекторів займали препарати закордонного виробництва. Поява хондропротекторів вітчизняного виробництва привела до суттєвих якісних і кількісних змін на фармацевтичному ринку країни. За даними 2010 р. на препарати вітчизняного виробництва припадало вже більше 25% всього асортименту препаратів хондропротекторів (табл.) [5].

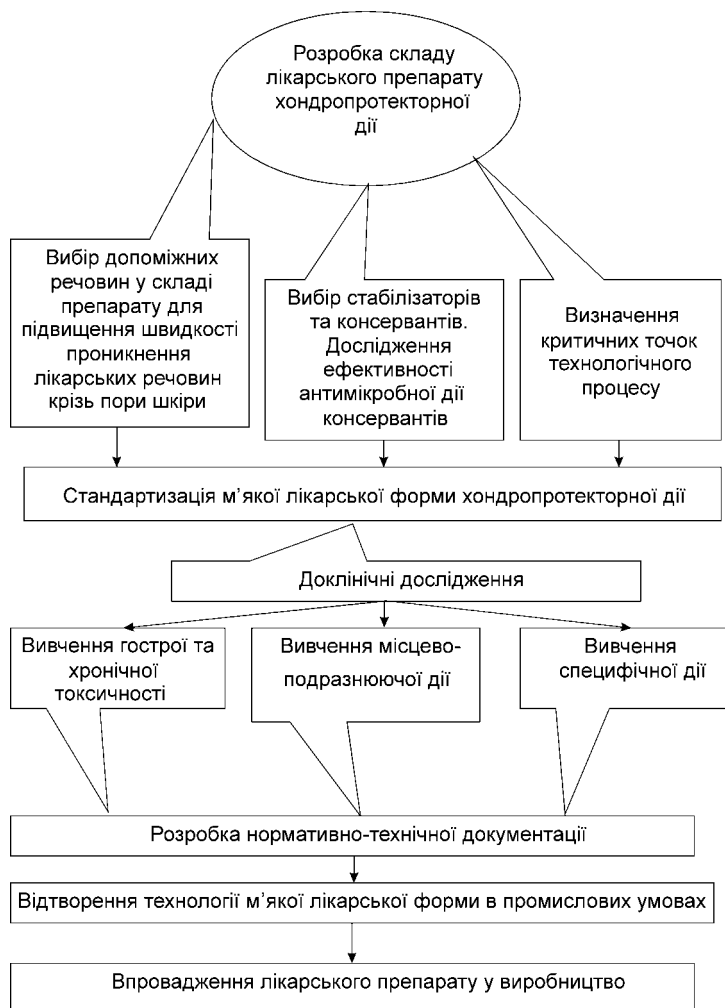


Рис. 4. Алгоритм досліджень зі створення м'якої лікарської форми хондропротекторної дії.

Зважаючи на широкий асортимент хондропротекторів на українському ринку та домінуюче представництво зарубіжних препаратів (рис. 1), доцільно провести аналіз ситуації, що склалась, для визначення шляхів вирішення проблеми забезпечення доступними ефективними ліками хворих на ДОО.

На теперішній час населення України препаратами хондропротекторами забезпечує 11 фармацевтичних компаній. Лише 3 з них є виробниками України (рис. 2).

Існуючі докази структурно-модифікуючої дії хондройтину сульфату та глюкозаміну дають підґрунтя для створення комбінованого лікарського засобу для лікування ДОО.

Як видно з діаграми, поява у 2007 р. на ринку вітчизняних препаратів внесла суттєві зміни в розподіл пропозицій по лікарських засобах хондропротекторної дії у м'яких лікарських формах. Якщо у 2007 р. кількість пропозицій лікарських препаратів (ЛП) у формі мазей вітчизняних виробників на основі хондройтину сульфату становила 6,6%, а зарубіжних — 93,4%, то з кожним роком частка ринку хондропротекторних вітчизняних препаратів у м'яких лікарських формах збільшувалась

та досягла у 2010 р. 41%. Частка зарубіжних препаратів у м'яких лікарських формах за цей період зменшилась до 59%.

Так як вартість ЛП вітчизняних виробників значно нижча в порівнянні з зарубіжними лікарськими засобами, можна зробити висновок про наявність тенденції до підвищення економічної доступності препаратів хондропротекторів.

Зазначена тенденція має важливе соціальне значення, враховуючи той факт, що хондропротектори застосовуються хворими протягом тривалого періоду.

Таким чином, для подальшого розвитку ринку хондропротекторів та збільшення їх асортименту доцільно продовжити створення нових вітчизняних лікарських засобів хондропротекторної дії.

На кафедрі аптечної технології ліків проводиться робота з розробки складу та технології нових лікарських препаратів на основі субстанцій хондропротекторної дії та НПЗЗ у різних лікарських формах.

На теперішній час розроблено алгоритм досліджень (рис. 4), розпочато вивчення фізико-хімічних властивостей діючих речовин та визначення складу лікарських препаратів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Алексеева Л.И. // *Рус. мед. журн.* — 2000. — Т. 8, №9. — С. 377-388.
2. Алексеева Л.И. // *Рус. мед. журн.* — 2002. — Т. 10, №22. — С. 996-1003.
3. Грунтовський Г.Х., Леонтьєва Ф.С., Туляков В.О. // *Клінічна фармація.* — 2004. — Т. 8, №4. — С. 31-35.
4. Зупанець І.А., Туляков В.О. // *Клінічна фармація.* — 2004. — Т. 8, №2. — С. 49-52.
5. Зупанець І.А., Попов С.Б., Отрішко І.О. // *Клінічна фармація.* — 2004. — Т. 7, №4. — С. 24-27.
6. Панфилова Г.Л., Зарецкая Г.М. // *Фармаком.* — 2008. — №4. — С. 115-123.
7. Черних В.П., Зупанець І.А., Шебеко А. та ін. // *Вісник фармакол. та фармації.* — 2008. — №4. — С. 40.
8. Чичасова Н.В. // *Рус. мед. журн.* — 2003. — Т. 11, №23. — С. 1277-1280.
9. Altman R.D., Hochberg M.C., Murphy W.A.Jr. et al. // *Osteoarthritis Cart.* — 1995. — Vol. 3. — P. 3-70.
10. Bellmy N., Buchanan W., Goldsmith C. et al. // *J. Rheumatol.* — 1988. — Vol. 15. — P. 1833-1840.
11. Byron C.R., Orth M.W., Venta P.J. // *Am. J. Vet. Res.* — 2003. — Vol. 64 (6) — P. 666-671.
12. De los Reyes G.C., Koda R.T., Lien E.J. // *Prog. Drug. Res.* — 2000. — Vol. 55. — P. 81-103.
13. Dieppe P.A., Kippel K. // *Rheumol.* — 1994. — Vol. 2. — P. 81-88.
14. Leeb B.F., Schweizer M., Montag K. et al. // *J. Rheumatol.* — 2000. — Vol. 27. — P. 205-211.
15. Mc. Alindon T.E., La Valley M.P., Gulin J.P. // *JAMA.* — 2000. — Vol. 283. — P. 1469-1475.
16. Noack W., Ficher M., Forster K.K. et al. // *Osteoarthritis Cart.* — 1994. — Vol. 2. — P. 51-59.
17. Richy F., Bruyere O., Ethgen O. et al. // *Arch. Intern. Med.* — 2003. — Vol. 163. — P. 1514-1522.
18. Zhang W., Moskowitz R., Nuki G. et al. // *Osteoarthritis Cart.* — 2008. — Vol. 16(2). — P. 137-162.

УДК 615.454.1 : 339.13 : 615.262.1

ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ РЫНКА ПРЕПАРАТОВ ХОНДРОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ

И.А.Мищенко, А.И.Тихонов, А.В.Доровской

Проанализированы и представлены исследования отечественного рынка хондропротекторов как перспективной группы препаратов, применяемых для консервативного лечения деформирующего остеоартроза. Отечественный рынок препаратов — это динамичная, стремительно развивающаяся структура.

UDC 615.454.1 : 339.13 : 615.262.1

THE INFORMATION ANALYTICAL RESEARCH OF THE PHARMACEUTICAL MARKET OF MEDICINES WITH THE CHONDROPROTECTIVE ACTION

I.O.Mishchenko, O.I.Tikhonov, O.V.Dorovskoy

The research of the domestic pharmaceutical market of medicines with the chondroprotective action as a promising group of medicines for conservative treatment of deformation osteoarthritis have been analyzed and presented. The domestic market of chondroprotective medicines is a dynamic market structure, which is impetuously developed.

Рекомендована д.ф.н., професором З.М.Мнушко

УДК 615. 1:338.5:338.24

ОБГРУНТУВАННЯ ОРГАНІЗАЦІЙНОЇ СТРУКТУРИ УПРАВЛІННЯ СИСТЕМОЮ ОЦІНКИ ТЕХНОЛОГІЙ В ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я ТА ФАРМАЦІЇ

К.Л.Косяченко

Національний фармацевтичний університет

Доведена доцільність організації вітчизняної системи оцінки медичних технологій з метою підвищення ефективності управлінських рішень в охороні здоров'я. Обгрунтовано створення Державного Регуляторного комітету з оцінки медичних технологій, у складі якого необхідно виділити три департаменти — якості та ефективності, документації та інформації, епідеміологічної оцінки захворюваності, а також визначені їх функції та основні задачі. Запропонована схема процедури розгляду та прийняття рішень стосовно ефективності інноваційних технологій.

Постановка проблеми в загальному вигляді

За останні 30 років у багатьох країнах ЄС діють системи НТА (Health Technology Assest) або ОТЗ (оцінки технологій охорони здоров'я), спрямовані на обгрунтування різних рішень щодо медичних технологій: від визначення цін і розмірів компенсації витрат до встановлення нормативів медичної та фармацевтичної допомоги [1, 7, 9]. Система ОТЗ вперше була організована в Швеції у 80-х роках і з тих пір поширилась практично на всі країни Європи. Головна мета таких систем полягає в тому, щоб в результаті систематичного процесу оцінювання медичних технологій (МТ) надавати вищому керівництву органів державного управління охороною здоров'я та фармацією своєчасну, об'єктивну та достовірну інформацію, засновану на фактичних (реальних) даних, що характеризують співвідношення витрат на розробку МТ та їх ефективність від реалізації.

Аналіз останніх досліджень та публікацій

В Україні практично відсутні дослідження, присвячені науковому обгрунтуванню систем ОТЗ та їх впровадженню.

На теперішній час відбувається реформування вітчизняної системи державного управління відповідно до Указу Президента України 1085/2010 "Про оптимізацію системи центральних органів виконавчої влади". Тому дослідження структури управління системи ОТЗ, спрямовані на підви-

щення ефективності державного управління, є своєчасними та актуальними.

Метою дослідження є наукове обгрунтування сучасної структури управління ОТЗ, визначення відповідних підрозділів та їх функціональних завдань.

Загальна методологія проведення дослідження

Головною ідеєю є те, що система ОТЗ повинна відігравати ключову роль у прийнятті *управлінських* рішень в охороні здоров'я та фармації, заснованих на даних доказової медицини [7, 8]. Слід зауважити, що без об'єктивних даних процеси розуміння, обгрунтування та реалізація МТ, ймовірно, будуть піддані негативному впливу політичних і відомчих чинників. Як результат — для таких МТ будуть характерні субоптимальні показники та неефективне використання ресурсів охорони здоров'я. Впровадження систем ОТЗ дає можливість тісно пов'язати вирішення актуальних потреб і завдань охорони здоров'я з інноваційними методиками МТ. Вітчизняне виробництво нових препаратів, що відносяться до основних лікарських засобів (ЛЗ), повинно заохочуватись шляхом стимулюючої політики ціноутворення та реімбурсації.

Викладення основного матеріалу дослідження

Аналіз досвіду країн ЄС з формування ефективної організаційної структури системи ОТЗ свідчить про різні підходи у вирішенні цього питання [2-6].

Основою структури є державний Регуляторний комітет, який в різних країнах виконує консультативні або регуляторні функції. Регуляторний комітет підпорядковується Міністру охорони здоров'я і функціонує у складі МОЗ, а також виконує такі функції та завдання: здійснює оцінку МТ на підставі доказової медицини, ефективності, якості та економічної доцільності; обгрунтовує необхідність розробок нових МТ і прогнозує можливість їх впровадження в Україні; бере участь у формуванні Державного реєстру лікарських засобів та у роботі тендерного комітету; здійснює експертну оцінку переліків препаратів (формуляр-

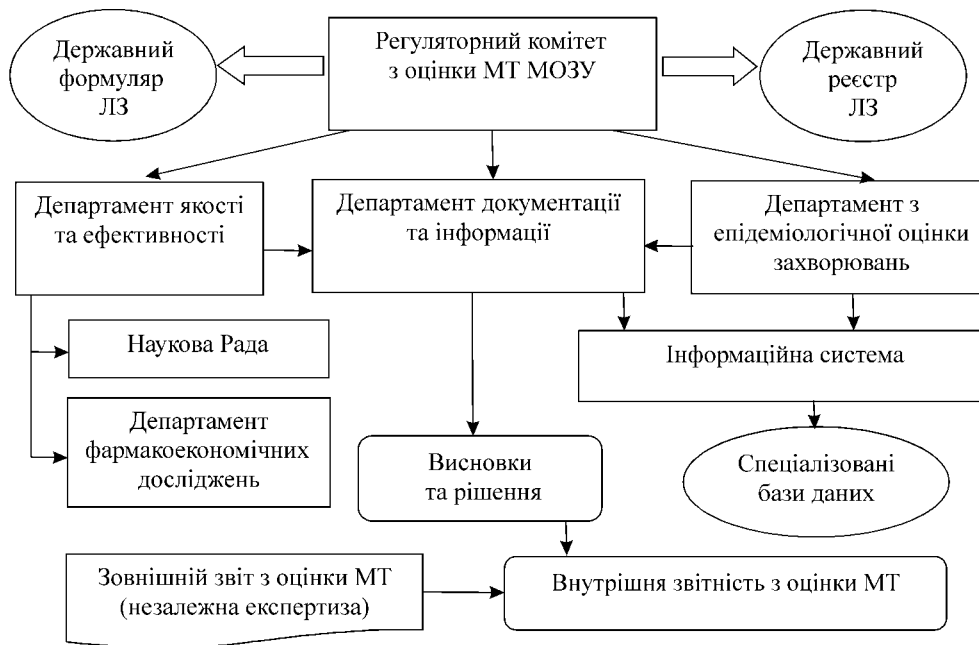


Рис. 1. Організаційна структура управління системою ОТЗ.

них, страхових та ін.) стосовно стандартів фармакотерапії згідно з Законом “Про загальнообов’язкове державне соціальне медичне страхування”.

Регуляторний комітет відповідальний за формування Національного переліку основних ЛЗ, включаючи референтні (еталонні) ціни на препарати, медичне обладнання та відповідні послуги. Цей орган бере участь у переговорах про формування державно регульованих цін на ЛЗ і реімбурсацію вартості фармацевтичної допомоги.

Регуляторний комітет через свої підрозділи формує інструкції з надання даних, на підставі яких формується звітна документація. Інші структури, що підпорядковуються Регуляторному комітету, відповідальні за складання та розповсюдження звітів і висновків.

Прийняття рішення в країнах ЄС підрозділяється на внутрішній процес — формування звіту відбувається всередині регуляторного органу та зовнішній — незалежний, за яким звіт надається зовнішніми організаціями, або змішана система, де висновок приймається на підставі зовнішнього і внутрішнього звітів.

Запропонована нами організаційна структура системи ОТЗ має включати в себе декілька підрозділів, які найбільш прийнятні для України (представлена на рис. 1).

Державний регуляторний комітет є центральним органом, що формує висновок про оцінку МТ та регулює інші підрозділи. До нього входять такі департаменти:

- Департамент якості та ефективності МТ здійснює разом з іншими установами оцінку якості, надає показники аналізу “вартість — ефективність” та якості життя пацієнта, оцінює економічну доцільність при застосуванні препа-

ратів, діагностичних, терапевтичних та оперативних методик;

- Департамент документації та інформації розробляє і впроваджує інформаційну систему, спеціалізовані бази даних, керівництва по лікуванню, формує остаточний звіт за ОТЗ;
- Департамент з епідеміологічної оцінки захворювань інформує громадськість та спеціалістів охорони здоров’я про епідеміологічну ситуацію в країні.

Доцільним є визначення основних завдань та функцій підрозділів Регуляторного комітету. Департамент якості та ефективності є державною структурою, яка, на нашу думку, повинна мати два підрозділи:

I. Наукову Раду, що складається з представників науково-дослідних організацій, практикуючих лікарів і громадських організацій. Основні завдання цієї Ради: оцінка даних, заснованих на доказах, що подаються для формування заключного звіту, яка робиться на підставі клінічних досліджень, оглядів літератури, досвіду застосування в інших країнах; формування стандартів медичної та фармацевтичної допомоги; затвердження національних переліків МТ; розробка висновків для формування заключного звіту ОТЗ.

II. Департамент фармакоеконімічних досліджень має виконувати низку основних завдань, а саме: оцінку фармакоеконімічних показників, що надаються для формування звіту з ОТЗ; розробку та оцінку протоколів проведення фармакоеконімічних досліджень; вивчення досвіду зарубіжних країн з питань фармакоеконімічних досліджень та їх впровадження; науково-практичну, методологічну, організаційну і координаційну діяльність з розробки фармакоеконімічних дослі-

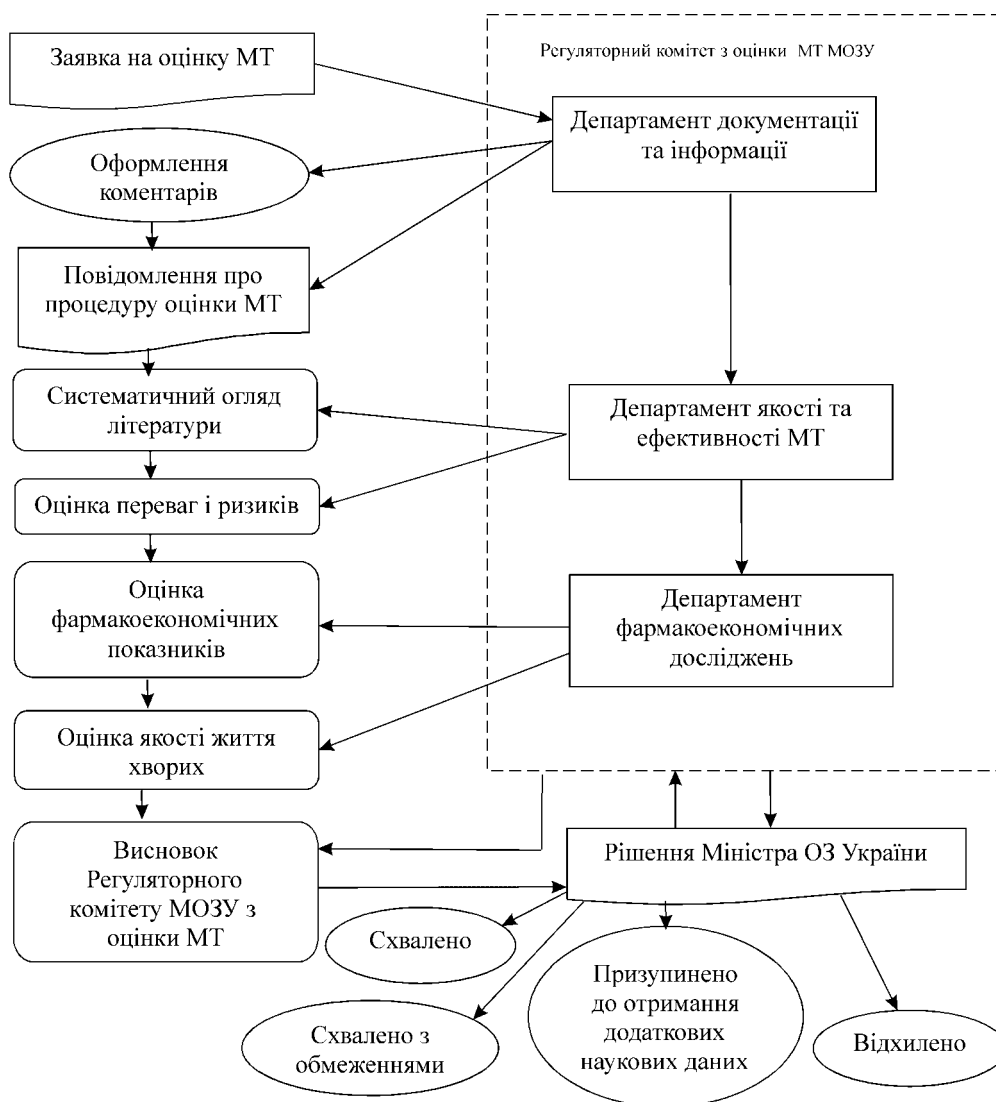


Рис. 2. Запропонована схема процедури розгляду та прийняття рішення щодо ефективності МТ.

досліджень та стандартів лікування; здійснювати оцінку реєстраційних документів нових оригінальних препаратів за показниками “вартість — ефективність” нового методу лікування та обґрунтування ціни препарату, а також нових генеричних препаратів з обґрунтуванням показників “мінімізації витрат курсу лікування”/DDD у порівнянні з референтними препаратами.

Департамент фармакоеконімічних досліджень повинен мати досить широке коло функцій, відповідно здійснювати низку додаткових завдань: експертизу матеріалів проведення фармакоеконімічних досліджень; розробку і подачу на затвердження проектів нормативних документів для суб’єктів, які проводять фармакоеконімічні дослідження матеріалів та порядку експертизи цих матеріалів; експертизу матеріалів з розробки лікарських засобів з метою визначення необхідності проведення фармакоеконімічних досліджень; збір, систематизацію, узагальнення та аналіз побічних реакцій у ході проведення фармакоеконімічних

досліджень та експертизу матеріалів перевірки, а також інформувати про них відповідні органи МОЗ України; фармакоеконімічне обґрунтування необхідності розробок нових препаратів та прогнозування потреби в них.

Департамент фармакоеконімічних досліджень повинен брати участь у розробці державного Реєстру лікарських засобів, переліку лікарських засобів, які можуть закуповуватися за бюджетні кошти, переліку лікарських засобів і виробів медичного призначення, ціни на які підлягають державному регулюванню, а також у роботі тендерного комітету та комітету з закупівель лікарських засобів та виробів медичного призначення і обладнання, які закуповуються за бюджетні кошти. Департамент повинен працювати у тісному зв’язку з Державною інспекцією з контролю якості лікарських засобів МОЗ України і використовувати дані цієї структури. Цей департамент повинен мати тісні зв’язки за напрямками діяльності з Державним експертним центром МОЗ України.

До основних завдань Департаменту документації та інформації відносяться: формування проміжного, попереднього та заключного звітів; розробка та впровадження інформаційної системи Регуляторного комітету; формування спеціалізованих баз даних.

Відповідно до зазначених завдань нами була запропонована схема процедури подачі документів для розгляду та формування звітів ОТЗ (рис. 2).

На підставі рекомендацій Наукової Ради цей підрозділ має формувати й оновлювати: Державний формуляр лікарських засобів; Національний перелік вітчизняних та імпортованих основних ЛЗ і виробів медичного призначення, ціни на які підлягають державному регулюванню; перелік лікарських засобів, які можуть закуповуватися за бюджетні кошти; перелік препаратів, що підлягають страховому покриттю.

До структурних підрозділів Регуляторного комітету має відноситись Департамент з епідеміологічної оцінки захворювань, що повинен інформувати громадськість і фахівців охорони здоров'я про епідеміологічну ситуацію в країні.

Таким чином, до основних напрямків реформування вітчизняної охорони здоров'я та фармацевтичної системи ОТЗ відповідно до запропонованої організаційної структури управління. Це дозволить здійснити відбір, підтримку та впровадження ефективних МТ, зокрема, пов'язаних з вітчизняним виробництвом доступних основних ліків.

ВИСНОВКИ

1. Обґрунтовано доцільність організації вітчизняної системи ОТЗ з метою підвищення ефективності управлінських рішень з впровадження нових МТ.

2. У процесі реформування державного управління системи охорони здоров'я та фармацевтичної системи створити Регуляторний комітет з оцінки МТ у складі якого виділити наступні департаменти: якості та ефективності, документації та інформації, епідеміологічної оцінки захворювань.

3. Згідно з визначеними функціями та основними завданнями Регуляторного комітету з оцінки МТ та його структурних підрозділів запропонована схема процедури розгляду та прийняття рішень щодо ефективності інноваційних технологій.

ЛІТЕРАТУРА

1. Как добиться большей практической значимости оценок технологий здравоохранения? / С. Соренсон, М. Драммонд, Р. Бузе, Ф. Б. Кристенсен / Системы здравоохранения — здоровье и благосостояние: Матер. науч.-практ. конф. — Таллинн, 2008. — 42 с.
2. Anell A. // *Eur. J. of Health Economics*. — 2004. — Vol. 5. — P. 28-35.
3. Busse R. // *Intern. J. of Health Technol. Assessment*. — 2002. — Vol. 18. — P. 361-422.
4. Draborg E. // *Intern. J. of Technol. Assessment in Health Care*. — 2005. — Vol. 21. — P. 89-95.
5. Drummond M. *Health*. — London: London School of Economics, 2006. — 211 p.
6. Hoffman B. // *Intern. J. of Technol. Assessment in Health Care*. — 2002. — Vol. 18. — P. 675-689.
7. Hutton J. // *International J. of Technol. Assessment in Health Care*. — 2006. — Vol. 21. — P. 10-18.
8. Shepherd J. // *Intern. J. of Technol. Assessment in Health Care*. — 2007. — Vol. 23. — P. 405-413.
9. Sorenson C. *National Pharmaceutical Council*. — Arlington, 2007. — 35 p.

УДК 615.1:338.5:338.24

ОБОСНОВАНИЕ ОРГАНИЗАЦИОННОЙ СТРУКТУРЫ УПРАВЛЕНИЯ СИСТЕМОЙ ОЦЕНКИ ТЕХНОЛОГИЙ В ЗДРАВООХРАНЕНИИ И ФАРМАЦИИ

К.Л.Косяченко

Доказана целесообразность организации отечественной системы оценки медицинских технологий с целью повышения эффективности управленческих решений в здравоохранении. Обосновано создание Государственного Регуляторного комитета по оценке медицинских технологий, в составе которого необходимо выделить три департамента — качества и эффективности, документации и информации, эпидемиологической оценки заболеваемости, а также определены их функции и основные задачи. Предложена схема процедуры рассмотрения и принятия решений относительно эффективности инновационных технологий.

UDC 615.1:338.5:338.24

GROUNDING OF THE ORGANIZATIONAL STRUCTURE OF MANAGEMENT OF THE TECHNOLOGIES ASSESSMENT SYSTEM IN HEALTH PROTECTION AND PHARMACY

K.L.Kosyachenko

Expedience of organization of the home system of medical technologies assessment with the target of administrative decisions efficiency in the health protection has been proven. The creation of the Statutory Regulator Committee in medical technologies assessment has been grounded, in its composition it is necessary to organise three departments — quality and efficiency, document and information, epidemiological estimation of morbidity. Their functions and basic tasks have been also determined. The procedure of consideration and decision-making in relation to efficiency of innovative technologies has been offered.

Рекомендована д.ф.н., професором О.В.Посилкіною

УДК 65 : 661.12

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО УПРАВЛІННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНИМИ ВІДХОДАМИ НА РІЗНИХ РІВНЯХ ВЛАДИ

Р.В.Сагайдак-Нікітюк

Національний фармацевтичний університет

Стаття присвячена управлінню відходами фармацевтичної галузі на різних рівнях влади. Проаналізовані напрямки підвищення екологічної безпеки на макро-, мезо- і мікрорівнях. Розглянуті основні інституціональні органи державного управління у сфері поводження з фармацевтичними відходами. Проаналізовано компетенції певних державних органів відносно поводження з відходами. Розроблені функції логістичного управління фармацевтичними відходами на всіх рівнях влади (національному, регіональному та мікрорівні).

На теперішній час в Україні гостро постає проблема поводження з фармацевтичними відходами, що викликано особливостями як фармацевтичної галузі, лікарських засобів (ЛЗ), виробів медичного призначення (ВМП), парафармацевтичної продукції (ПФП) і лікувальних косметичних засобів (КЗ), так і відходів, які утворюються в процесі їх розробки, виробництва і споживання. Наприклад, при створенні ЛЗ з 10000 речовин обирають одну, яка в подальшому буде використовуватися. В процесі виробництва супозиторіїв в середньому утворюються такі відходи: некондиційні супозиторії — 1,17 кг/добу, відходи пакувальних матеріалів — 1,3 кг/добу, допоміжні матеріали для санітарно-гігієнічної підготовки виробництва — 1,4 кг/добу. На стадії реалізації фармацевтичної продукції в 2009 р. в Україні відповідно до приписів Державної інспекції з контролю якості ЛЗ заборонено реалізацію 1311 серій ЛЗ. На стадії кінцевого споживання фармацевтичної продукції щодня утворюється в розрахунку на одного пацієнта така кількість відходів у розвинутих країнах світу (США, Японія, Швеція): в лікарнях — 3,2 кг/добу, поліклініках — 2,3 кг/добу; у приватних санаторіях — 1,4 кг/добу, лабораторіях — 0,2 кг/добу; в Україні — в лікарнях до 5 кг/добу, з яких приблизно 0,3 кг/добу є інфекційними відходами [2-4].

Матеріали та методи

Управління в сфері охорони навколишнього природного середовища (НПС) являє собою суспільні відносини, що регулюються правовими нормами, в яких реалізується діяльність державних органів, органів місцевого самоврядування, суспільних об'єднань, спрямованими на охорону НПС, екологічну безпеку юридичних і фізичних осіб, дотримання екологічного законодавства, попередження екологічних правопорушень і захист екологічних прав громадян [4, 8-10]. Метою управління охороною НПС є реалізація законодавства, контроль за дотриманням екологічної безпеки, забезпечення проведення ефективних і комплексних заходів з охорони НПС завдяки виконанню державними та іншими органами певних екологічних функцій, які, в свою чергу, регулюються законами, кодексами і постановами Уряду України, санітарними та будівельними нормами і правилами, стандартами і технічними умовами, нормами та правилами обігу небезпечних речовин і роботи на небезпечних об'єктах та іншими відомчими документами [1-10].

Аналіз літературних джерел показав, що на теперішній час в Україні гостро постає проблема побудови наскрізного механізму управління фармацевтичними відходами [1-10]. Метою дослідження є розробка науково-практичних підходів до управління відходами фармацевтичної галузі на засадах логістики на всіх рівнях влади.

Результати та їх обговорення

Органи управління в сфері поводження з відходами — це юридично відокремлені державні та суспільні інституції, органи самоврядування, уповноважені здійснювати організаційно-розпорядницькі, координаційні, консультативні, організаційно-експертні, контрольні та інші функції в сфері забезпечення екологічної безпеки, охорони НПС і здоров'я та життя людей [4].

Основними інституціональними органами державного управління в сфері поводження з фарма-

цвітничими відходами є Президент України, Верховна Рада (ВР) України, Кабінет Міністрів України, Міністерство з питань надзвичайних ситуацій України, Міністерство охорони здоров'я України, Міністерство промислової політики України, Міністерство охорони НПС України, Міністерство юстиції України, Головна державна інспекція захисту рослин, Рада національної безпеки і оборони України, Державна санітарно-епідеміологічна служба України (СЕС), Академія медичних наук, органи місцевих адміністрацій та місцевого самоврядування. Аналіз компетенцій певних державних органів, які здійснюють управління поводженням з фармацевтичними відходами [4].

Таким чином, на підставі проведених досліджень літературних джерел і аналізу діяльності органів влади і провідних фармацевтичних підприємств зроблено висновок, що функції логістичного управління фармацевтичними відходами повинні здійснюватися на всіх рівнях влади — національному, регіональному і місцевому.

Функціями управління фармацевтичними відходами на макрорівні є створення умов оптимізації поводження з відходами в законодавчій, інформаційній і економічній сферах; розробка відповідної нормативної і законодавчої бази; розробка програм з екологізації фармацевтичної галузі; контроль і аналіз екологічної ситуації на макрорівні; розробка державної політики охорони природи та природокористування; розробка державних норм, ставок і коефіцієнтів оподаткування, спрямованих на екологічну безпеку держави; затвердження переліку небезпечних відходів; впровадження ресурсозберігаючих і екологічно безпечних технологій переробки відходів з метою одержання з них вторинної сировини, паливно-енергетичних ресурсів; забезпечення організаційно-економічних засад у сфері поводження з відходами; залучення позабюджетних джерел фінансування системи обігу з відходами; державний нагляд і контроль за виконанням законодавчих і нормативних актів в сфері утворення, використання, знешкодження та видалення відходів; послуги з розробки планів і програм щодо управління відходами, послуги з економічного аналізу та наукових досліджень у сфері утворення, використання (утилізації), знешкодження та видалення відходів; розробка прогнозів утворення, використання (утилізації) і знешкодження відходів; організація фундаментальних досліджень у сфері ресурсвикористання та екології, пов'язаних з відходами.

На мезорівні до функцій управління фармацевтичними відходами належать такі: контроль і аналіз економічних ситуацій в регіоні; розробка регіональної політики охорони природи та природокористування; організація контролю за відходами; організація контролю за первинним обліком утворення, збирання, обробки, утилізації

та видалення відходів; коригування норм і нормативів відходів з урахуванням специфіки регіону; введення спеціальних податків за вивезення відходів на полігон твердих побутових відходів (ТПВ); управління процесами використання відходів виробництва; управління процесами транспортування та складування відходів; розробка систем мотивації в сфері природокористування (зниження енерго- та матеріаломісткості, освоєння альтернативних джерел енергії тощо); визначення розміру платежів за розміщення відходів; організація програм зі збору вторсировини; підтримка економічної самостійності програм збору вторсировини (через розвиток ринку вторинних матеріалів, підприємств з переробки відходів); стимулювання додаткового попиту на вторсировину; організація та сприяння створенню спеціалізованих підприємств зі збору, обробки, утилізації та видалення відходів; узгодження місць розміщення підприємств з переробки відходів; створення інформаційно-аналітичних систем і баз даних про обсяги відходів та поводження з ними; безвідсоткові кредити суб'єктів фармацевтичної галузі (СФГ); акумулювання коштів, які надійшли до бюджету (платежі за забруднення НПС, штрафи тощо); розробка показників екологічного рейтингу СФГ; розробка ставок оподаткування залежно від величини рівня екологічного рейтингу СФГ; інспекція СФГ; розробка системи екологічного страхування СФГ; детальна інвентаризація утворення, збору, переробки і захоронення відходів, полігонів ТПВ для виявлення додаткових сировинних ресурсів і оцінки впливу цих місць на навколишнє середовище і здоров'я людей; установлення науково обґрунтованих тарифів за збір, транспортування і захоронення відходів; жорсткість системи контролю несанкціонованих полігонів ТПВ і створення умов, що виключають можливість їхньої появи; розробка інформаційних систем, створення баз даних, в т. ч. автоматизованих, пов'язаних з відходами; координування діяльності органів управління та СФГ щодо зменшення утворення відходів, ефективного використання та безпечного їх видалення; видання дозволів (ліцензування) у сфері збирання, транспортування, обробки, використання (утилізації) та видалення відходів; пред'явлення вимог до виробників відходів; накладання санкцій на виробників відходів за порушення законодавства щодо відходів; створення фондів для фінансування робіт, скерованих на зменшення утворення, ефективне використання та безпечне видалення відходів; надання консультативно-інформаційних послуг з питань, пов'язаних з управлінням відходами; організація і проведення сертифікації, технологічної підготовки виробництв, підготовки персоналу, забезпечення безпеки, проведення санітарно-епідеміологічних заходів, пов'язаних з відходами; організація і проведення сертифікації та

атестації виробництв, пов'язаних з утворенням та поведженням з відходами; організація технологічної підготовки виробництв для знешкодження, обробки, використання (утилізації) чи видалення відходів.

Функціями управління фармацевтичними відходами на мікрорівні є впровадження програм контролю за відходами; управління процесами зберігання, транспортування та утилізації відходів; розрахунок припустимих обсягів відходів; складання звітів стосовно відходів; сплата коштів за відходи; сортова заготівля відходів; мінімізація витрат на перевезення відходів від місць збирання до місць утилізації та/або захоронення; мінімізація витрат на складування відходів; своєчасне видалення, знешкодження та захоронення відходів, які не можуть бути утилізовані; впровадження системи екологічного рейтингу виробництва; впровадження заходів з мінімізації відходів (удосконалення технології, нове обладнання тощо); впровадження екологічного страхування; оптимізація мар-

шрутів руху відходів; створення системи контролю, що дозволяє виявити втрати матеріальних ресурсів і забруднення НПС.

До актуальних питань екологічного управління на регіональному рівні належать висока можливість ризику техногенних катастроф, пов'язаних зі спрацюванням обладнання, недосконалою технологією тощо; розширення площ полігонів твердих побутових відходів; погіршення стану повітря, земельних ресурсів та водного басейну, збільшення обсягу відходів фармвиробництва.

ВИСНОВКИ

1. Проаналізовано стан управління фармацевтичними відходами в Україні порівняно з іншими країнами.

2. Проаналізовані основні інституціональні органи державного управління в сфері поведження з фармацевтичними відходами та їх компетенції.

3. Розроблено функції логістичного управління фармацевтичними відходами на всіх рівнях влади (національному, регіональному та мікрорівні).

ЛІТЕРАТУРА

1. Калиниченко П.А. // *Екол. право.* — 2003. — №2. — С. 55-59.
2. Останина Н.В., Кузнецова Е.М., Очеретяная Н.Н. и др. *Проблемы, связанные с уничтожением некачественных лекарственных препаратов в Украине / Сотрудничество для решения проблемы отходов: тез. докл. конф. с междунар. участием.* — Х., 2004. — С. 227-229.
3. Попович О.Р., Ятчишин Ю.Й., Мальований М.С. та ін. // *Вісник Нац. університету "Львівська політехніка".* — 2008. — №622. — С. 60-64.
4. Сагайдак-Никитюк Р.В. *Логістика управління відходами фармацевтичної галузі: монографія.* — Х.: ППВ "Нове слово", 2010. — 290 с.
5. Commoner B. *Zeroing out dioxin in the Great Lakes: within our reach.* — N.Y.: Queens College, Center for the Biology of Natural Systems, 1996. — 138 p.
6. Czuczwa M. Jean. // *Sci.* — 1984. — №5. — P. 226.
7. Ferguson Wade C. // *NAPM Insights.* — April. — 1994. — P. 31.
8. Jeff M. // *NAPM Insights.* — April. — 1994. — P. 40.
9. Leibovitz H. // *NAPM Insights.* — March. — 1994. — P. 43.
10. Thomas M. Valerie, Spiro G. Thomas. *An estimation of dioxin emissions in the United States.* — N.J.: Princeton University, Center for Energy and Environmental Studies, 1994. — 285 p.

УДК 65 : 661.12

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К УПРАВЛЕНИЮ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИМИ ОТХОДАМИ НА РАЗНЫХ УРОВНЯХ ВЛАСТИ

Р.В.Сагайдак-Никитюк

Статья посвящена управлению отходами фармацевтической отрасли на разных уровнях власти. Проанализированы направления повышения экологической безопасности на макро-, мезо- и микроуровнях. Рассмотрены основные институциональные органы государственного управления в сфере обращения с фармацевтическими отходами. Проанализированы компетенции определенных государственных органов относительно обращения с отходами. Разработаны функции логистического управления фармацевтическими отходами на всех уровнях власти (государственном, региональном и микроуровнях).

UDC 65 : 661.12

MODERN APPROACHES TO THE MANAGEMENT OF PHARMACEUTICAL WASTES AT DIFFERENT LEVELS OF POWER

R.V.Sagaydak-Nikityuk

The article is devoted to the management of wastes in pharmaceutical industry at different levels of power. Directions of ecological safety increase have been analysed at macro-, meso- and microlevels. The basic institutional organs of state administration have been considered in the field of pharmaceutical wastes processing. The competence of definite state authorities has been analysed in relation to wastes processing. The functions of logistic management of pharmaceutical wastes have been developed at all of levels of power (national, regional and microlevels).

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

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

УДК 615.272.4: 615.451.1: 616.5-001.17

ВПЛИВ МАЗІ “ФІЛЕТОЛ” НА МОРФОСТРУКТУРУ ШКІРИ В УМОВАХ АСЕПТИЧНОЇ ТРАФАРЕТНОЇ РАНИ У ЩУРІВ

Ахмад Ібрагім Солейман, Ю.Б.Лар’яновська, О.В.Ткачова

Національний фармацевтичний університет

Наведені результати впливу мазі “Філетол” на морфоструктуру шкіри щурів в динаміці при моделюванні асептичної вирізаної трафаретної рани. Встановлено, що при місцевому застосуванні мазь “Філетол” сприяла виразному підсиленню контракції, збільшенню інтенсивності формування грануляційної тканини і прискоренню процесу епітелізації ранової поверхні. На 13-й день досліді під впливом препарату відбулося повне загоєння ран. За виразністю ранозагоювальної дії мазь “Філетол” випереджає відомі препарати порівняння — мазь “Вундехіл” та гель “Пантестин-Дарниця”.

Проблема лікування ран має багатовікову історію. Незважаючи на певні досягнення в цій області, актуальність проблеми зберігається і дотепер, що обумовлено ростом числа хворих з гнійними захворюваннями шкіри та м’яких тканин, а також гнійно-септичними післяопераційними ускладненнями. Загоєння ран шкіри та дефектів слизових оболонок є складним процесом, хронологія та кінцевий результат якого залежать від перебігу послідовних фаз, включаючи судинну реакцію, запалення, проліферацію клітин із закриттям дефекту грануляційною тканиною, контракцію та епітелізацію рани з ремоделюванням сполучної тканини [6-10].

Хоча арсенал методів та лікарських препаратів для лікування ран досить великий, але вузько-спрямована фармакологічна дія одних та недостатня ефективність інших є підґрунтям до пошуку нових ефективних препаратів, які чинять багатопрофільний коригуючий вплив на основні ланки ранового процесу: інфекцію, запалення, пошкодження тканин. На основі оптимально підібраних компонентів вченими НФаУ була створена нова комбінована мазь “Філетол”[®], яка містить три діючі компоненти — екстракт хлорофіліпту, етакридину лактат і декспантенол. Мазь

має помірну осмотичну активність (180%), що дозволить використовувати її при лікуванні ран та опіків як на I-й, так і на II-й фазах ранового процесу [1]. Метою даної роботи є дослідження морфоструктури шкіри на моделі трафаретної рани під впливом мазі “Філетол” у порівнянні з аналогами за лікарською формою, фармакологічною дією, показаннями до застосування — маззю “Вундехіл” і гелем “Пантестин-Дарниця”.

Матеріали та методи

Асептичну трафаретну рану відтворювали у білих нелінійних статевозрілих щурів масою 200-220 г. Для моделювання патології у наркотизованих тварин в асептичних умовах під трафаретом розміром 2×2 см² вирізали ділянку шкіри. Відразу після оперування на відкриту ранову поверхню тваринам накладали асептичну пов’язку з 3% розчином перекису водню. Після виходу тварин з наркозу їх рандомізували на 4-и групи: позитивний контроль (ПК), тварини якої не отримували лікування і групи тварин, яких лікували маззями “Філетол”, “Вундехіл” та гелем “Пантестин-Дарниця”. Мазі та гель наносили тонким шаром на рану та прилягаючі до рани ділянки в умовно-терапевтичній дозі 20 мг/см², яка повністю всмоктується в шкіру та достатньо її зволожує. Гістологічні показники впливу препаратів на стан трафаретної рани реєстрували на 7-й та 13-й день експерименту, для чого використовували по 6 тварин із кожної групи. Зразки тканин витинали з ділянки трафаретної рани та з прилеглих до неї ділянок здорової шкіри. Підготовку зразків до дослідження проводили за загальноприйнятими методиками [3].

Для зручності порівняння стану ранових дефектів шкіри тварин різних груп на мікропрепаратах визначали умовний ступінь виразності морфологічних ознак загоєння за бальною шкалою, в основу якої покладено метод В.В.Соколовського: ознака відсутня — 0 балів; слабо виражена — 1 бал; помірно виражена — 2 бали; виразна ознака — 3 бали

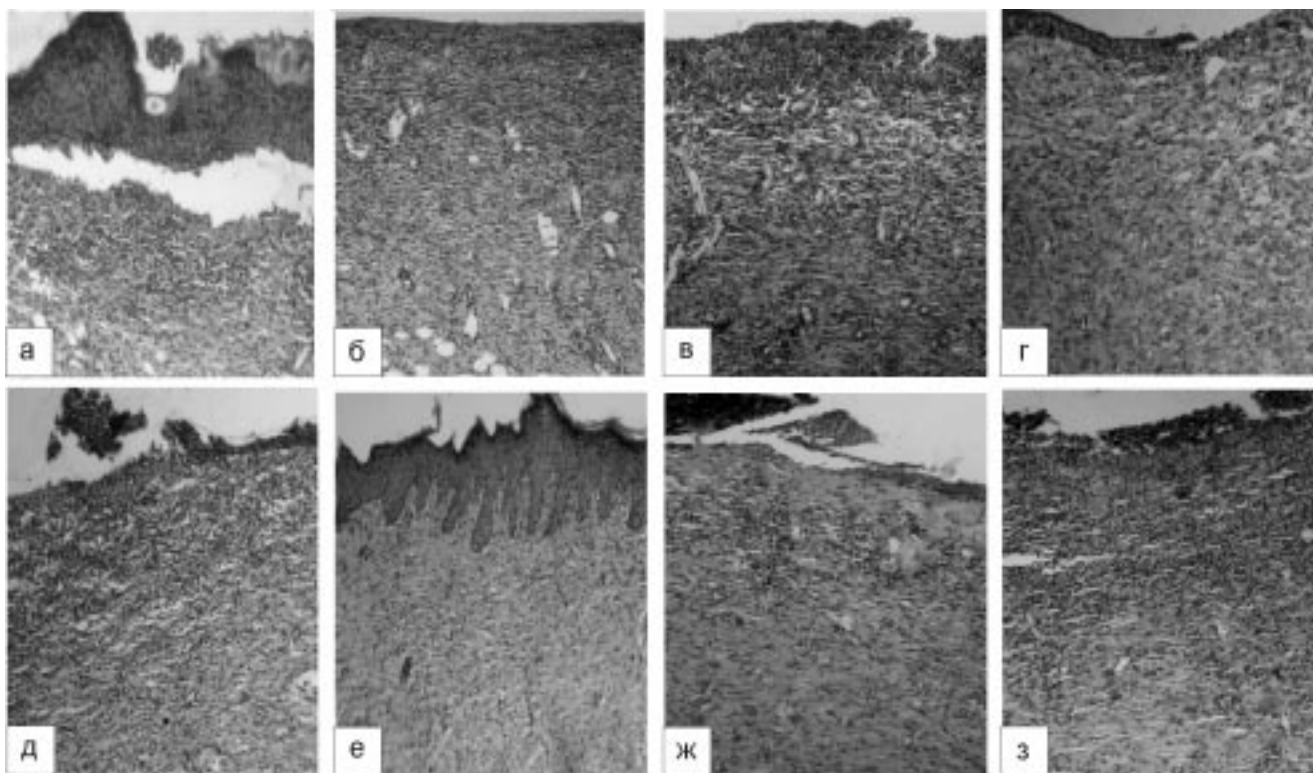


Рис. 1. Морфологічні показники динаміки загоєння повношарової трафаретної рани шкіри щурів. а — трафаретна рана щура на 7-й день з групи позитивного контролю; б — трафаретна рана щура на 7-й день лікування маззю “Філетол”; в — трафаретна рана щура на 7-й день лікування маззю “Вундехіл”; г — трафаретна рана щура на 7-й день лікування гелем “Пантестин-Дарниця”; д — трафаретна рана щура на 14-й день з групи позитивного контролю; е — трафаретна рана щура на 14-й день лікування маззю “Філетол”; ж — трафаретна рана щура на 14-й день лікування маззю “Вундехіл”; з — трафаретна рана щура на 14-й день лікування гелем “Пантестин-Дарниця”.

[5]. Ступінь зрілості грануляційної тканини у рановому дефекті оцінювали за насиченістю її клітинним матеріалом, зменшенням клітин гемато-генного походження, перевагою фібробластів, виразністю васкуляризації та редукції судин, ознаками волокноутворення (проліферація фібробластів, редукція судин та волокноутворення характерні для більш зрілої тканини). Потужність епітелізації оцінювали за виразністю крайового регенерату, наявністю диференціювання шарів у ньому, повноти епітелізації поверхні [4]. Статистичну обробку результатів проводили за критеріями Крускала-Уоліса та Мана-Уїтні [2]. Огляд мікропрепаратів проводили під мікроскопом Micros 400 (Австрія). Мікрофотографування зображень здійснено цифровим фотоапаратом Nikon Cool Pix 4500 і оброблено за допомогою програми Nikon View 5.

Результати та їх обговорення

Як показало мікроскопічне дослідження, у тварин групи ПК на 7-й день після травми поверхня рани була прикрита різним за розміром струпом. Під ним спостерігали фібриноідно-сукровично-некротичний шар з макрофагами та поліморфно-ядерними лейкоцитами. Дно дефекту заповнювала незріла, невелика за об'ємом грануляційна тканина, насичена лімфоцитами, макрофагами, нечисленними незрілими фібробластами, яка містила новоутворені кровоносні судини капілярно-

го виду (рис. 1а). На 13-й день досліду у поверхневих зонах дефекту видна різна за виразністю некротична маса із значним вмістом деградованих клітин. Сам рановий дефект був різним за глибиною. Грануляційна тканина, що заповнювала дефект, мала досить незрілий вигляд. З країв та у ділянці дна дефекту у новоутвореній тканині спостерігали ознаки волокноутворення (рис. 1д). Епітелізація поверхні дефекту проходила мляво, явища контракції виразно не збільшувалися.

У щурів, яких лікували маззю “Філетол”, на 7-й день спостережень на поверхні рани спостерігали різні за розміром залишки деструктивного шару. Рановий дефект був повністю заповнений новоутвореною, добре васкуляризованою тканиною, переважаючими клітинними елементами якої були фібробласти. У внутрішніх зонах тканини добре простежувалось волокноутворення. Об'єм грануляційної тканини був доволі значним. Крайова епітелізація досить помітно активізувалася. Епітеліальний клин у вигляді одного шару витягнутих клітин простежувався під струпом (рис. 1б). Спостерігали чіткі прояви контракції. На 13-й день лікування маззю “Філетол” у всіх щурів рановий дефект повністю загоївся. У 1-го з 5-ти щурів на місці дефекту виявилася грануляційна тканина із значним вмістом клітинних елементів та кровоносними судинами, мозаїчним волокноутворенням.

Таблиця

Напівкількісна оцінка морфологічних показників стану асептичних трафаретних ран щурів, бали, Me (LQ; UQ)

Показники, бали	Дні дослідження	Позитивний контроль	Мазь "Філетол"	Мазь "Вундехіл"	Мазь "Пантестин"
Клітини гематол. походження	7-й	3,0 (3; 3)	1,0 (1; 1)*	1,5 (1; 2)*	1,0 (0; 1)*
	13-й	2,0 (2; 2)****	0,0 (0; 0)*/**/****	1,0 (0; 1)*	1,0 (0; 1)*
Проліферація фібробластів	7-й	1,1 (1; 1)	2,5 (2; 3)*	2,0 (2; 3)*	3,0 (3; 3)*
	13-й	2,0 (2; 2)****	3,0 (3; 3)*/**/****	3,0 (0; 3)	2,0 (0; 2)****
Волокноутворення	7-й	0,0 (0; 0)	2,0 (2; 2)*	2,0 (2; 2)*	3,0 (2; 3)*
	13-й	1,0 (1; 2)****	3,0 (3; 3)*/**/****	2,5 (0; 3)	2,0 (2; 2)****
Швидкість росту епітелію	7-й	0,0 (0; 0)	2,0 (2; 2)*	1,0 (1; 2)*	2,0 (2; 2)*
	13-й	1,0 (1; 2)****	3,0 (3; 3)*/**/****	2,0 (2; 2)	1,5 (1; 2)
Виразність контракції	7-й	1,0 (1; 1)	2,0 (2; 2)*/**/****	1,0 (1; 1)	1,0 (1; 2)
	13-й	2,0 (2; 2)****	3,0 (3; 3)*/**/****	2,0 (2; 3)****	2,0 (2; 3)****

Примітки: 1) * — відмінності вірогідні щодо даних групи позитивного контролю; 2) ** — відмінності вірогідні щодо даних групи мазь "Вундехіл"; 3) *** — відмінності вірогідні щодо даних групи мазь "Пантестин"; 4) **** — відмінності вірогідні щодо даних групи на 7-й день.

У 1-го шура дефект замістився волокнистим рубцем. Поверхня колишніх дефектів була вкрита диференційованим (навіть з роговим шаром) потовщеним епідермісом. У решти тварин загоєння дефекту сталося за рахунок виразної контракції, оскільки протягом всього зрізу видно нормальну дерму, над якою дуже вузькою стрічкою лежить волокниста тканина. Все це прикрито гіпертрофованим епідермісом (рис. 1е).

Після лікування маззю "Вундехіл" на 7-й день експерименту у всіх щурів під фібриноідно-сукровично-некротичною масою, об'єм якої варіював, спостерігалася грануляційна тканина, верхні зони якої у більшості тварин містили лімфоцити, різні за зрілістю фібробласти, новоутворені, вертикально орієнтовані кровоносні судини. Місцями видні залишки жирової клітковини. Тканина у глибоких зонах дефекту складалася з паралельних тяжів фібробластів, тонких колагенових волокон та, як правило, зі значно меншої кількості кровоносних судин. Співвідношення цих зон у новоутвореній тканині, що заповнювала дефект, у різних тварин, а також в залежності від області дефекту (крайова-центральна) доволі виразно коливалося (рис. 1в). У 2-х із 6-ти щурів відмічена доволі помітна крайова епітелізація. Епітеліальний регенерат проростав у вигляді клину під струпом. У решти тварин епідермальний пласт країв рани був у стані гіпертрофії без помітних ознак росту. Контракція виражена помірно. На 13-й день лікування маззю "Вундехіл" у більшості щурів розмір ранової поверхні залишався ще доволі значним. У деяких тварин зменшення площі рани відбувалося насамперед за рахунок контракції. Практично у всіх на поверхні дефекту зберігався сукровично-фібри-

ноїдний деструктивний шар, який часто легко відшаровувався. Під ним у центральних областях дефекту у частини випадків було видно дещо розмитий демаркаційний вал. Грануляційна тканина, що заповнила дефект, приблизно на 2/3 мала достатньо виразний волокнистий характер, хоча повної редукції кровоносних судин не відбувалося. Темпи епітелізації помітно відставали від темпів дозрівання грануляції (рис. 1ж).

Після лікування трафаретної рани гелем "Пантестин-Дарниця" на 7-й день досліду у переважної більшості щурів виразно зменшився розмір дефекту. Тканина, що заповнювала дефект, була значно більш зрілою, ніж у тварин групи ПК на цей термін. Співвідношення в ній добре васкуляризованої, насиченої лімфоцитами, фібробластами та макрофагами зони і зони з виразними ознаками волокноутворення було близьким 1:1. У всіх тварин дуже добре видно крайову епітелізацію поверхні (рис. 1г). Епітеліальний клин вже багатшаровий, наростав на молоду грануляційну тканину на значну відстань. На 13-й день лікування гелем "Пантестин-Дарниця" у 1-го шура рановий дефект повністю загоївся, а у 5-ти інших тварин розмір рани хоча і зменшився, але був ще достатньо великим. Скорочення його відбувалося насамперед внаслідок контракції. Стан новоутвореної тканини у дефекті, темпи епітелізації поверхні практично були без динаміки відносно попереднього терміну (рис. 1з).

Динаміка процесу загоєння ранових дефектів шкіри щурів різних експериментальних груп наведена у таблиці. Як видно з результатів напівкількісної оцінки, мазь "Філетол" вже на 7-й день експерименту вірогідно зменшувала насиченість

новоутвореної тканини клітинами гематогенного походження, посилювала в ній проліферацію фібробластів та виразність крайової епітелізації. Крім того, препарат достовірно щодо тварин груп ПК та препаратів порівняння посилював процеси контракції. Всі ці ознаки вірогідно відрізнялись від позитивного контролю, від мазі “Вундехіл” і гелю “Пантестин-Дарниця” і надалі, що сприяло на 13-й день досліду перетворенню грануляційної тканини на волокнисту та епітелізації ранової поверхні, тобто повному загоєнню ран. Препарати порівняння мазь “Вундехіл” і гель “Пантестин-Дарниця” також проявили лікувальний вплив на

загоєння трафаретної рани, але за багатьма ознаками поступалися мазі “Філетол”.

ВИСНОВКИ

1. Мазь “Філетол” на моделі трафаретної рани шкіри у щурів проявила виразну ранозагоювальну дію, про що свідчило виразне підсилення контракції, інтенсивне формування грануляцій і перетворення їх на волокнисту тканину, а також прискорення процесу епітелізації ранової поверхні.

2. За виразністю ранозагоювальної дії мазь “Філетол” випереджає препарати порівняння мазь “Вундехіл” і гель “Пантестин-Дарниця”.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дикий І.Л., Остапенко В.М., Філімонова Н.І. та ін. // Вісник фармації. — 2005. — №4 (44). — С. 73-76.
2. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. — К.: Морион, 2001. — 408 с.
3. Меркулов Г.А. Курс патологистологической техники. — М.: Медицина, Ленингр. отд-ние, 1969. — 424 с.
4. Ноздрин В.И., Белоусова Т.А., Альбанова В.И., Лаврик О.И. Гистоморфологические исследования кожи. — М.: Медицина, 2006. — 376 с.
5. Соколовский В.В. Гистохимические исследования в токсикологии. — М.: Медицина, Ленингр. отд-ние, 1971. — 176 с.
6. Agren M.S., Werthen M. // *Int. J. Low. Extrem. Wounds*. — 2007. — Vol. 6, №2. — P. 82-97.
7. Basson M.D. // *Am. J. Pathol.* — 2002. — Vol. 161. — P. 1101-1105.
8. Desmouliere A., Chaponnier C., Gabbiani G. // *Wound Repair and Regenerat.* — 2005. — Vol. 3, №1. — P. 7-12.
9. Hinz B. // *Eur. J. of Cell Biol.* — 2006. — Vol. 85, №3-4. — P. 175-181.
10. Mirastschijski U., Haakma C.J., Tomasek J.J., Agren M.S. // *Experim. Cell Res.* — 2004. — Vol. 299, №2. — P. 465-475.

УДК 615.272.4: 615.451.1: 616.5-001.17

ВЛИЯНИЕ МАЗИ “ФИЛЕТОЛ” НА МОРФОСТРУКТУРУ КОЖИ В УСЛОВИЯХ АСЕПТИЧЕСКОЙ ТРАФАРЕТНОЙ РАНЫ У КРЫС

Ахмад Ибрагим Солейман, Ю.Б.Ларьяновская, О.В.Ткачева
Приведены результаты влияния мази “Филетол” на морфоструктуру кожи крыс в динамике при моделировании асептической вырезанной трафаретной раны. Мазь “Филетол” способствовала усилению контракции, увеличению интенсивности формирования грануляционной ткани и ускорению процесса эпителизации раневой поверхности. На 13-й день опыта под влиянием препарата произошло полное заживление ран. По выраженности ранозаживляющего действия мазь “Филетол” опережает препараты сравнения мазь “Вундехил” и гель “Пантестин-Дарниця”.

UDC 615.272.4: 615.451.1: 616.5-001.17

THE EFFECT OF “FILETOL” OINTMENT ON THE SKIN MORPHOLOGICAL STRUCTURE UNDER ASEPTIC SCREEN INJURY IN RATS

Ahmad Ibragim Soleiman, Yu.B.Laryanovska, O.V.Tkachova
The results of the influence of “Filetol” ointment on the skin morphological structure of rats in the dynamics simulation of aseptic carved screen wound are presented. “Filetol” ointment promoted intensification of contractions, increasing the intensity of the granulation tissue formation and acceleration of epithelialization of the wound surface. On the 13-th day of the experiment under the influence of the drug there was a complete healing. By the wound-healing expressiveness of “Filetol” ointment is much better than the reference medicines — “Wundahyl” ointment and “Pantestin-Darnitsa” gel.

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

УДК 615.275/.276:615.015.2:591.83:57.084/085 (477)

МОРФОЛОГІЯ СУГЛОБОВОГО ХРЯЦА ЩУРІВ З КОРТИКОСТЕРОЇДНОЮ ДИСТРОФІЄЮ ПРИ ЛІКУВАННІ КОМБІНАЦІЄЮ ГЛЮКОЗАМІНУ ГІДРОХЛОРИДУ З ПАРАЦЕТАМОЛОМ ТА ДИКЛОФЕНАКОМ НАТРІЮ

Н.В.Дедух, Л.М.Бенгус, В.О.Туляков, І.О.Батура

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

Представлені результати порівняльного морфологічного дослідження впливу на суглобовий хрящ щурів з кортикостероїдною дистрофією глюкозаміну гідрохлориду (50 мг/кг), парацетамолу (20 мг/кг), диклофенаку натрію (4 мг/кг) та їх комбінації. Фармакотерапія глюкозаміну гідрохлоридом показала хондропротекторну дію. Лікування парацетамолом та диклофенаком натрію не вносило істотних змін у перебіг відновних процесів хрящової тканини. Лікування тварин комбінацією глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом та диклофенаком натрію приводило до активізації метаболізму хондроцитів.

Остеоартроз (ОА) є широко розповсюдженим дегенеративним захворюванням опорно-рухової системи, що значно знижує якість життя хворих з цією патологією [3]. У пацієнтів з ОА запускаються механізми руйнування протеогліканів суглобового хряща [4]. На теперішній час для лікування пацієнтів з больовим синдромом при ОА використовують нестероїдні протизапальні засоби, серед яких переважає диклофенак натрію. Він має виразну протизапальну дію, але водночас негативно впливає на шлунково-кишковий тракт і пригнічує біосинтез макромолекул у хрящі [8, 12].

Патогенетична терапія ОА базується на препаратах, що модифікують перебіг захворювання, зокрема, на глюкозаміну гідрохлориді. Високі концентрації глюкозаміну і близьких до нього аміноцукрів здійснюють анаболічні та протизапальні ефекти на хондроцити та інші клітини тканин суглобів [11]. У той же час згідно із рекомендаціями Європейської організації артрології (EULAR) і Міжнародного товариства дослідження ОА (OARSI) препаратом першої лінії вибору при ОА є парацетамол у дозі 1000 мг [9, 14]. На відміну від багатьох протизапальних засобів парацетамол здатний стимулювати біосинтез та накопичення глікозаміногліканів у суглобовому хрящі [1].

Попередні біохімічні дослідження показали, що комбінація глюкозаміну гідрохлориду з пара-

цетамолом та диклофенаком натрію сприяє відновленню кількісних показників метаболізму макромолекул матриксу суглобового хряща на моделі кортикостероїдної дистрофії [6].

Мета дослідження — на основі морфологічного аналізу встановити особливості структурної організації суглобового хряща білих щурів з експериментальною кортикостероїдною дистрофією після їх лікування комбінацією глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом та диклофенаком натрію.

Матеріали та методи

В експерименті були використані 36 білих лабораторних щурів-самців з масою тіла 190-210 г, які були відібрані і випадковим чином розподілені в групи по 6 тварин у кожній: 1) інтактні тварини; 2) модель кортикостероїдної дистрофії; 3) щури з моделлю кортикостероїдної дистрофії, що згодом були проліковані глюкозаміну гідрохлоридом у дозі 50 мг/кг; 4) щури, ліковані парацетамолом у дозі 20 мг/кг, 5) щури, ліковані диклофенаком натрію (4 мг/кг) та 6) щури, ліковані комбінацією глюкозаміну гідрохлориду (50 мг/кг) з парацетамолом (20 мг/кг) та диклофенаком натрію (4 мг/кг).

Дослідження здійснювали на моделі кортикостероїдної дистрофії, викликаній внутрішньом'язовим введенням дексаметазону фосфату виробництва ЗАТ “Фармак” (Україна) в дозі 7 мг/кг 1 раз на тиждень впродовж 4-х тижнів [2]. Субстанції і комбінації, що досліджувались, вводили у вигляді водних суспензій без стабілізатора в 1,0 мл фізіологічного розчину 1 раз на добу щодня внутрішньошлунково впродовж 14 та 28 діб. На 56-й день експерименту тварин виводили з досліду декапітацією під ефірним наркозом з дотриманням нормативів біоетики [10].

Для гістологічного дослідження у тварин видаляли колінні суглоби, які надалі обробляли згідно зі стандартною гістологічною методикою [5]. Матеріал фіксували в розчині з масовою часткою нейтрального формаліну 10%, проводили декальцинацію в розчині з масовою часткою азотної кислоти 4%, дегідрували у водних розчинах ети-

лового спирту зростаючої концентрації, а також у суміші етилового спирту з діетиловим ефіром (розчин 1:1), поміщали в целоїдин. Гістологічні зрізи виготовляли на санному мікротомі МС-2. З кожного препарату виготовляли по 3 зрізи товщиною 10-15 мкм. Зрізи забарвлювали гематоксилином і еозином [5]. Дослідження гістологічних препаратів проводили за допомогою світлового мікроскопа "Axiostar Plus".

Для електронно-мікроскопічних досліджень фрагменти суглобового хряща колінного суглоба білих щурів розміром 1 мм³ префіксували в 4% розчині глутаральдегіду з подальшою постфіксацією 1% розчином чотириокису осмію. Матеріал дегідрували в серії спиртів висхідної концентрації та ацетоні, поміщали в епон та аралдит [7]. Ультратонкі зрізи (товщиною 40-50 нм) контрастували уранілацетатом і за Е.С.Рейнольдсом (1963) [13] та досліджували в трансмісійному електронному мікроскопі ЕМВ-100 БР. Фотовідбитки препаратів виготовляли цифровою фотокамерою Canon EOS-300 D.

Результати та їх обговорення

Інтактні тварини. Мікроскопічне дослідження суглобового хряща показало, що його поверхня була гладенька. У всіх зонах визначалася характерна гістоархітектоніка та висока щільність клітин. Поверхнева зона містила подовжені хондроцити. У цитоплазмі клітин переважала агранулярна ендоплазматична сітка (аЕПС). Проміжна зона містила як поодинокі хондроцити, так і ізогенні групи (2-4 клітини). Одні хондроцити вміщували у цитоплазмі добре розвинену гранулярну ЕПС (гЕПС) — "світлі" клітини з невисокою електронною щільністю. Інші хондроцити з високою електронною щільністю містили розвинену аЕПС ("темні" клітини). У глибокій зоні були розташовані колонки по 4-8 хондроцитів із високою біосинтетичною та секреторною активністю з добре розвинутими каналцями та цистернами гЕПС та пухирцями комплексу Гольджі. Зона кальцифікованого хряща вміщувала хондроцити із деструктивними змінами. Визначалася кальцифікація хрящових капсул.

Модель кортикостероїдної дистрофії. Мікроскопічне дослідження суглобового хряща щурів на 28-у добу показало наявність у ньому значних деструктивних змін. Суглобові поверхні були нерівними, на ділянках спаяні з пластом сполучнотканинного панусу (рис. 1А), що свідчить про наявність у суглобі асептичного хронічного запалення, яке часто спостерігається при остеоартрозі. У поверхневій зоні визначалися поодинокі хондроцити, більшість з котрих містила пікнотичні ядра. Мало місце вростання кровоносних судин в кальцифікований хрящ. Спостерігалось розволокнення матриксу. Базофільна лінія була нерівномірної товщини та представлена 2-3 контурами.

У зоні кальцифікованого хряща в нерівномірно забарвленому матриксі спостерігався виражений пікноз ядер хондроцитів і були присутні заповнені детритом хрящові капсули. Субхондральна кістка містила мікротріщини та порожні лакуни. Міжтрабекулярні простори були виповнені червоним кістковим мозком з ознаками набряку та осередками некротичних змін. Спостерігалось проникнення кровоносних судин у зону кальцифікованого хряща.

Електронно-мікроскопічно на значній території суглобового хряща у всіх його зонах спостерігалась виражена деструкція хондроцитів. Численні клітини мали електронно-щільне фрагментоване ядро. Цитоплазма хондроцитів містила значну кількість вакуолей та осередки деструкції. Були присутні хондроцити, що містили порожнини із набряковою рідиною і клітинним детритом.

При лікування щурів протягом 2-х тижнів парацетамолом або глюкозаміну гідрохлоридом суглобовий хрящ не мав ознак прогресування дегенерації при порівнянні з нелікованими тваринами. У зв'язку з цим у подальшому ми застосовували триваліший курс лікування — 4 тижні.

Фармакотерапія парацетамолом. Через 4 тижні лікування у суглобовому хрящі тварин даної серії експерименту на фоні переважання деструктивних змін визначалися й ознаки поліпшення структурно-метаболічного стану хондроцитів, що супроводжувалось підсиленням біосинтетичної та секреторної функцій клітин. У таких хондроцитах цитоплазма містила добре розвинену як гЕПС, так і аЕПС, комплекс Гольджі у вигляді численних диктіосом та секреторних пухирців (рис. 1Б), що свідчить про функціональну активність цих клітин у відношенні продукції та секреції компонентів матриксу — колагену та протеогліканів. Однак у суглобовому хрящі часто були присутні хондроцити з вираженою везикуляцією каналців гЕПС, що вказувало на патологічні зміни мембранних органел хондроцитів, пов'язаних з біосинтезом та транспортом білкових макромолекул.

Фармакотерапія глюкозаміну гідрохлоридом. Мікроскопічно у тварин, пролікованих впродовж 4-х тижнів глюкозаміну гідрохлоридом, суглобовий хрящ мав характерну зональну будову. Поверхнева зона хряща містила 1-2 шарів клітин веретеноподібної форми з базофільним ядром, оточеним еозинофільним матриксом. У глибокій і проміжній зонах суглобового хряща визначалася значна щільність клітин. Були присутні хондроцити різних розмірів, розташовані поодинокі або попарно в ізогенних групах, формуючи колонки до 8 клітин. Часом траплялися клітини з двома ядрами, що вказувало на їх прямий поділ. Матрикс мав нерівномірне забарвлення, виявлялись ділянки його розшарування. 1-2 контурна базофільна лінія була на ділянках фрагментована.

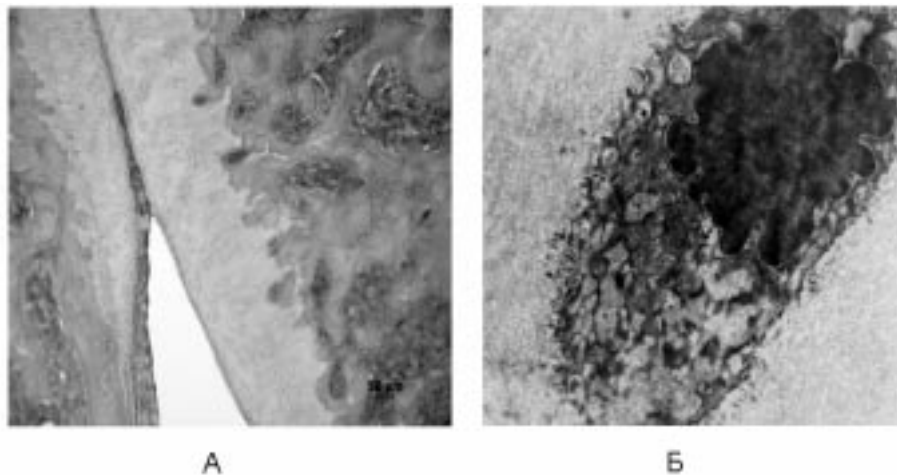


Рис. 1. А. Модель кортикостероїдної дистрофії. Сполучнотканинний панус на поверхні суглобового хряща. Вростання судин у хрящ. Гематоксилін і еозин. Об'єктив 10, окуляр 10. Б. Лікування парацетамолом. 4 тижні. Функціонально активний хондроцит проміжної зони. Гіпертрофія комплексу Гольджі. Численні диктіосоми та секреторні пухирці. Контрастування за Рейнольдсом. x 8000.

Зона кальцифікованого хряща мала типову будову. На межі хряща і субхондральної кістки визначалися деструктивні щілини.

Дослідження ультраструктурної організації суглобового хряща свідчило про переважання у його матриксі хондроцитів у стані високої біосинтетичної активності з добре розвинутою гранулярною або ж агранулярною ЕПС та комплексом Гольджі у вигляді численних варіабельних за розмірами секреторних пухирців з гранулярним вмістом помірної електронної щільності (рис. 2А). Часто були присутні хондроцити з невеликими осередками деструкції цитоплазми, хоча траплялися й осередки значних розмірів.

Фармакотерапія диклофенаком натрію. У щурів з кортикостероїдною дистрофією сполучної тканини, які протягом 28 діб одержували 4 мг/кг диклофенаку натрію, при мікроскопічному дослідженні пласт суглобового хряща був потоншений та містив ознаки деструкції. Поверхня суглобового хряща була нерівною з ділянками унду-

ляцій та ерозій. Визначалося порушення гістоархітекtonіки суглобового хряща. Поверхнева зона була представлена одним рядом подовжених, рідко розташованих хондроцитів, траплялися території матриксу, що не мали клітин. У поверхневій та проміжній зонах на безклітинних ділянках матриксу часом спостерігалися ізогенні групи хондроцитів (до 9 клітин) (рис. 2Б). Поява ізогенних груп клітин у нетипових для них зонах, ймовірно, є ознакою компенсаторної функції хондроцитів. Глибока зона містила численні гіпертрофовані клітини з вакуолізованою цитоплазмою.

При електронно-мікроскопічному аналізі у поверхневій зоні суглобового хряща виявлялися поодинокі подовжені хондроцити з витягнутим ядром, в яких еухроматин переважав над гетерохроматином. У цитоплазмі деяких клітин визначалась нечіткість контурів мембранних органел, що вказувало на деструктивні зміни. У проміжній зоні знаходились клітини із функціонально активним ядром, але їх гЕПС часто містила ознаки деструк-

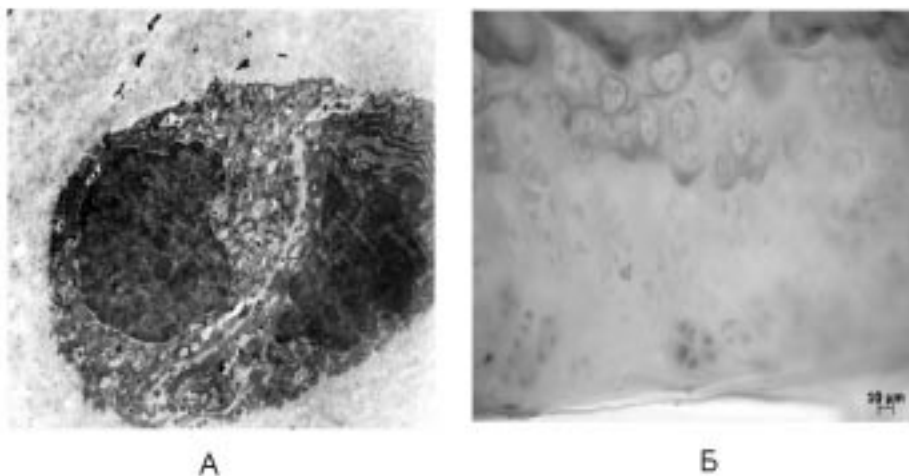


Рис. 2. А. Лікування глюкозаміну гідрохлоридом. 4 тижні. Ізогенна група з 2-х хондроцитів проміжної зони суглобового хряща. Хондроцит справа з численними канальцями аЕПС. Залишкові тільця в цитоплазмі хондроциту, розташованого зліва. Контрастування за Рейнольдсом. x 6000. Б. Лікування диклофенаком натрію. 4 тижні. Порушення гістоархітекtonіки суглобового хряща. Безклітинні ділянки матриксу. Крупні ізогенні групи хондроцитів. Гематоксилін та еозин. Об'єктив 40, окуляр 10.

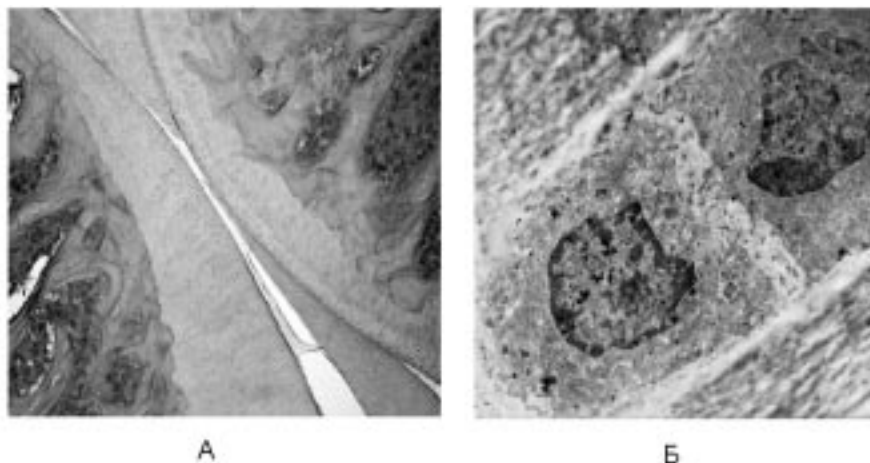


Рис. 3. А. Лікування комбінацією глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом і диклофенаком натрію. 4 тижні. Збереження зональності і рівномірна помірна щільність розташування хондроцитів у матриксі. Гематоксилін та еозин. Об'єктив 10, окуляр 10. Б. Лікування комбінацією глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом і диклофенаком натрію. 4 тижні. Ізогенна група з 2-х хондроцитів проміжної зони. Численні паралельно орієнтовані каналці гранулярної ЕПС. Переривчастість каналців на ділянках цитоплазми. Контрастування за Рейнольдсом. $\times 6000$.

ції: фрагментацію каналців та локальну дегрануляцію поверхні мембран. У незначній частини хондроцитів спостерігалась везикуляція каналців гЕПС.

Фармакотерапія комбінацією глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом та диклофенаком натрію. При мікроскопічному дослідженні суглобового хряща тварин, які впродовж 4 тижнів були проліковані комбінацією глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом та диклофенаком натрію, встановлено, що поверхня суглобового хряща на ділянках мстила невеличкі заглибини. Суглобовий хрящ мав характерну зональність у розташуванні хондроцитів. Щільність клітин у хрящовому матриксі була помірною (рис. 3А). При дослідженні в електронному мікроскопі у поверхневій зоні визначалися поодинокі подовжені хондроцити з ядром, де еухроматин переважав над гетерохроматином, та цитоплазмою з нечисленними профілями гЕПС. Траплялись також клітини з розвиненими каналцями гЕПС. Це вказувало на активізацію у таких хондроцитів процесів біосинтезу компонентів хрящового матриксу.

Необхідно відзначити, що в деяких хондроцитах як поверхневої, так і проміжної зон у цитоплазмі виявлялись невеликі за розмірами осередки деструкції та залишкові тільця. У проміжній зоні зустрічались ізогенні групи хондроцитів з функціонально активним еухромним ядром. Цитоплазма таких клітин мстила численні паралельно орієнтовані профілі гранулярної ЕПС (рис. 3Б), що свідчило про участь таких хондроцитів у про-

дукції білкових макромолекул матриксу. На ділянках контури мембран каналців були нечіткі, місцями спостерігалась їх переривчастість та фрагментація.

Отже, проведене дослідження показало, що комплексне застосування глюкозаміну гідрохлориду, парацетамолу та диклофенаку натрію при лікуванні шурів з кортикостероїдною дистрофією сполучної тканини сприяє активізації метаболічних процесів у хондроцитах суглобового хряща.

ВИСНОВКИ

1. Морфологічний аналіз суглобового хряща шурів з кортикостероїдною дистрофією показав наявність виражених деструктивних змін у хондроцитах та хрящовому матриксі, характерних для остеоартрозу.

2. Фармакотерапія експериментальних шурів 50 мг/кг глюкозаміну гідрохлоридом сприяла активізації структурно-метаболічного стану хондроцитів та супроводжувалася підсиленням у них біосинтетичних процесів.

3. Після лікування експериментальних тварин диклофенаком натрію в дозі 4 мг/кг у суглобовому хрящі спостерігались осередки деструкції матриксу, безклітинні території та ультраструктурна патологія хондроцитів.

4. При лікуванні експериментальних тварин з кортикостероїдною дистрофією комбінацією глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом та диклофенаком натрію виявлено активізацію метаболічних процесів у хондроцитах суглобового хряща.

ЛІТЕРАТУРА

1. Зупанець І.А., Безуглая Н.П. *Ингибиторы ЦОГ-2: мифы и реальность: Матер. укр. ревматол. школы.* — К.: Книга, 2003. — С. 63-69.
2. Зупанець І.А., Корж Н.А., Дедух Н.В. *и др. Методические рекоменд. по эксперимент. исследованию и клин. изучению противоартрозных (хондромодулирующих) лек. средств (издание официальное) / Под ред. д-ра мед. наук, проф. П.И.Середы.* — К.-Х.: Изд-во Украинской фармацевтической академии, 1999. — 56 с.

3. Корж Н.А., Хвисьюк А.Н., Дедух Н.В. и др. *Остеоартроз. Консервативная терапия.* — Х.: Золотые страницы, 2007. — 424 с.
4. Павлова В.Н., Павлов Г.Г., Шостак Н.А., Слуцкий Л.И. *Сустав: морфология, клиника, диагностика, лечение.* — М.: Медицинское информационное агентство, 2011. — 552 с.
5. Саркисов Д.С., Перова Ю.Л. *Микроскопическая техника.* — М.: Медицина, 1996. — 542 с.
6. Туляков В.О. // *Вісник фармації.* — 2010. — №1 (61). — С. 76-79.
7. Уикли Б. *Электронная микроскопия для начинающих.* — М.: Мир, 1975. — 324 с.
8. Anandarajah A.P., Thiele R.G., Monu J. // *Arthritis Rheum.* — 2009. — Vol. 60, №10. — P. 71-74.
9. Combe B., Landewe R., Lukas C. *ma in.* // *Ann. Rheum. Dis.* — 2007. — Vol. 66. — P. 34-45.
10. *European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe 18.03.1986.* — Strasbourg, 1986. — P. 52.
11. Herrero-Beaumont G., Rovati L.C., Castaneda S. *et al.* // *Expert. Opin. Pharmacother.* — 2007. — Vol. 8. — P. 215-225.
12. Nair B., Taylor-Gjevre R. // *Pharmaceuticals.* — 2010. — Vol. 3, №6. — P. 1892-1908.
13. Reynolds E.S. // *J. Cell. Biol.* — 1963. — Vol. 17. — P. 208-212.
14. Zhang W., Nuki G., Moskowitz R.W. *et al.* // *Osteoarthritis Cartilage.* — 2010. — Vol. 18. — P. 476-499.

УДК 615.275/.276:615.015.2:591.83:57.084/085 (477)
МОРФОЛОГИЯ СУСТАВНОГО ХРЯЩА КРЫС С КОРТИКОСТЕРОИДНОЙ ДИСТРОФИЕЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ КОМБИНАЦИЕЙ ГЛЮКОЗАМИНА ГИДРОХЛОРИДА С ПАРАЦЕТАМОЛОМ И ДИКЛОФЕНАКОМ НАТРИЯ

Н.В.Дедух, Л.М.Бенгус, В.А.Туляков, И.А.Батура
Представлены результаты сравнительного морфологического исследования влияния на суставной хрящ животных с экспериментальной кортикостероидной дистрофией глюкозамина гидрохлорида (50 мг/кг), парацетамола (20 мг/кг), диклофенака натрия (4 мг/кг) и их комбинации. Фармакотерапия глюкозамина гидрохлоридом показала хондропротекторное воздействие. Лечение парацетамолом и диклофенаком натрия не вносило существенных изменений в течение восстановительных процессов хрящевой ткани. Лечение животных комбинацией глюкозамина гидрохлорида с парацетамолом и диклофенаком натрия приводило к активизации метаболизма хондроцитов.

UDC 615.275/.276:615.015.2:591.83:57.084/085 (477)
MORPHOLOGY OF ARTICULAR CARTILAGE OF RATS WITH CORTICOSTEROID DYSTROPHY IN THE TREATMENT BY COMBINATIONS OF GLUCOSAMINE HYDROCHLORIDE WITH PARACETAMOL AND SODIUM DICLOFENAC

N.V.Dedukh, L.M.Bengus, V.O.Tulyakov, I.O.Batura
The results of the comparative morphological research of influence of glucosamine hydrochloride (50 mg/kg), paracetamol (20 mg/kg), sodium diclofenac (20 mg/kg) and their combinations on the articular cartilage of rats with corticosteroid dystrophy are presented in this article. Pharmacotherapy by glucosamine hydrochloride showed the chondroprotective action. Treatment by paracetamole and sodium diclofenac did not make substantial alterations in the course of restoration processes of cartilaginous tissue. Treatment of animals by the combination of glucosamine hydrochloride with paracetamol and sodium diclofenac resulted in activation of the chondrocyte metabolism.

Рекомендована д.м.н., професором О.І.Залюбовською

УДК 615.22.616:127.577:121

АНТИАРИТМІЧНА ДІЯ ТАБЛЕТОВАНОЇ ФОРМИ КОМПЛЕКСУ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН З ЧИНИ ПОСІВНОЇ

В.А.Волковой, Н.М.Шахватова, Н.В.Решетняк

Національний фармацевтичний університет

Актуальною проблемою сучасної фармації та медицини є пошук нових антиаритмічних засобів, які не викликають побічних ефектів. Представлені результати дослідження на моделях порушень серцевого ритму (аконітиновій, хлоридкальцієвій, хлоридбарієвій моделі). Встановлено, що таблетована форма комплексу біологічно активних речовин з чини посівної в умовно терапевтичній дозі 40 мг/кг скорочує тривалість аритмії, зменшує процент смертності дослідних тварин.

Актуальною проблемою експериментальної фармакології є пошук нових антиаритмічних препаратів, які не викликають побічної дії [1, 2, 7, 13]. До виникнення аритмії призводять не тільки порушення функції самого міокарда, але й різні функціональні, нервові та нейрогуморальні розлади. Цим зумовлено той факт, що нормалізуючий вплив на порушення ритму серцевої діяльності можуть чинити речовини, які відносяться до різних класів хімічних сполук і належать до різних фармакологічних груп [4, 5, 8].

Серед кардіологів визначається класифікація, запропонована чверть століття тому Vaghan-Williams (1984) в модифікації D.S.Harrison (1985), I.Opie (1986), відповідно до якої існує чотири класи антиаритмічних засобів [5, 10, 18]. Ця класифікація базується на електрофізіологічних особливостях впливу антиаритмічних препаратів на ізольований невидозмінений препарат серцевої тканини, враховує механізм дії препаратів і найбільш повно відображає весь комплекс їх фармакологічних властивостей.

Об'єктом наших досліджень стала таблетована форма комплексу біологічно активних речовин (БАР — флавоноїди, ізофлавоноїди, кумарини, оксикоричні кислоти, тритерпенові сапоніни, амінокислоти), виділений з наземної частини чини посівної на каф. фармакогнозії НФаУ (зав. кафедри проф. В.М.Ковальов), а лікарська форма (таблетки) розроблена на каф. заводської технології ліків НФаУ (під керівництвом проф. П.Д.Пашнева) під умовною назвою "Латирон", що містить: комплекс БАР із чини посівної — 0,33; ПВП —

0,015; аеросил — 0,015; лактозу — 0,135; кальцію стеарат — 0,005.

Мета роботи — експериментальне вивчення антиаритмічної дії таблетованої форми рослинного комплексу БАР з чини посівної.

Матеріали та методи

Антиаритмічну дію таблетованої форми комплексу БАР з чини посівної вивчали на моделях порушення серцевого ритму (аконітиновій, хлоридкальцієвій, хлоридбарієвій) шляхом внутрішньовенного введення аконітин-сульфату у дозі 40 мкг/кг маси тіла, кальцію хлориду — 200-250 мг/кг, барію хлориду — 4 мг/кг [3, 10, 13, 14, 15].

Експериментальну модель аконітинової аритмії відтворювали на наркотизованих щурах (нембутал у дозі 40 мг/кг внутрішньоочеревинно) (n=40) лінії Вістар масою 180-220 г.

Аконітин-сульфат вводили щурам внутрішньовенно у дозі 40 мкг/кг, що викликало появу аритмії через 2-3 хв, яка тривала в середньому 1,5-2 год. ЕКГ реєстрували через 3 хв в II-ому стандартному відведенні протягом 2 год. Таблетована форма комплексу БАР з чини посівної та препарати порівняння новокаїнамід і аймалін вводили внутрішньошлунково за 60 хв до аконітину-сульфату в ефективних дозах. Критеріями ефективності досліджуваної сполуки були початок і тривалість аритмії, відсоток смертності, динаміка ЕКГ.

Хлоридкальцієву аритмію викликали внутрішньовенним введенням наркотизованим щурам хлориду кальцію (10% розчину) у дозі 200-250 мг/кг. Таблетована форма комплексу БАР та препарати порівняння вводили внутрішньошлунково за 60 хв до кальцію хлориду в ефективних дозах.

Хлоридбарієву аритмію відтворювали на кролях (n=5) масою 3,0-3,5 кг, яким вводили 2% розчин барію хлориду в крайову вушну вену у дозі 4 мг/кг на протязі 1 хв. У відповідь на внутрішньовенне введення BaCl_2 після латентного періоду тривалістю кілька секунд виникають порушення серцевого ритму у вигляді поліфокальної екстрасистолії, яка продовжувалась 15 хв. У дослід брали тільки тих тварин, у яких щохвилини про-

Таблиця 1

Антиаритмічна активність таблетованої форми комплексу БАР з чини посівної на моделі аконітинової аритмії ($M \pm m$)

Об'єкт дослідження	Початок аритмії, хв	Тривалість аритмії, хв	Летальність, %
Контроль	2,43±0,17	18,29±1,03	100
Новокаїнамід + аконітин	6,38±1,04*	18,18±1,49	50
Аймалін + аконітин	3,49±1,07	14,22±1,02*	60
Таблетована форма комплексу БАР + аконітин	8,32±1,02*	8,09±1,08*	10

Примітка: * — $p < 0,05$ в порівнянні з контрольними даними.

Таблиця 2

Антиаритмічна активність таблетованої форми комплексу БАР з чини посівної на моделі хлоридкальцієвої аритмії ($M \pm m$)

Об'єкт дослідження	Початок аритмії, хв	Тривалість аритмії, хв	Летальність, %
Контроль	4,28±1,17	58,21±3,43	40
Новокаїнамід + $CaCl_2$	7,11±1,14*	43,19±2,19*	20
Аймалін + $CaCl_2$	5,36±1,56	45,38±3,02*	25
Таблетована форма комплексу БАР + $CaCl_2$	9,36±1,08*	22,18±2,05*	5

Примітка: * — $p < 0,05$ в порівнянні з контролем та вихідними даними.

тягом 15 хв виникає не менше однієї екстрасистоли. Через 3-8 днів на цих тваринах повторно проводили дослідження. ЕКГ реєстрували в II-му стандартному відведенні на 1-2-10 хв після введення барію хлориду контрольній групі. Таблетовану форму комплексу БАР з чини посівної у дозі 40 мг/кг вводили внутрішньошлунково за 60 хв. Реєстрували ЕКГ кожної хвилини на протязі 15 хв.

Препаратом порівняння на моделі хлоридбарієвої аритмії був сематилід, який вводили кролям ($n=5$) у дозі 5 мг/кг після попередньої ін'єкції барію хлориду. Критерієм ефективності досліджуваного препарату були початок і тривалість аритмії, процент смертності, динаміка ЕКГ [10, 12, 17, 18].

Результати та їх обговорення

Аналіз одержаних результатів на аконітиновій моделі аритмії (табл. 1) показав, що таблетована форма комплексу БАР з чини посівної сприяє більш пізньому початку аритмії в порівнянні з новокаїнамідом та аймаліном на 1,87 і 4,67 хв відповідно. Тривалість аритмії зменшувалась у 2,25 і 1,84 рази, а процент загибелі експериментальних тварин ставав нижче у 5 і 6 разів у порівнянні з

новокаїнамідом і аймаліном відповідно. Таким чином, таблетована форма комплексу БАР з чини посівної перевищує за активністю препарати порівняння на даному виді аритмії, тому можна сказати, що він проявляє властивості антиаритміків I класу і має значну терапевтичну ширину.

З наведених даних в табл. 2 видно, що попереднє введення таблетованої форми комплексу БАР з чини посівної на хлорид барієвій моделі сприяє більш пізньому початку аритмії в порівнянні з новокаїнамідом і аймаліном на 2,12 і 3,80 хв відповідно, тривалість аритмії зменшилась у 1,9 і 2,04 рази відповідно. Найбільш суттєвим з порівнюваних показників є зменшення проценту смертності тварин у 5 разів у порівнянні з аймаліном і у 4 рази у порівнянні з новокаїнамідом.

Вищі дози (250-400 мг/кг) хлориду кальцію викликають аритмії, які найбільш важкі і мало піддаються впливу антиаритмічних засобів. Летальні порушення серцевого ритму виникають як у результаті безпосереднього впливу хлориду кальцію на мембрану, так і опосередковано через активацію в симпатичній іннервації серця.

Таблиця 3

Антиаритмічна активність таблетованої форми комплексу БАР з чини посівної на моделі хлоридбарієвої аритмії ($M \pm m$)

Об'єкт дослідження	Початок аритмії, хв	Тривалість аритмії, хв	Летальність, %
Контроль	2,16±1,05	25,12±2,01	50
Сематилід + $BaCl_2$	5,28±1,47	14,05±1,83	30
Таблетована форма комплексу БАР+ $BaCl_2$	8,11±1,02	8,02±1,06	10

Примітка: $p < 0,05$ в порівнянні з контролем та вихідними даними.

Відомо, що аритмогенний ефект барію хлориду пов'язаний зі зменшенням калієвої провідності, тому хлоридбарієва модель аритмії розглядається адекватною для прояву властивостей антиаритміків 3-го класу [5].

За даними табл. 3, сематилід повністю усунув аритмію з 6-ї по 8-у хв після його введення (з 8-ї по 10-у хв після введення барію хлориду). Далі на 9-й хв аритмія знову відновилася і продовжувалася до кінця 15-ї хв. Терапевтичним ефектом вважали відсутність порушень серцевого ритму в період спостереження до 15 хв після введення барію хлориду. Ефект наставав через 5-6 хв, тривалість якого була від 2 до 7 і більше хв. Необхідно відмітити, що тривалість ефекту в ряді досліджень

таблетованої форми комплексу БАР з чини посівної була набагато більшою, ніж у сематиліду.

Таким чином, таблетована форма комплексу БАР з чини посівної проявляє виражені властивості антиаритміків 3-го класу, причому досліджувана сполука перевищує за ефективністю еталонний препарат даного класу — сематилід.

ВИСНОВОК

Результати проведених досліджень на аконітиновій, хлоридкальцієвій та хлоридбарієвій моделях порушень серцевого ритму свідчать про те, що таблетована форма комплексу БАР з чини посівної проявляє антиаритмічну дію і в подальшому може стати джерелом створення антиаритмічного препарату.

ЛІТЕРАТУРА

1. Абдалла Аднан, Мазур Н.А., Шестакова Н.В., Сумароков А.Б. // *Кардиол.* — 1991. — Т. 30, №1. — С. 95-100.
2. Викторов А.П. // *Врачебное дело.* — 1991. — №11. — С. 6-10.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації. / За ред. О.В. Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — С. 210-222.
4. Доцицин В.Л. *Лечение аритмии сердца.* — М.: Медицина, 1993. — 320 с.
5. Кавершина Н.В. // *Эксперим. и клин. фармакол.* — 1994. — №6. — С. 12-15.
6. Кечкер М.И. *Электрокардиографические заключения — краткое описание изменений ЭКГ.* — М.: Оверлей, 1993. — 95 с.
7. Малая Л.Т., Латогуз И.К., Микляев И.Ю., Визир А.Д. *Ритмы сердца.* — Х.: Основа, 1993. — 656 с.
8. Розен М.Н. // *Кардиол.* — 1996. — №6. — С. 19-27.
9. Сравнительная оценка противофибрилляторной эффективности антиаритмических препаратов I класса / И.Л.Чередник, Ю.Р.Шейх-Заде, П.А.Галенко-Ярошевский, А.И.Ханкоева / Тез. докл. VI Рос. нац. конгр. — М., 1999. — С. 74.
10. Электрофизиологические эффекты нового антиаритмического препарата с противоишемическими свойствами брадизола / Н.В.Каварина, Т.Г.Чичканов, В.В.Лысковец и др. *Человек и лекарство: Тез. докл. IX Рос. нац. конгр.* — М., 2002. — С. 622.
11. Hondenghem L.M. // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 1992. — Vol. 20. — P. 517-522.
12. Hondenghem L.M., Shyders D.J. // *Circulation.* — 1990. — Vol. 31. — P. 686-690.
13. Meinertz T., Hofmann T., Hohulozer S. // *Herz.* — 1997. — Sept. — Vol. 16, №1. — P. 314-317, 323.
14. Moore E.N. // *J. Am. Cardiol.* — 1993. — Vol. 72. — P. 48-98.
15. Reiffel J.A., Estes N.A.M., Waldo A.L. // *Clin. Cardiol.* — 1998. — Vol. 17. — P. 452-458.
16. Singh B.N. // *J. Am. Cardiol.* — 1996. — Vol. 78. — P. 41-53.
17. Vaughan-Williams E.M. // *J. Clin. Pharmacol.* — 1992. — Vol. 32. — P. 964-977.
18. Wong W., Pavlov H., Hillemann D.E. // *J. Am. Cardiol.* — 1992. — Vol. 69. — P. 206-216.

УДК 615.22.616:127.577:121

АНТИАРИТМИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ТАБЛЕТИРОВАННОЙ ФОРМЫ КОМПЛЕКСА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ ЧИНЫ ПОСЕВНОЙ

В.А.Волковой, Н.Н.Шахватова, Н.В.Решетняк

Актуальной проблемой современной фармации и медицины является поиск новых антиаритмических средств, которые не вызывают побочных эффектов. В статье представлены результаты исследования на моделях нарушений сердечного ритма (аконитиновой, хлоридкальциевой, хлоридбарієвої). Установлено, что таблетированная форма комплекса БАВ из чины посевной в условно-терапевтической дозе 40 мг/кг сокращает продолжительность аритмии, уменьшает процент смертности опытных животных.

UDC 615.22.616:127.577:121

THE ANTI-ARRHYTHMIC ACTIVITY OF THE TABLET FORM OF THE BAS COMPLEX FROM *LATHYRUS SATIVUS*

V.A.Volkovoy, N.M.Shakhvatova, N.V.Reshetnyak

An urgent problem of modern pharmacy and medicine is the search for new anti-arrhythmic agents, which do not cause side effects. The article presents the research results on models of the cardiac rhythm dysfunction (aconitine, calcium chloride, barium chloride models). It has been proven that the tablet form of the BAS complex from *Lathyrus sativus* in a conditionally therapeutic dose of 40 mg/kg reduces the duration of arrhythmia, decreases the percentage of mortality in the experimental animals.

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

УДК 615.357:615.322/.324:618.3-008.6

ГРАВІДОПРОТЕКТОРНІ ВЛАСТИВОСТІ ХОФІТОЛУ НА МОДЕЛІ ПЛАЦЕНТАРНОЇ ДИСФУНКЦІЇ, ЩО ВИНИКАЄ В УМОВАХ ГОСТРОЇ АЛКОГОЛЬНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ

Н.Я.Асадуллаєва, І.М.Риженко, Г.В.Зайченко

Національний фармацевтичний університет

Наведені результати дослідження гравідопротекторної дії хофітолу, отриманого з екстракту артишоку на моделі алкогольної інтоксикації у вагітних тварин. Встановлено, що досліджуваний препарат нормалізує прооксидантно-антиоксидантний баланс організму вагітних самок щурів, яким у період гестації вводили етанол, виявляє антицитолітичну дію, відновлює гормоносинтезуючу функцію плаценти. Отримані результати свідчать, що досліджуваний фітопрепарат чинить виразну гравідопротекторну дію та перевищує ефективність препарату порівняння солкосерилу.

Останнім часом спостерігається зловживання алкогольними напоями серед жінок репродуктивного віку, що чинить негативний вплив на перебіг вагітності та фетогенез [11, 10, 14]. За даними статистики в Росії 20% вагітних жінок вживають алкоголь, а в Україні за офіційними даними — 10%, хоча реально ці цифри вище [4, 9]. Алкогольну інтоксикацію при вагітності розглядають як одну з форм токсичної гіпоксії, яка супроводжується оксидативним стресом, патологічними змінами в плаценті, де відбуваються деструктивно-проліферативні процеси [5, 8], що призводять до порушення її основних функцій, розвитку плацентарної дисфункції (ПД), а також гіпоксії та гіпотрофії плода [8].

Відомо, що алкоголь чинить токсичний вплив на паренхіматозні органи, особливо на печінку та плаценту [5, 13]. За даними авторів [8, 12] печінка та плацента мають спільні морфофункціональні особливості: мезенхімальне походження, значну кількість зовнішньо- та внутрішньоклітинних мембран, високий рівень метаболічних процесів, виконують схожі функції (бар'єрну, захисну, синтетичну). З іншого боку, у лікуванні алкогольних гепатитів провідне місце належить гепатопротекторам. Серед відомих гепатопротекторів нашу увагу привернув препарат, отриманий з екстракту артишоку, — хофітол (Lab. Rosa-Phytopharma, Франція). У літературі є повідомлення про успішне застосування хофітолу у комплексній терапії ПД,

гестозу, але не зустрічалося даних стосовно його терапевтичної ефективності при ПД, викликаній алкогольною інтоксикацією. Беручи до уваги фармакологічні властивості хофітолу (гепатопротекторну, антиоксидантну, діуретичну та ін.), є всі підстави допускати його позитивну дію при даній патології.

Завданням нашого дослідження було вивчення гравідопротекторних властивостей фітопрепарату в умовах ПД, що виникає при введенні етанолу самкам щурів, тобто при алкоголь-індукованій гестаційній патології.

Матеріали та методи

Експериментальне дослідження проводили на вагітних самках білих нелінійних щурів масою 180-220 г. Першим днем вагітності вважали наявність сперматозоїдів у вагінальних мазках.

Гравідопротекторну дію хофітолу вивчали на моделі ПД, викликану внутрішньошлунковим введенням самкам щурів 40%-го розчину етанолу дозою 4 г/кг протягом п'яти днів з 15-го по 19-й день вагітності в період фетогенезу [9]. Хофітол вводили внутрішньошлунково у лікувально-профілактичному режимі з 14-го по 19-й день гестації в умовно-терапевтичній дозі 50 мг/кг, а препарат порівняння солкосерил — внутрішньовенно дозою 0,56 мл/кг за аналогічною схемою. На 20-ту добу вагітності тварин виводили з експерименту під легким ефірним наркозом.

Ефективність гравідопротекторної дії хофітолу та референт-препарату оцінювали за впливом на процеси перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) і антиоксидантну систему (АОС) у сироватці крові, тканинах печінки, матки та плаценти. Інтенсивність вільнорадикальних процесів оцінювали за наступними маркерами: вмістом ТБК-активних продуктів (ТБК-АП) та дієнових кон'югатів (ДК). Стан компонентів ендогенної АОС характеризували за такими показниками: вмістом відновленого глутатіону (ВГ) і супероксиддисмутази (СОД). Вміст досліджуваних маркерів визначали за загальноприйнятими методами [1, 3, 6, 7]. Крім того, в сироватці крові визначали активність АлАТ

Таблиця 1

Вплив хофітолу та солкосерилу на прооксидантно-антиоксидантний баланс у сироватці крові, печінці, матці та плаценті щурів з плацентарною дисфункцією, викликаною введенням етанолу ($\bar{X} \pm S_x$), $n = 10$

Показники	Інтактний контроль	Контрольна патологія	Хофітол, 50 мг/кг	Солкосерил, 0,56 мл/кг
Сироватка крові				
ТБК-АП, мкмоль/л	0,33±0,03	0,57±0,03*	0,34±0,02**	0,36±0,03**
ДК, мкмоль/л	0,05±0,01	0,08±0,01*	0,04±0,01**	0,06±0,01
ВГ, мкмоль/л	3,09±0,08	2,33±0,08*	3,01±0,09**	2,99±0,07**
СОД, ум. од/л	4,47±0,75	1,90±0,47*	5,12±0,80**	4,95±0,59**
АлАТ, мккат/л	0,43±0,01	0,58±0,02*	0,45±0,02**	0,49±0,01**
Печінка				
ТБК-АП, мкмоль/г	47,18±2,57	91,28±2,86*	48,21±2,26**	49,62±2,48**
ДК, мкмоль/г	7,95±0,31	12,82±0,47*	7,98±0,41**	8,27±0,33**
ВГ, мкмоль/г	3,31±0,09	2,84±0,09*	3,28±0,09**	3,24±0,10**
СОД, ум. од/л	4,99±0,63	2,86±0,70*	5,15±0,66**	4,94±0,51**
Матка				
ТБК-АП, мкмоль/г	29,49±1,68	44,36±1,69*	28,21±1,19**	30,51±1,55**
ДК, мкмоль/г	5,93±0,24	8,02±0,24*	6,07±0,33**	6,32±0,30**
ВГ, мкмоль/г	2,70±0,09	2,26±0,03*	2,69±0,08**	2,62±0,07**
СОД, ум. од/л	4,70±0,57	2,99±0,49*	4,94±0,31**	4,80±0,44**
Плацента				
ТБК-АП, мкмоль/г	40,64±1,95	73,33±1,98*	41,15±1,56**	41,80±1,30**
ДК, мкмоль/г	6,52±0,27	9,66±0,32*	6,59±0,29**	6,64±0,29**
ВГ, мкмоль/г	3,28±0,07	2,57±0,04*	3,26±0,08**	3,20±0,07**
СОД, ум. од/л	3,66±0,52	1,87±0,25*	3,47±0,45**	3,35±0,41**

Примітки: * — статистично значуще відхилення по відношенню до тварин групи інтактного контролю, $p \leq 0,05$;

** — статистично значуще відхилення по відношенню до тварин групи контрольної патології, $p \leq 0,05$.

як індикаторного ферменту цитолізу з використанням набору реактивів фірми “Pliva-Lachema” (Чеська Республіка).

Вміст статевих гормонів прогестерону та естрадіолу у сироватці крові вагітних самок щурів оцінювали з використанням стандартних комерційних імуноферментних наборів фірми НВЛ “Гранум” (Україна).

Статистичне опрацювання проводили за допомогою параметричного методу (критерій Стюдента з поправкою Бонфероні) з використанням програми “Statistica 5.0, 6.0”.

Результати та їх обговорення

Зміни показників прооксидантно-антиоксидантного статусу під впливом хофітолу та препарату порівняння солкосерилу на даній моделі патології наведені у табл. 1.

Встановлено, що у сироватці крові алкоголізованих тварин спостерігалось вірогідне збільшення проміжних та кінцевих продуктів ПОЛ: ТБК-АП на 72,7% та ДК на 60,0% порівняно з групою інтактних тварин. Поряд з цим було відзначено

зниження активності ферменту АОС — СОД на 57,7% та виснаження пулу ВГ на 24,6% по відношенню до здорових тварин.

Введення етанолу супроводжувалося також розвитком цитолізу, про що свідчило підвищення вмісту АлАТ у сироватці крові на 32,6%.

На токсичну дію етанолу на печінку вказувала деструкція мембран гепатоцитів і, як наслідок, значне підвищення концентрації ТБК-АП та ДК на 93,5% та 61,3%, відповідно. У тканинах матки відбувалися аналогічні зміни, хоча вміст продуктів гідроперекисів був менше, а при дослідженні тканин плаценти отримані результати співпадали з даними, як і в гомогенаті печінки і вказували на виражену активацію процесів ПОЛ. Декомпенсація адаптаційно-гомеостатичних реакцій з боку АОС організму проявлялася зменшенням у печінці, матці та плаценті таких маркерів антиоксидантного захисту організму як ВГ та СОД.

Аналіз результатів дослідження дозволив дійти висновку, що при ПД, яку викликали введенням етанолу, спостерігалася різка активація процесів

Таблиця 2

Вплив хофітолу і солкосерилу на рівень естрадіолу та прогестерону у сироватці крові щурів з плацентарною дисфункцією, викликаною введенням етанолу ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$), $n = 6$

Експериментальні групи	Естрадіол, нмоль/л	Прогестерон, нмоль/л
Інтактний контроль	0,63±0,02	95,73±1,33
Контрольна патологія	0,48±0,03*	73,87±2,45*
Хофітол, 50 мг/кг	0,62±0,02**	94,73±1,18**/***
Солкосерил, 0,56 мл/кг	0,60±0,03**	86,27±1,30**

Примітки: * — статистично значуще відхилення по відношенню до тварин групи інтактного контролю, $p \leq 0,05$;

** — статистично значуще відхилення по відношенню до тварин групи контрольної патології, $p \leq 0,05$;

*** — статистично значуще відхилення по відношенню до тварин, яким вводили солкосерил, $p \leq 0,05$.

ПОЛ, накопичення у крові вагітних щурів і в інших біосубстратах (особливо у печінці і плаценті) продуктів пероксидації з одночасним зниженням активності АОС організму експериментальних тварин.

Після лікування вагітних самок щурів хофітолом у сироватці крові спостерігали пригнічення процесів ПОЛ, про що свідчило зменшення рівня продуктів ліпопероксидації — ТБК-АП та ДК, які досягали рівня інтактних тварин. Крім того, відбувалося відновлення стану АОС, що позначалося підвищенням рівня ВГ і, особливо, такого ферменту як СОД на 169,5%.

Хофітол виявляв антицитолітичну активність, про що свідчило зниження рівня АлАТ у сироватці крові на 26,3% порівняно з групою нелікованих тварин.

Виражена антиоксидантна активність проявлялась значним зменшенням накопичення проміжних та кінцевих продуктів ПОЛ у гомогенаті тканин печінки, матки та плаценти. На відновлення стану АОС організму щурів вірогідно вказували зміни показників ВГ та СОД. Так, у гомогенаті печінки, матки, плаценти рівень ВГ збільшувався порівняно з групою нелікованих тварин. Також зростала активність ферментативної ланки АОС у органах і тканинах, про що свідчило підвищення активності СОД відповідно до щурів групи контрольної патології.

Референс-препарат солкосерил на відміну від хофітолу у меншому ступені впливав на показники ПОЛ у сироватці крові. В той же час за рівнем активності АОС солкосерил відповідав хофітолу. Хоча солкосерил доволі виразно пригнічував процеси вільнорадикального окиснення ліпідів, які відбувались у печінці, що проявлялось зменшенням ТБК-АП на 40,9% та ДК на 35,5%, і сприяв відновленню ендогенної АОС, про що свідчило збільшення ВГ на 19,7% та СОД на 72,7%, все ж таки він впливав на ці процеси не так інтенсивно, як хофітол.

Аналогічні зрушення в системі ПОЛ/АОС відбувались у тканинах матки та плаценти. На фоні загальної тенденції до зменшення продуктів ПОЛ

і їх нормалізації солкосерил поступався хофітолу за впливом на рівень ТБК-АП. Спостерігалось також зниження активності компонентів АОС у порівнянні з тваринами контрольної патології.

Отже, за розвитку ПД у самок щурів, викликаній введенням етанолу, хофітол приводив до нормалізації прооксидантно-антиоксидантного балансу в організмі експериментальних тварин. За антиоксидантною дією хофітол на даній моделі мав перевагу над препаратом порівнянним солкосерилом.

За даними літератури при вагітності високого ризику, ПД, прееклампсії, синдромі затримки розвитку плода спостерігаються зміни вмісту гормонів фетоплацентарного комплексу [2].

У зв'язку з цим важливим було дослідити вплив алкоголю на рівень статевих гормонів (естрадіолу та прогестерону) у сироватці крові самок щурів з ПД, що виникає в умовах гострої алкогольної інтоксикації.

У табл. 2 наведені результати досліджень. Встановлено, що введення етанолу призводило до вірогідного зниження рівня естрадіолу на 23,8%. Лікування хофітолом на фоні прийому етанолу сприяло підвищенню рівня гормону на 29,2% і майже сягало рівня тварин інтактного контролю. Референс-препарат солкосерил також збільшував рівень даного гормону і не поступався за дією хофітолу.

Вміст іншого гормону — прогестерону характеризує функціональний стан плаценти. На фоні алкогольної інтоксикації відбувалась зміна рівня концентрації прогестерону у сироватці крові у бік зменшення. У процесі проведеного лікування хофітолом спостерігали збільшення рівня гормону на 28,2%. У той же час введення солкосерилу сприяло збільшенню рівня прогестерону лише на 16,8%, що було вірогідно меншим в 1,7 рази порівняно з хофітолом.

Таким чином, можна зробити висновок, що на моделі ПД, викликаній в умовах алкогольної інтоксикації, відбуваються зрушення в продукції статевих гормонів, а саме зниження рівня естрадіолу та прогестерону. Під впливом фітопрепарату з екстракту артишоку відмічалось повне відновлення ендокринної функції плаценти. Ймо-

вірно, дія хофітолу пов'язана з вираженими антиоксидантними, мембраностабілізуючими властивостями, що приводять до відновлення функцій активності клітин плаценти та печінки, перш за все антитоксичної, гормоносинтезуючої. Не виключено, що саме здатність гальмувати процеси ПОЛ та активувати ендogenous АОС в судинах сприяє усуненню ендотеліальної дисфункції, що спостерігалось в патогенезі ПД. Позитивно впливаючи на рівень естрадіолу і приводячи до його нормалізації, солкосерил в той же час поступався хофітолу за здатністю відновлювати вміст прогестерону, тобто нормалізувати прогестероносинтезуючу функцію печінки та плаценти.

ВИСНОВКИ

1. Внутрішньошлункове введення вагітним самкам щурів 40-% розчину етанолу в дозі 4 мг/кг у період фетогенезу з 15-го по 19-й день гестації викликало у них розвиток плацентарної дисфункції, яка супроводжувалась надмірною активацією

процесів перекисного окиснення ліпідів на фоні зниження антиоксидантного захисту організму, порушенням гормоносинтезуючої функції плаценти.

2. Введення екстракту артишоку (хофітолу) на фоні плацентарної дисфункції, викликаній алкоголізацією самок щурів, у лікувально-профілактичному режимі дозою 50 мг/кг приводило до нормалізації рівня біохімічних маркерів ліпопероксидації і антиоксидантної системи організму у всіх досліджуваних біозразках, а також рівня естрадіолу та прогестерону у сироватці крові.

3. За гравідопротекторною дією і впливом на ендокринну функцію плаценти хофітол мав перевагу над препаратом порівняння солкосерилом.

4. Можна вважати патогенетично обгрутованим та клінічно перспективним включення хофітолу до комбінованої терапії вагітних з плацентарною дисфункцією, що виникає внаслідок зловживання алкоголем.

ЛІТЕРАТУРА

1. Брусов О.С., Герасимов А.М., Панченко Л.Ф. // *Бюлл. эксперимент. биол.* — 1976. — №1. — С. 33-35.
2. Зяблицев С.В., Яковлева Э.А., Арбузова С.Б. и др. *Гормонодиагностика патологии беременности: Метод. рекоменд.* — Донецк: Изд-во Донецкого мед. ун-та, 1995. — 14 с.
3. Камышников В.С. *Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: в 2-х т.* — Мн: Беларусь, 2000. — Т. 1. — 495 с.
4. Лук'янова О.М., Резніченко Ю.Г., Антипкін Ю.Г. та ін. *Перинатальні проблеми великого промислового міста України.* — Запоріжжя: Просвіта, 2007. — 356 с.
5. Разводовский Ю.Е. // *Мед. новости.* — 2004. — № 11. — С. 31-34.
6. Стальная И.Д. *Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных жирных кислот.* В кн.: *Современные методы в биохимии.* — М.: Медицина, 1977. — С. 63-64.
7. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. *Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты.* В кн.: *Современные методы в биохимии.* — М.: Медицина, 1977. — С. 66-68.
8. Яковлева Л.В., Зайченко Г.В., Ципкун А.Г. та ін. *Доклінічне вивчення лікарських засобів, призначених для лікування плацентарної дисфункції: Метод. рекоменд.* — К.: МОЗ України, ДФЦ, 2009. — 64 с.
9. Balachova T.N., Bonner B.L., Isurina G.L., Tsvetkova L.A. // *Subst. Use Misuse.* — 2007. — Vol. 42, Iss. 5. — P. 881-894.
10. Henderson J., Ulrik K., Gray R. // *J. Epidemiol. Community Health.* — 2007. — Vol. 61, Iss. 12. — P. 1069-1073.
11. Khalil A., O'Brien P. // *Obstetrics, Gynaecol. & Reproductive Medicine.* — Vol. 20, Iss. 10. — 2010. — P. 311-313.
12. Kurjak A., Chervenak F.A. *Donald school textbook of ultrasound in obstetrics and gynecology.* — New Delhi: Jaypee Brothers, 2007. — 991 p.
13. Mueller S., Millonig G., Seitz H.K. // *World J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 15, Iss. 28. — P. 3462-3471.
14. Ornoy A., Ergaz Z. // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* — 2010. — Vol. 7, Iss. 2. — P. 364-379.
15. Vaglenova J., Pandiella N., Wijayawardhane N. et al. // *Neuropsychopharmacol.* — 2008. — Vol. 33. — P. 1071-1083.

УДК 615.357:615.322/.324:618.3-008.6

ГРАВИДОПРОТЕКТОРНЫЕ СВОЙСТВА ХОФИТОЛА НА МОДЕЛИ ПЛАЦЕНТАРНОЙ ДИСФУНКЦИИ В УСЛОВИЯХ ОСТРОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Н.Я.Асадуллаева, И.М.Рыженко, А.В.Зайченко

Приведены результаты исследования гравидопротекторного действия хофитола, полученного из экстракта артишока, на модели алкогольной интоксикации на беременных самках крыс. Установлено, что изучаемый препарат нормализует прооксидантно-антиоксидантный баланс организма беременных животных, которым в период гестации вводили этанол, проявляет антицитолитическое действие, восстанавливает гормонсинтезирующую функцию плаценты. Полученные результаты свидетельствуют, что исследуемый фитопрепарат оказывает выраженное гравидопротекторное действие и превосходит эффективность препарата сравнения солкосерила.

UDC 615.357:615.322/.324:618.3-008.6

GRAVIDOPROTECTIVE PROPERTIES OF CHOPHYTOL IN THE MODEL OF PLACENTAL DYSFUNCTION CAUSED BY THE ACUTE ALCOHOL INTOXICATION

N.Ya.Asadullaeva, I.M.Ryzhenko, G.V.Zaychenko

The article describes the research results of the gravidoprotective effect of chophytol obtained from the artichoke extract in the model of alcoholic intoxication in pregnant rats. It has proven that the medicine studied normalizes the prooxidant and antioxidant balance of the organism of the pregnant rats that were administrated ethanol in the period of gestation. Also, the medicine shows the anticytolytic effect, restores of the placental hormone-synthesizing function. The results obtained testifies that the medicine studied possesses the marked gravidoprotective effect and has priority over the reference medicine solcoseryl.

ЗМІСТ

ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ	3
РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ ГЕЛЮ “АПІ-АРТ” ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АРТРИТІВ ТА АРТРОЗІВ В.В.Михайленко, О.І.Тихонов, О.М.Котенко	3
РОЗРОБКА КАПСУЛЬОВАНОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ, ЩО МІСТИТЬ ЕКСТРАКТ ЕХІНАЦЕЇ ПУРПУРОВОЇ ТА БУРШТИНОВУ КИСЛОТУ І.Є.Цокало, О.І.Зайцев	7
ФАРМАЦЕВТИЧНА РОЗРОБКА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ДЛЯ МІСЦЕВОГО ЛІКУВАННЯ ОНІХОМІКОЗІВ О.О.Вашенко, Т.В.Скорохода, Т.Г.Калинюк	11
ВИВЧЕННЯ ВОЛОГОПОГЛИНАННЯ МОДЕЛЬНИХ СУМІШЕЙ З ЦЕОЛІТОМ ПРИРОДНИМ В.Д.Рибачук	15
ДОСЛІДЖЕННЯ ТЕХНОЛОГІЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИК КОМПОНЕНТІВ СКЛАДУ ГРАНУЛ “ШКТ-1” ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ С.В.Спиридонов	18
РОЗРОБКА СКЛАДУ ДЕТОКСИКУЮЧОГО ГЕЛЮ О.М.Роїк, О.Г.Башура	21
СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН	24
СИНТЕЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН З АНТИМІКРОБНОЮ АКТИВНІСТЮ В РЯДУ 4-МЕТИЛ-2-ХЛОРХІНОЛІН-6-АЛКІЛСУЛЬФАМІДІВ І.С.Гриценко, Т.О.Олексієнко, В.О.Зубков, Т.О.Цапко	24
ПОШУК НОВИХ АНАЛГЕТИКІВ У РЯДУ ПРИДИЛАМІДІВ 4-ГІДРОКСИ-6,7-ДИМЕТОКСИ- 2-ОКСО-1,2-ДИГІДРОХІНОЛІН-3-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ О.В.Моспанова, І.В.Українець, О.В.Бевз, Л.В.Савченкова, С.І.Янкович	29
РОЗРОБКА МЕТОДУ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ГІДРОХЛОРИДУ 3-МОРФОЛІН-4-ІЛПРОПІЛАМІДУ 1-АЛІЛ-4-ГІДРОКСИ-6,7-ДИМЕТОКСИ- 2-ОКСО-1,2-ДИГІДРОХІНОЛІН-3-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ Л.В.Сидоренко, І.В.Українець, Т.В.Алексеева	32
КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ АРГІНІНУ У КАПСУЛАХ “АПІНІН” МЕТОДОМ ВИСОКОЕФЕКТИВНОЇ РІДИННОЇ ХРОМАТОГРАФІЇ К.П.Ромась, О.І.Тихонов	37
АМІНОКИСЛОТНИЙ ТА МІНЕРАЛЬНИЙ СКЛАД ДЕЯКИХ ВИДІВ PHASEOLUS L. С.В.Ковальов, В.М.Ковальов, О.М.Безугла	41
РОЗРОБКА МЕТОДІВ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ФЛУВОКСАМІНУ С.В.Баюрка	45
ВИЗНАЧЕННЯ СКЛАДУ ТОКОФЕРОЛІВ ТА ЇХ ВПЛИВ НА ФАРМАКОЛОГІЧНУ ДІЮ НАСТОЙКИ “ГРЕТАВОСК” О.Є.Богуцька	48
ОРГАНІЗАЦІЯ ТА ЕКОНОМІКА ФАРМАЦІЇ	51
КОМПЛЕКСНИЙ АНАЛІЗ ВІТЧИЗНЯНОГО РИНКУ ЕКСТЕМПОРАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ПЕДІАТРІЇ О.П.Гудзенко, Д.І.Дмитрієвський, О.Д.Немятих, К.В.Кулдіркаєва	51
ІНФОРМАЦІЙНО-АНАЛІТИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ РИНКУ ПРЕПАРАТІВ ХОНДРОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ І.О.Міщенко, О.І.Тихонов, О.В.Доровський	55
ОБГРУНТУВАННЯ ОРГАНІЗАЦІЙНОЇ СТРУКТУРИ УПРАВЛІННЯ СИСТЕМОЮ ОЦІНКИ ТЕХНОЛОГІЙ В ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я ТА ФАРМАЦІЇ К.Л.Косяченко	59
СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО УПРАВЛІННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНИМИ ВІДХОДАМИ НА РІЗНИХ РІВНЯХ ВЛАДИ Р.В.Сагайдак-Нікітюк	63

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ	66
ВПЛИВ МАЗІ “ФІЛЕТОЛ” НА МОРФОСТРУКТУРУ ШКІРИ В УМОВАХ АСЕПТИЧНОЇ ТРАФАРЕТНОЇ РАНИ У ЩУРІВ Ахмад Ібрагім Солейман, Ю.Б.Лар’яновська, О.В.Ткачова	66
МОРФОЛОГІЯ СУГЛОБОВОГО ХРЯЩА ЩУРІВ З КОРТИКОСТЕРОЇДНОЮ ДИСТРОФІЄЮ ПРИ ЛІКУВАННІ КОМБІНАЦІЄЮ ГЛЮКОЗАМІНУ ГІДРОХЛОРИДУ З ПАРАЦЕТАМОЛОМ ТА ДИКЛОФЕНАКОМ НАТРІЮ Н.В.Дєдх, Л.М.Бенгус, В.О.Туляков, І.О.Батура	70
АНТИАРИТМІЧНА ДІЯ ТАБЛЕТОВАНОЇ ФОРМИ КОМПЛЕКСУ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН З ЧИНИ ПОСІВНОЇ В.А.Волковой, Н.М.Шахватава, Н.В.Решетняк	75
ГРАВІДОПРОТЕКТОРНІ ВЛАСТИВОСТІ ХОФІТОЛУ НА МОДЕЛІ ПЛАЦЕНТАРНОЇ ДИСФУНКЦІЇ, ЩО ВИНИКАЄ В УМОВАХ ГОСТРОЇ АЛКОГОЛЬНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ Н.Я.Асадуллаєва, І.М.Риженко, Г.В.Зайченко	78

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ГЕЛЯ “АПИ-АРТ” ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АРТРИТОС И АРТРОЗОВ В.В.Михайленко, А.И.Тихонов, А.М.Котенко	3	DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY OF “API-ART” GEL FOR TREATING ARTHRITIS AND ARTHROSIS V.V.Mikhailenko, O.I.Tikhonov, O.M.Kotenko	3
РАЗРАБОТКА КАПСУЛИРОВАННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ, КОТОРАЯ СОДЕРЖИТ ЭКСТРАКТ ЭХИНАЦЕИ ПУРПУРНОЙ И ЯНТАРНУЮ КИСЛОТУ И.Е.Цокало, А.И.Зайцев	7	DEVELOPMENT OF THE CAPSULAR DOSAGE FORM CONTAINING ECHINACEAE PURPUREA EXTRACT AND SUCCINIC ACID I.Ye.Tsokalo, O.I.Zaitsev	7
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ДЛЯ МЕСТНОГО ЛЕЧЕНИЯ ОНИХОМИКОЗОВ О.О.Вашченко, Т.В.Скорохода, Т.Г.Калинюк	11	THE PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT OF A MEDICINE FOR TOPICAL TREATMENT OF ONYCHOMYCOSIS O.O.Vashchenko, T.V.Skorokhoda, T.G.Kalynyuk	11
ИЗУЧЕНИЕ ВЛАГОПОГЛОЩЕНИЯ МОДЕЛЬНЫХ СМЕСЕЙ С ЦЕОЛИТОМ ПРИРОДНЫМ В.Д.Рыбачук	15	STUDY OF MOISTURE ABSORPTION BY MODEL MIXTURES WITH NATURAL ZEOLITE V.D.Rybachuk	15
ИССЛЕДОВАНИЕ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК КОМПОНЕНТОВ СОСТАВА ГРАНУЛ “ЖКТ-1” ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА С.В.Спиридонов	18	RESEARCH OF TECHNOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE COMPONENTS OF “GIT-1” GRANULES FOR TREATING GASTROINTESTINAL TRACT DISEASES S.V.Spiridonov	18
РАЗРАБОТКА СОСТАВА ДЕТОКСИЦИРУЮЩЕГО ГЕЛЯ Е.Н.Роик, А.Г.Башура	21	DEVELOPMENT OF A DETOXIFYING GEL O.M.Roik, O.G.Bashura	21
СИНТЕЗ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ С АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТЬЮ В РЯДУ 4-МЕТИЛ-2-ХЛОРХИНОЛИН-6-АЛКИЛСУЛЬФАМИДОВ И.С.Грищенко, Т.А.Алексеевко, В.А.Зубков, Т.А.Цапко	24	SYNTHESIS OF BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCES WITH ANTIMICROBIAL ACTIVITY AMONG 2-CHLORO-4-METHYLQUINOLINE-6-ALKYLSULFAMIDES I.S.Grytsenko, T.O.Oleksiyenko, V.O.Zubkov, T.O.Tsapko	24
ПОИСК НОВЫХ АНАЛЬГЕТИКОВ В РЯДУ ПИРИДИЛАМИДОВ 4-ГИДРОКСИ-6,7-ДИМЕТОКСИ-2-ОКСО- 1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-3-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ Е.В.Моспанова, И.В.Украинец, О.В.Бевз, Л.В.Савченкова, С.И.Янкович	29	THE SEARCH OF NEW ANALGESICS IN THE RANGE OF 4-HYDROXY-6,7-DIMETHOXY-2-OXO-1,2-DIHYDRO- QUINOLINE-3-CARBOXYLIC ACID PYRIDYLAMIDES O.V.Mospanova, I.V.Ukrainets, O.V.Bevz, L.V.Savchenkova, S.I.Yankovich	29
РАЗРАБОТКА МЕТОДА КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ГИДРОХЛОРИДА 3-МОРФОЛИН- 4-ИЛПРОПИЛАМИДА 1-АЛЛИЛ-4-ГИДРОКСИ- 6,7-ДИМЕТОКСИ-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН- 3-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ Л.В.Сидоренко, И.В.Украинец, Т.В.Алексеева	32	DEVELOPMENT OF THE QUANTITATIVE DETERMINATION METHOD FOR 1-ALLYL-4-HYDROXY- 6,7-DIMETHOXY-2-OXO-1,2-DIHYDROQUINOLINE- 3-CARBOXYLIC ACID 3-MORPHOLIN-4-YLPROPYLAMIDE HYDROCHLORIDE L.V.Sidorenko, I.V.Ukrainets, T.V.Alexeeva	32
КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ АРГИНИНА В КАПСУЛАХ “АПИНИН” МЕТОДОМ ВЭЖХ Е.П.Ромась, А.И.Тихонов	37	ASSAY OF ARGININE IN “APININ” CAPSULES BY THE HPLC METHOD K.P.Romas, O.I.Tikhonov	37
АМИНОКИСЛОТНЫЙ И ЭЛЕМЕНТНЫЙ СОСТАВ НЕКОТОРЫХ ВИДОВ PHASEOLUS L. С.В.Ковалев, В.Н.Ковалев, О.Н.Безуглая	41	AMINO ACID AND ELEMENT COMPOSITION OF SOME PHASEOLUS SPECIES S.V.Kovalyov, V.M.Kovalyov, O.M.Bezuygla	41
РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФЛУВОКСАМИНА С.В.Баяурка	45	DEVELOPMENT OF FLUVOXAMINE QUANTITATIVE DETERMINATION METHODS S.V.Bayurka	45

ИЗУЧЕНИЕ СОСТАВА ТОКОФЕРОЛОВ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ НАСТОЙКИ “ГРЕТАВОСК” Е.Е.Богущая	48	DETERMINATION OF THE TOCOPHEROL COMPOSITION AND THEIR INFLUENCE ON THE PHARMACOLOGICAL ACTION OF “GRETAVOSK” TINCTURE O.Ye.Bogutska	48
КОМПЛЕКСНЫЙ АНАЛИЗ ОТЕЧЕСТВЕННОГО РЫНКА ЭКСТЕМПОРАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ПЕДИАТРИИ А.П.Гудзенко, Д.И.Дмитриевский, О.Д.Немятых, К.В.Кулдыркаева	51	THE COMPLEX ANALYSIS OF THE DOMESTIC MARKET OF EXTEMPORAL MEDICINES FOR PEDIATRICS O.P.Gudzenko, D.I.Dmitrievsky, O.D.Nemyatykh, K.V.Kuldyrkaeva.	51
ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ РЫНКА ПРЕПАРАТОВ ХОНДРОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ И.А.Мищенко, А.И.Тихонов, А.В.Доровской	55	THE INFORMATION ANALYTICAL RESEARCH OF THE PHARMACEUTICAL MARKET OF MEDICINES WITH THE CHONDROPROTECTIVE ACTION I.O.Mishchenko, O.I.Tikhonov, O.V.Dorovskoy.	55
ОБОСНОВАНИЕ ОРГАНИЗАЦИОННОЙ СТРУКТУРЫ УПРАВЛЕНИЯ СИСТЕМОЙ ОЦЕНКИ ТЕХНОЛОГИЙ В ЗДРАВООХРАНЕНИИ И ФАРМАЦИИ К.Л.Косяченко	59	GROUNDING OF THE ORGANIZATIONAL STRUCTURE OF MANAGEMENT OF THE TECHNOLOGIES ASSESSMENT SYSTEM IN HEALTH PROTECTION AND PHARMACY K.L.Kosyachenko	59
СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К УПРАВЛЕНИЮ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИМИ ОТХОДАМИ НА РАЗНЫХ УРОВНЯХ ВЛАСТИ Р.В.Сагайдак-Никитюк	63	MODERN APPROACHES TO THE MANAGEMENT OF PHARMACEUTICAL WASTES AT DIFFERENT LEVELS OF POWER R.V.Sagaydak-Nikityuk	63
ВЛИЯНИЕ МАЗИ “ФИЛЕТОЛ” НА МОРФОСТРУКТУРУ КОЖИ В УСЛОВИЯХ АСЕПТИЧЕСКОЙ ТРАФАРЕТНОЙ РАНЫ У КРЫС Ахмад Ибрагим Солейман, Ю.Б.Ларьяновская, О.В.Ткачева	66	THE EFFECT OF “FILETOL” OINTMENT ON THE SKIN MORPHOLOGICAL STRUCTURE UNDER ASEPTIC SCREEN INJURY IN RATS Ahmad Ibragim Soleiman, Yu.B.Laryanovska, O.V.Tkachova	66
МОРФОЛОГИЯ СУСТАВНОГО ХРЯЩА КРЫС С КОРТИКОСТЕРОИДНОЙ ДИСТРОФИЕЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ КОМБИНАЦИЕЙ ГЛЮКОЗАМИНА ГИДРОХЛОРИДА С ПАРАЦЕТАМОЛОМ И ДИКЛОФЕНАКОМ НАТРИЯ Н.В.Дедух, Л.М.Бенгус, В.А.Туляков, И.А.Батура	70	MORPHOLOGY OF ARTICULAR CARTILAGE OF RATS WITH CORTICOSTEROID DYSTROPHY IN THE TREATMENT BY COMBINATIONS OF GLUCOSAMINE HYDROCHLORIDE WITH PARACETAMOL AND SODIUM DICLOFENAC N.V.Dedukh, L.M.Bengus, V.O.Tulyakov, I.O.Batura	70
АНТИАРРИТМИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ТАБЛЕТИРОВАННОЙ ФОРМЫ КОМПЛЕКСА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ ЧИНЫ ПОСЕВНОЙ В.А.Волковой, Н.Н.Шахватова, Н.В.Решетняк	75	THE ANTI-ARRHYTMIC ACTIVITY OF THE TABLET FORM OF THE BAS COMPLEX FROM LATHYRUS SATIVUS V.A.Volkovoy, N.M.Shakhvatova, N.V.Reshetnyak	75
ГРАВИДОПРОТЕКТОРНЫЕ СВОЙСТВА ХОФИТОЛА НА МОДЕЛИ ПЛАЦЕНТАРНОЙ ДИСФУНКЦИИ В УСЛОВИЯХ ОСТРОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ Н.Я.Асадуллаева, И.М.Рыженко, А.В.Зайченко	78	GRAVIDOPROTECTIVE PROPERTIES OF CHOPHYTOL IN THE MODEL OF PLACENTAL DYSFUNCTION CAUSED BY THE ACUTE ALCOHOL INTOXICATION N.Ya.Asadullaeva, I.M.Ryzhenko, G.V.Zaychenko.	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 19.05.2011 р. Формат 60x84 1/8. Папір офсетний. Друк ризографія.
Умовн. друк. арк. 10,23. Обліков.-вид. арк. 11,87. Тираж 160 прим.

Літературний редактор А.Л.Краснікова; комп’ютерна верстка О.М.Білінська.